

Behandling av luftvägsinfektioner hos barn med läkemedel och andra preparat

En kartläggning av systematiska översikter

Rapportserie Denna rapport hör till serien SBU Kartlägger. Rapportserien baseras på systematiska litteraturgenomgångar av forskningsartiklar. Rapporten har utarbetats av en grupp sakkunniga inom ämnesområdet. De sakkunniga har bland annat preciserat frågeställningen, bedömt forskningens kvalitet och diskuterat de sammanvägda resultat som framkommit. Frågeställningen belyses ur ett etiskt perspektiv. Rapporten har granskats såväl internt inom SBU som av externa granskare inom området.

ISSN 1400-1403

Innehållsdeklaration	✓ Systematisk litteratursökning	✓ Framtagen i samarbete med sakkunniga
	✓ Relevansgranskning	✓ Patienter/brukare medverkat
	✓ Kvalitetsgranskning	✓ Etiska aspekter
	Sammanvägning av resultat	✓ Ekonomiska aspekter
	Evidensgradering gjord av SBU	✓ Samhälleliga perspektiv
	Evidensgradering gjord externt	✓ Godkänd av SBU:s prioriterings- och kvalitetsgrupp
	Baseras på en systematisk litteraturoversikt	✓ Godkänd av SBU:s nämnd
	Konsensusprocess	

Nyckelord Läkemedel, Barn, Luftvägsinfektion, Förkylning, Influensa, Lunginflammation, Krupp, Bihåleinflammation, Öroninflammation, Hosta

Utgiven Maj 2016

Giltighetstid Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat

Beställ Denna rapport (nr 251) kan beställas från Strömberg distribution.
Telefon: 08-779 96 85 • Fax: 08-779 96 10 • E-post: sbu@strd.se

Produktion Grafisk produktion av Åsa Isaksson, SBU. Tryckt av Elanders Sverige AB, Mölnlycke, 2016. Omslagsfoto: Shutterstock

Diarienummer UTV2015/83

Citera denna rapport SBU. Behandling av luftvägsinfektioner hos barn med läkemedel och andra preparat. En kartläggning av systematiska översikter. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2016. SBU-rapport nr 251. ISBN 978-91-85413-94-2.

Innehåll

Sammanfattning	7
1 Inledning	11
Syfte	11
Målgrupper	11
2 Bakgrund	13
Begrepp och definitioner	14
— Systematisk översikt	14
— Vetenskaplig kunskapslucka	15
— Kartläggning av systematiska översikter	15
— AMSTAR	15
— Primärstudie	15
— Randomiserad kontrollerad studie (RCT)	15
— HTA-rapport	15
— Metaanalys	16
— PICO	16
— Antibiotika	16
3 Metod för den systematiska kartläggningen	17
Frågeställningar	17
— Frågeställning enligt PICO	17
— Inkluderade domäner	18
Avgränsning	20
— Exklusionskriterier	20
Metodik för urval av studier	21
Metodik för bedömning av studiekvalitet	21
Metoder för sammanställning av resultat	23
4 Resultat	25
Flödesschema ingående studier	25
Kartläggning till domäner	26
Vetenskaplig kunskap och kunskapsluckor	27
5 Infektion i näsa eller svalg	31
Sammanfattning av resultaten	31
Förkylning eller akut övre luftvägsinfektion	31
— Antihistamin-avsvällande-smärtstillande	32
— Kortison	32
— C-vitamin	32
— Antibiotika	33
— Zink	33
Bihåleinflammation	33
— Avsvällande, antihistamin och nässköljning	33
— Antibiotika	33

Halsfluss (J03, J35)	34
— Typ av antibiotika och längd på behandlingen	34
Halsböld (J36)	35
Körtelfeber (B27)	35
— Kortison	35
6 Öroninfektion	37
Sammanfattning av resultaten	37
Mellanöreinflammation, akut otitis media, AOM (H66, H67)	38
— Antibiotikabehandling	38
— Avsvällande och antihistamin	39
— Lokalbehandling med smärtstillande örondroppar	40
Mastoidit (H70)	40
7 Infektioner i larynx eller trakea	41
Sammanfattning av resultaten	41
Inflammation i struphuvudet, struplocket eller luftstrupen (J04.0, J04, J05.1, J37)	41
Krupp (J05.0)	41
— Adrenalin	42
— Glukokortikoider	42
— Heliox	42
8 Infektion i bronker, lungor eller lungsäck	43
Sammanfattning av resultaten	43
Akut bronkiolit (J21)	44
— Adrenalin	44
— Kortikosteroider	44
— Bronkdilaterande läkemedel	45
— Leukotrienantagonister	45
— Antibiotika	45
— Heliox	46
— Exogent tillförd surfaktant	46
— Deoxiribonukleas	46
— Syrgas	46
— Hyperton saltlösning	47
Kikhosta (A37)	47
— Antibiotika	47
— Symtomatisk behandling	47
Influensa (J09, J10, J11)	47
— Neuraminidashämmare	48
— Amantadin och rimantadin	48
Icke specificerad akut infektion i nedre luftvägarna, hosta eller bronkit (J22, R05.9, J20)	49
— Hosta	49
— Antibiotika	49
— Ambroxol	50
— Inhalation av kortikosteroider	50
— Inhalationsbehandling med antikolinergika	50
— Beta-2-stimulerare	50
— Kromoner	51

— Acetylcystein	51
— Kodein	51
— Klemastinum	51
— Prometazin	52
— Honung	52
Lunginflammation (J12, J13, J14, J15, J16, J17, J18)	52
— Antibiotika	53
— A-vitamin	54
— Zink	54
Variga och nekrotiska tillstånd i nedre luftvägarna (J85, J86)	54
9 Diskussion	55
Etiska och sociala aspekter	55
— Behandling av barn	56
— Forskning	56
Överföring av internationell forskning till svenska förhållanden	57
Resistensutveckling	58
Biverkningar	59
10 Överväganden för forskning, policy och praktik	61
Vetenskapliga kunskapsluckor	61
Etiska implikationer av fortsatt forskning	62
— Prov på mellanöressekret för odling vid mellanöreinflammation (AOM)	63
11 Personer som medverkat till rapporten	65
Projektgrupp	65
— Sakkunniga	65
— SBU	65
Externa granskare	66
Bindningar och jäv	66
SBU:s vetenskapliga råd – Brage	66
SBU:s nämnd	67
12 Ordförklaringar	69
13 Referenser	75
Bilaga 1 Huvudresultat av systematiska översikter med hög och medelhög kvalitet	tillgänglig på www.sbu.se/251
Bilaga 2 Exkluderade systematiska översikter på grund av låg kvalitet	tillgänglig på www.sbu.se/251
Bilaga 3 Översikter exkluderade på grund av relevans	tillgänglig på www.sbu.se/251
Bilaga 4 Sökstrategier	tillgänglig på www.sbu.se/251

Sammanfattning

Syfte

Syftet med projektet är att kartlägga systematiska översikter som utvärderar behandling vid luftvägsinfektioner hos barn, för att tydliggöra vilken vetenskaplig kunskap och vilka kunskapsluckor som fältet rymmer.

Vad tillför denna kartläggning?

Resultaten visar att ett stort antal av de behandlingar som används till barn med luftvägsinfektioner inte har utvärderats i systematiska översikter med hög eller medelhög kvalitet. Denna SBU-rapport är en sammanställning av systematiska översikter på området luftvägsinfektioner hos barn. Rapporten utgör ett kunskapsunderlag och ska inte ses som behandlingsrekommendation.

Bakgrund

Infektioner i luftvägarna är de vanligaste infektionstyperna hos barn upp i skolåldern och 7–10 infektioner per år anses normalt. De flesta luftvägsinfektioner är ofarliga virusinfektioner som går över utan behandling. Barn i åldern 1–7 år får dock betydligt fler antibiotikabehandlingar än äldre barn och vuxna. Denna grupp får dessutom oftare läkemedel mot feber och andra symtom. Rapporten är initierad av Läke-medelsverket i samråd med specialistföreningar inom området.

Metod

En kartläggning innebär att sakkunniga inom fältet identifierar frågeställningar och domäner, i detta fall tillstånd, vilka sedan ligger till grund för en litteratursökning av systematiska översikter. Därefter relevans- och kvalitetsgranskas de identifierade systematiska översikterna varefter resultaten beskrivs. Kartläggningen inkluderar inte någon kvalitetsbedömning av de primärstudier som ingår i de systematiska översikterna. För mer detaljerad information kring metod samt avgränsningar, se Kapitel 3.

Huvudresultat

Totalt identifierades 72 systematiska översikter som bedömdes ha hög eller medelhög kvalitet. Resultatet visar att det finns vetenskaplig kunskap inom en del domäner. Inga systematiska översikter med hög eller medelhög kvalitet identifierades inom domänerna halsböld, mastoidit, samt inflammation i struphuvudet, struplocket eller luftstrupen.

Domän	Systematisk översikt av hög eller medelhög kvalitet	Vetenskaplig kunskap	Vetenskapliga kunskapsluckor
Infektion i näsa eller svalg			
Förkylning eller akut övre luftvägsinfektion	●	●	●
Bihåleinflammation	●	●	●
Halsfluss	●	■	●
Halsböld	■	■	●
Körtelfeber	●	■	●
Öroninfektion			
Akut mellanöreinflammation	●	●	●
Mastoidit	■	■	●
Infektion i larynx eller trakea			
Inflammation i struphuvudet, struplocket eller luftstrupen	■	■	●
Krupp	●	●	●
Infektion i bronker, lungor eller lungsäck			
Bronkiolit	●	●	●
Kikhosta	●	●	●
Influensa	●	●	●
Icke specificerad infektion i nedre luftvägarna, hosta eller bronkit	●	●	●
Lunginflammation	●	●	●
Variga och nekrotiska tillstånd i nedre luftvägarna	●	●	●

● = Finns ■ = Saknas

Att vetenskaplig kunskap finns betyder att en systematisk översikt med hög eller medelhög kvalitet visar att behandling har eller saknar effekt.

Tabell 1
Sammanfattning av huvudresultaten.

1 Inledning

Syfte

Denna rapport kartlägger kunskap avseende behandling av luftvägsinfektioner hos barn. Målet är att presentera befintlig vetenskaplig kunskap samt att identifiera vetenskapliga kunskapsluckor inom ämnesområdet. Genom detta blir det enklare för verksamhetschefer, läkare, sjuksköterskor och annan berörd personal att på ett effektivt sätt identifiera relevanta och tillförlitliga systematiska översikter. Det kan i sin tur möjliggöra att effektiva metoder används, ineffektiva metoder fasas ut och att mer behandlingsforskning påbörjas för att täppa till befintliga vetenskapliga kunskapsluckor. Arbetet är initierat av Läkemedelsverket i samråd med specialistföreningar på området.

Målgrupper

Rapporten vänder sig till huvudmännen inom svensk hälso- och sjukvård, Läkemedelsverket, barnkliniker, primärvården, forskningsfinansiärer och forskare samt patienter och anhöriga.

2 Bakgrund

Feber eller andra infektionssymtom hos barn är en av de vanligaste orsakerna till kontakt med 1177 Vårdguiden och akutbesök på vårdcentral. I runt 80 procent orsakas symtomen av en luftvägsinfektion. De flesta luftvägsinfektioner är ofarliga virusinfektioner som går över utan behandling. Mot luftvägsinfektioner får emellertid barn i åldern 1 till 7 år betydligt fler antibiotikakurer än äldre barn och vuxna [1]. Under år 2014 expedierade svenska apotek 457 951 recept på antibiotika utställda på barn under 15 år [2]. Barn får också ofta febernedsättande trots att det inte är säkert att nyttan överstiger skadan.

Det är främst barn under 2 år som drabbas av allvarliga infektioner. En allmänläkare möter i snitt 2 till 3 barn om året som behöver akut remiss till sjukhus på grund av infektion [3]. Utmaningen för vården ligger i att identifiera de barn som behöver läkemedel och att inte missa de barn som behöver omedelbar diagnostik och behandling för att inte bli allvarligt sjuka.

Infektion i mellanörat (akut otitis media, AOM) är idag den vanligaste enskilda orsaken till antibiotikabehandling av barn i Sverige. Nya behandlingsrekommendationer från Läkemedelsverket för behandling vid öroninflammation gavs ut 2000 och 2010 kom en reviderad upplaga [4]. Den rekommendation från 2010 som gäller idag är aktiv exspektans (avvaktande) till för övrigt friska opåverkade barn mellan 1 och 12 år. Förskrivningen av antibiotika för denna indikation har nästan halverats sedan 2010 utan att antalet allvarliga komplikationer ökat [5].

Systematiska översikter är ett mycket viktigt bidrag till den vetenskapliga litteraturen då de ger verksamhetschefer, sjukvårdspersonal och forskare en möjlighet att i komprimerad form ta del av evidensläget inom ett visst område. På senare år har antalet publicerade systematiska översikter ökat kraftigt och denna trend lär fortsätta [6,7]. Samtidigt utgör en illa gjord systematisk översikt som är behäftad med metodfel en risk för spridning av felaktig kunskap genom att ge intrycket av statistiskt understödd och solid vetenskaplig evidens. Det är därför av största vikt att systematiska översikter, på samma sätt som primärstudier, utsätts för oberoende kvalitetsgranskning enligt kvalitetssäkrade metoder [8,9].

Regeringen gav 2009 SBU i uppdrag att identifiera vetenskapliga kunskapsluckor i hälso- och sjukvården [10]. Som en del i detta uppdrag tar SBU fram systematiska kartläggningar på angelägna områden. Hittills har SBU genomfört systematiska kartläggningar på tre områden, käkkirurgi, barn- och ungdomstandvård samt förlossningsskador [11–13].

Begrepp och definitioner

I avsnittet presenteras de viktigaste begreppen. Förklaring av enskilda termer finns i Kapitel 12 Ordförklaringar.

Systematisk översikt

En systematisk översikt är en kunskapssammanställning av primärstudier avseende en tydlig och avgränsad fråga. För att göra en systematisk översikt används en strukturerad och transparent metod för att finna, välja ut, kritiskt bedöma samt sammanfatta studier relevanta för frågeställningen. En bra systematisk översikt följer vissa principer som ska minimera riskerna för att slump eller godtycklighet påverkar slutsatserna. Hit hör:

- en preciserad fråga/problem
- reproducerbarhet: redovisning av urvalskriterier (inklusions- och exklusionskriterier)
- systematisk sökning efter all relevant litteratur
- kvalitetsgranskning av samtliga studier som uppfyller urvalskriterierna
- extraktion av data och tabellering från de studier som har kvalitetsgranskats
- sammanvägning av resultaten i till exempel en metaanalys
- en bedömning av hur välgrundade resultaten är (evidensgradering).

Vetenskaplig kunskapslucka

Enligt SBU föreligger en vetenskaplig kunskapslucka¹ om:

- en eller flera systematiska översikter, med hög eller medelhög kvalitet, pekar på oklarhet kring en behandlingseffekt
- systematiska översikter av hög eller medelhög kvalitet saknas.

Kartläggning av systematiska översikter

En systematisk kartläggning utgår från en bred databassökning efter befintliga systematiska översikter. De översikter som uppfyller urvalskriterierna kvalitetsgranskas med hjälp av AMSTAR granskningsmall [14,15]. De översikter som bedöms ha hög och medelhög kvalitet sorteras sedan in i på förhand utvalda domäner för att bedöma var det finns vetenskaplig kunskap och var det finns vetenskapliga kunskapsluckor. I projektet kvalitetsgranskas endast de systematiska översikterna. Ingående primärstudier granskas inte.

AMSTAR

AMSTAR är en granskningsmall för att utvärdera kvaliteten på en systematisk översikt bestående av tolv olika frågor [14,15].

Primärstudie

En studie som innehåller nya resultat, och inte bara bygger på redan publicerad forskning benämns primärstudie. Termen används för att särskilja mot sekundärstudier som innebär analyser av tidigare studier som till exempel en systematisk översikt eller en översiktsartikel.

Randomiserad kontrollerad studie (RCT)

En randomiserad kontrollerad studie (RCT) är en klinisk undersökning av effekten av en behandling. Studien kännetecknas av att patienterna fördelas slumpmässigt till att antingen få behandlingen man vill undersöka eller en kontrollbehandling. Randomisering innebär slumpmässig fördelning av deltagarna mellan grupperna i en undersökning.

HTA-rapport

En HTA-rapport (health technology assessment) är en systematisk utvärdering av primärstudier, innefattande medicinska, ekonomiska, sociala och etiska aspekter av olika metoder för profylax, diagnostik och behandling inom hälso- och sjukvården.

¹ Den brittiska databasen över vetenskapliga kunskapsluckor, UK DUEts (Database of Uncertainties about the Effects of Treatments) har samma definition.

Metaanalys

En metaanalys är en metod för att göra en samlad bedömning av ett antal jämförande primärstudier genom att statistiskt sammanföra deras resultat. Metaanalysen redovisar samtliga resultat i form av ett jämförande resultatmått (t ex oddskvot) med tillhörande konfidensintervall samt, genom en statistisk sammanslagning av resultaten, ett samlat resultatmått med tillhörande konfidensintervall. Vanligen presenteras även ett skogsdiagram (forest plot). Proceduren ger en överblick över tillgängliga resultat och deras samstämmighet (homogenitet). De summerade jämförelsemåtten ger en sammanfattande uppfattning om huruvida publikationerna visat att en metod är bättre än en annan metod (eller bättre än ingen åtgärd alls).

PICO

PICO är en förkortning för population, intervention, control och outcome (utfallsmått). Genom att definiera vilka studiepopulationer, behandlingar, kontrollbehandlingar och utfallsmått som är relevanta för frågan fastställer man de huvudsakliga inklusionskriterierna. För de flesta medicinska frågor är PICO-systemet användbart.

Antibiotika

Antibiotika är ett samlingsbegrepp för de läkemedel som används för att behandla infektioner som orsakas av bakterier.

Tabell 2.1
Olika typer av antibiotika.

Antibiotikagrupp	Verksamhetsmekanism	Exempel på preparat inom gruppen
Penicillin	Förhindrar uppbyggnaden av bakteriernas cellvägg	Penicillin V och G Amoxicillin
Cefalosporiner	Förhindrar uppbyggnaden av bakteriernas cellvägg	Ceftriaxone Cefotaxime Cefuroxime Ceftazidime Ceftibuten
Tetracykliner	Hämmar proteinsyntesen	Doxycyklin Tetracyklin
Makrolider	Hämmar proteinsyntesen	Azitromycin Erytromycin Klaritromycin
Kinoloner	Förhindrar att bakterierna delar sig	Ciprofloxacin Levofloxacin
Trimetoprim och sulfonamider Trimetoprim-sulfametoxazol (kombinationspreparat; kallas också co-trimoxazole eller trim-sulfa)	Hämmar bakteriernas tillverkning av folsyra	Trimetoprim Sulfametoxazol + trimetoprim
Oxazolidinoner	Hämmar proteinsyntesen	Linezolid
Aminoglykosider	Hämmar proteinsyntesen	Gentamicin

3 Metod för den systematiska kartläggningen

Projektgruppen har identifierat, relevans- och kvalitetsbedömt systematiska översikter och därefter sammanställt resultaten.

Frågeställningar

För vilka behandlingar av luftvägsinfektioner hos barn finns vetenskaplig kunskap respektive kunskapsluckor?

Frågeställning enligt PICO

Studiedesign: Systematiska översikter

P (Population): Barn och ungdomar upp till 18 år med luftvägsinfektioner enligt förutbestämda domäner (se nedan)

I (Intervention):

- Läkemedelsbehandling, inklusive, vitaminer, mineralämnen, saltlösningar och syrgas
- Blodtransfusion, bröstmjolk, probiotika, honung, och xylitol

C (Kontrollgrupp): Effekt av annan behandling/placebobehandling

O (Effektmått, utfallsmått): Effekt av behandling, biverkningar

Inkluderade domäner

De mest prioriterade domänerna inom ämnesområdet läkemedelsanvändning för luftvägsinfektioner hos barn identifierades av projektets fyra sakkunniga samt genom en remissrunda till andra sakkunniga inom området. Under remissen efterfrågades relevans hos de framtagna domänerna samt om något ytterligare domän borde ingå. Efter remissrundan lade projektgruppen till domänen otit, i övrigt antogs den prioritering som gjorts av projektgruppens sakkunniga. De utvalda domänerna inom ämnesområdet läkemedelsanvändning för luftvägsinfektioner hos barn delades in efter ICD-10 kategorier¹:

Figur 3.1
Anatomisk
förteckning över
de övre och
nedre luftvägarna.

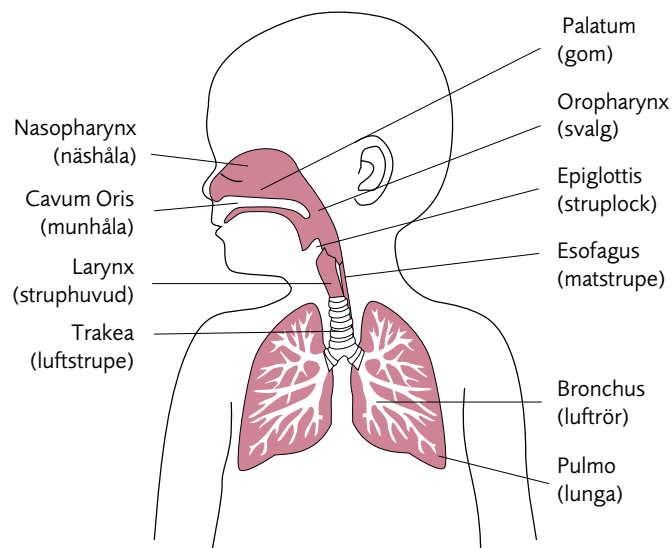


ILLUSTRATION: EMMA ÖSTERMAN

Infektion i näsa eller svalg

Förkylning eller akut övre luftvägsinfektion

- Akut nasofaryngit (förkylning) (J00),
- Akut övre luftvägsinfektion med multipel och icke specificerad lokalisation (J06)

Bihåleinflammation (rinosinuit)

- Akut sinuit (bihåleinflammation) (J01)

¹ ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Tenth Revision) är den nu gällande upplagan av ICD, en allmänt accepterad standard för klassificering av sjukdomar, utgiven av Världshälsoorganisationen (WHO). ICD-10 kategorier kan i vissa fall skilja sig mot de indelningar som finns ibland annat behandlingsrekommendationer av Läkemedelsverket.

Halsfluss (faryngotonsillit)

- Akut tonsillit (tonsillinflammation) (J03)
- Akut faryngit (halskatarr) (J02)

Halsböld

- Peritonsillit (halsböld) (J36)

Körtelfeber

- Körtelfeber (mononukleos) (B27)

Öroninfektion

Akut mellanöreinflammation

- Varig och icke specificerad mellanöroninflammation (H66)
- Mellanöroninflammation vid sjukdomar som ej klassificeras annorstädes (H67)

Mastoidit

- Inflammation i mastoidituskottet och besläktade sjukdomar (H70)

Infektion i larynx eller trakea

Inflammation i struphuvudet, struplocket eller luftstrupen

- Akut laryngit (inflammation i struphuvudet) (J04.0)
- Trakeit (inflammation i luftstrupen) (J04)
- Akut epiglottit (inflammation i struplocket) (J05.1)
- Kronisk laryngit och laryngotrakeit (inflammation i struphuvudet-luftstrupen) (J37)

Krupp (tidigare kallad falsk krupp)

- Akut obstruktiv laryngit (pseudokrupp) (J05.0)

Infektion i bronker, lungor eller lungsäck

Bronkiolit

- Akut bronkiolit (katarr i de små luftvägarna) (J21)

Kikhosta

- Kikhosta (A37)

Influensa

- Influensa orsakad av vissa identifierade influensavirus (J09)
- Influensa orsakad av annat identifierat influensavirus (J10)
- Influensa, virus ej identifierat (J11)

Icke specificerad infektion i nedre luftvägarna, hosta eller bronkit

- Icke specificerad akut infektion i nedre luftvägarna (J22)
- Hosta (R05.9)
- Akut bronkit (J20)

Lunginflammation

- Viruspneumoni som ej klassificeras annorstädes (J12)
- Pneumoni orsakad av *Streptococcus pneumoniae* (J13)
- Pneumoni orsakad av *Haemophilus influenzae* (J14)
- Bakteriell pneumoni som ej klassificeras annorstädes (J15)
- Pneumoni orsakad av infektiösa organismer som ej klassificeras annorstädes (J16)
- Pneumoni vid sjukdomar som klassificeras annorstädes (J17)
- Pneumoni orsakad av icke specificerad mikroorganism (J18)

Variga och nekrotiska tillstånd i nedre luftvägarna

- Abscess i lunga och mediastinum (lungmellanrummet) (J85)
- Empyem (varansamling i lungsäcken) (J86)

Avgränsning

Exklusionskriterier

Artiklar exkluderades om populationen bestod av:

- barn med cystisk fibros
- stamcellstrplanterade barn
- neonatala barn motsvarande gestationsålder under 44 fullgångna veckor, det vill säga ett fullgånget barn räknas som neonatalt under första levnads-månaden medan ett för tidigt fött barn räknas som neonatalt till och med en månad efter den beräknade tiden för barnets födelse.

Systematiska översikter som omfattar både barn och vuxna har enbart inkluderats om författarna presenterat en subgruppsanalys för resultatet hos barn.

Artiklar som utvärderar primär behandling av tuberkulos eller HIV exkluderades. Likaså artiklar som enbart inkluderar barn infekterade med RS-virus då Läkemedelsverket nyligen publicerat nya behandlingsrekommendationer

för denna patientgrupp [16]. Projektgruppen har även exkluderat artiklar som undersöker munhälsans betydelse för uppkomst av infektioner.

Dessutom exkluderades naturläkemedel, homeopati och all preventiv behandling av luftvägsinfektioner inklusive vacciner.

Översikter på andra språk än engelska samt de nordiska språken exkluderades.

Metodik för urval av studier

Litteratursökningen gjordes fram till den 25 november 2015 i tre databaser: PubMed, Cochrane Library (deldatabaserna CDSR, DARE & HTA), och Embase (Bilaga 4, www.sbu.se/251). Inga begränsningar för publiceringsår gjordes.

För att de systematiska översikterna skulle bedömas som relevanta ställde projektgruppen dessa två krav:

- att de uppfyllde samtliga delar av PICO (population, intervention, kontroll samt utfallsmått) som beskrivs i avsnittet Frågeställning enligt PICO
- att frågeställningen skulle innefatta någon/några av de förutbestämda domänerna.

Relevanta systematiska översikter identifierades och selekterades i tre steg: (1) litteratursökning, (2) urval efter bedömning av de systematiska översikternas sammanfattning (abstrakt) samt (3) urval efter att ha läst de systematiska översikterna i sin helhet (relevansbedömning).

Granskning av översikternas abstrakt avseende relevans gjordes parvis av projektgruppens sakkunniga, oberoende av varandra. Urvalet av artiklar som skulle läsas i fulltext var generöst. Detta innebar att endast de abstrakt som med säkerhet inte uppfyllde kriterierna exkluderades. Det räckte dessutom med att en ur paret ansåg att en artikel skulle inkluderas för att den skulle läsas i sin helhet.

Relevansbedömningen av översikterna genomfördes parvis av projektgruppens medlemmar. Vid oenighet fördes först en diskussion inom paret och vid behov involverades hela projektgruppen i diskussionen och beslut togs i konsensus. För flödesschema av urval av studier, se Figur 4.1.

Metodik för bedömning av studiekvalitet

Projektgruppen bedömde de systematiska översikternas vetenskapliga kvalitet med stöd av AMSTAR granskningsmall [15]. Efter diskussion och i enlighet

med tidigare systematiska kartläggningar inom barntandvården och käkkirurgi [11,12] kom projektgruppen fram till att frågorna 1–3 och 5–8 i AMSTAR var de viktigaste. Om en fråga i AMSTAR inte besvarats i översikten bedömdes detta som att författarna inte rapporterat detta, vilket resulterade i ett nej-svar. För de förutbestämda kriterier för låg, medelhög och hög kvalitet som projektgruppen enats om, se Tabell 3.1. Projektgruppen har strävat efter att avgöra om översiktsförfattarna haft intressekonflikter samt om de tagit hänsyn till detta vid kvalitetsbedömning av primärstudierna. Projektgruppen har dock inte bedömt eventuella intressekonflikter hos författarna till de ingående primärstudierna.

Kvalitetsgranskningen genomfördes av projektgruppens medlemmar där samtliga översikter granskades av minst två personer oberoende av varandra. I fall där en granskare varit medförfattare i en artikel, överlämnades granskning till två andra projektmedlemmar för att undvika jäv. Oenigheter löstes genom konsensus och en tredje person inom projektgruppen rådfrågades vid behov. Generellt kontrollerades inte data i varje enskild primärstudie som ingår i de systematiska översikterna. I undantagsfall gjordes stickprovskontroller av enskilda primärstudier där det rädde oenighet eller oklarhet angående resultaten eller slutsatserna i översikten. Då flera systematiska översikter med samma frågeställning och samma inkluderade studier återfanns, inkluderades endast den senast publicerade. När projektgruppen fann systematiska översikter som till stor del inkluderat samma primärstudier men inte var helt identiska, har båda översikterna inkluderats i denna kartläggning. Detta har då kommenterats i resultattexten.

Tabell 3.1
Förbestämda kriterier
för hög, medelhög
och låg kvalitet*.

Kvalitet	Kriterium
Hög kvalitet	Ja-svar på följande frågor: Redovisas en förutbestämd metod för genomförandet? (AMSTAR fråga 1) Gjordes studieurval och dataextraktion av två oberoende granskare? (AMSTAR fråga 2) Var litteratursökningen av tillfredsställande omfattning? (AMSTAR fråga 3) Finns förteckningar över inkluderade och exkluderade studier? (AMSTAR fråga 5) Har de inkluderade studiernas karakteristika och resultat redovisats? (AMSTAR fråga 6) Har den vetenskapliga kvaliteten hos de ingående studierna utvärderats och dokumenterats? (AMSTAR fråga 7) Har vederbörlig hänsyn tagits till de inkluderade studiernas vetenskapliga kvalitet vid formulering av slutsatserna? (AMSTAR fråga 8) Användes lämpliga metoder för sammanvägning av studiernas resultat? (AMSTAR fråga 9) Har sannolikheten för publikationsbias bedömts? (AMSTAR fråga 10) Är eventuella intressekonflikter angivna? (AMSTAR fråga 11)
Medelhög kvalitet	Ja-svar på frågorna 1, 2 och 5–8, två eller fler databassökningar
Låg kvalitet	Ett nej-svar på någon av frågorna listade under medelhög kvalitet eller litteratursökning som begränsats till en databas

* Frågorna utgår från granskningsmallen AMSTAR.

** En förteckning över inkluderade studier måste finnas, däremot kan förteckning över exkluderade studier saknas.

Metoder för sammanställning av resultat

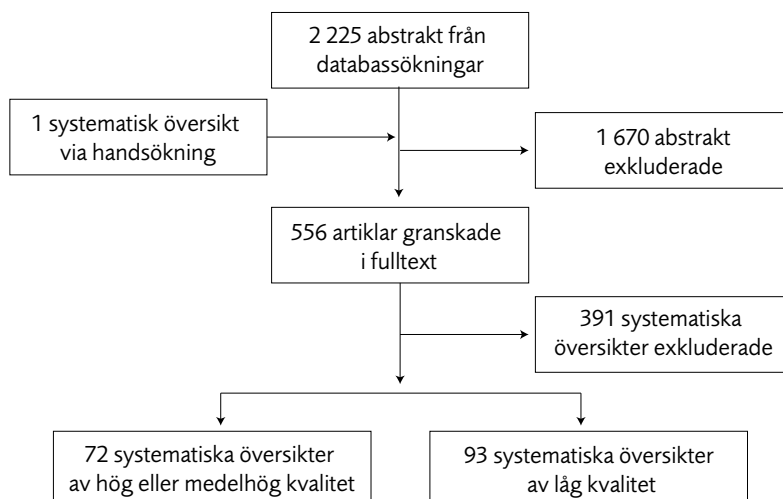
För att tydliggöra inom vilka domäner det finns vetenskapligt sammanställd kunskap respektive kunskapsluckor sammanfattades resultaten, genom att beskriva de översikter som inkluderats men inte genom att slå ihop några resultat. Enligt arbetsprocessen beskriven av Whitlock och medarbetare gjordes ingen sammanställning av effektstorleken för de olika interventionerna [17].

Vetenskapliga kunskapsluckor identifierades enligt SBU:s kriterier för en vetenskaplig kunskapslucka, dvs att en eller flera systematiska litteraturöversikter visar på osäker medicinsk effekt av en behandling (inga/få/motsägelsefulla resultat eller studier av låg kvalitet) eller att det saknas systematiska översikter med hög eller medelhög kvalitet. De vetenskapliga kunskapsluckor som identifierades i befintliga systematiska översikter av hög eller medelhög kvalitet finns beskrivna i Tabell 4.2.

4 Resultat

Flödesschema ingående studier

Litteratursökningarna genomfördes fram till och med 25 november 2015. Sökningarna som redovisas i Bilaga 4 genererade 2 225 abstrakt (Figur 4.1). Totalt lästes 556 artiklar i fulltext och 166 av dessa artiklar uppfyllde projektets urvalskriterier och bedömdes som relevanta. Totalt bedömdes 72 systematiska översikter ha hög eller medelhög kvalitet och det är dessa som ligger till grund för resultaten i denna kartläggning, se Bilaga 1. De översikter som bedömdes ha låg kvalitet, totalt 93 stycken, finns redovisade i Bilaga 2. De exkluderade artiklarna finns redovisade i Bilaga 3. Bilagor återfinns på www.sbu.se/251.



Figur 4.1
Flödesschema över urval av systematiska översikter.

Kartläggning till domäner

Samtliga systematiska översikter som bedömdes vara relevanta lades in i de förutbestämda domänerna, se Tabell 4.1. För tre domäner identifierade projektgruppen inga systematiska översikter med hög eller medelhög kvalitet över huvud taget, vilket innebär att all läkemedelsbehandling inom dessa domäner utgör vetenskapliga kunskapsluckor. Dessa domäner är halsböld, mastoidit samt inflammation i struphuvudet, struplocket eller luftstrupen.

Tabell 4.1
Antal och fördelning
av inkluderade
systematiska översikter.

Domän	Antal översikter med hög eller medelhög kvalitet	Antal översikter med låg kvalitet
Infektion i näsa eller svalg		
Förkylning eller akut övre luftvägsinfektion	6	18 ^c
Bihåleinflammation	3	4 ^b
Halsfluss	4	7 ^{ab}
Halsböld	0	0
Körtelfeber	1	0
Öroninfektion		
Akut mellanöreinflammation	8	31 ^{ab}
Mastoidit	0	0
Infektion i larynx eller trakea		
Inflammation i struphuvudet, struplocket eller luftstrupen	0	1
Krupp	3	5
Infektion i bronker, lungor eller lungsäck		
Bronkiolit	15	12 ^d
Kikhosta	2	1
Influensa	4	4
Icke specificerad infektion i nedre luftvägarna, hosta eller bronkit	12	12 ^{cd}
Lunginflammation	13	10
Variga och nekrotiska tillstånd i nedre luftvägarna	1	0
Totalt	72	93

^a En översikt omfattar båda dessa två domäner.

^b En översikt omfattar dessa tre domäner.

^c Sex översikter omfattar båda dessa två domäner.

^d En översikt omfattar båda dessa två domäner.

Vetenskaplig kunskap och kunskapsluckor

I Tabell 4.2 sammanfattas den kunskap respektive de vetenskapliga kunskapsluckor som återfunnits i de 72 systematiska översikterna av hög eller medelhög kvalitet. Observera att när kunskap finns betyder det att en systematisk översikt med hög eller medelhög kvalitet finns där författarna visar att behandling har eller saknar effekt.

Domän	Vetenskaplig kunskap: Slutsats enligt författarna till den systematiska översikten	Systematisk utvärdering saknas alternativt finns där författarna påvisar kunskapslucka för behandling med:
Förkylning eller akut övre luftvägsinfektion	• Ingen effekt av zink vid förkylningssymtom [18] • Viss symtomlindrande effekt av kombination med antihistamin-avsvällande-smärtstillande hos barn över 6 år [19] • Ingen effekt av antibiotika [20]	• Monoterapi med antihistamin, avsvällande eller smärtstillande [19] • Kombination av antihistamin-avsvällande-smärtstillande på barn under 6 år [19] • Kortison oavsett administrationsform [21,22] • C-vitamin [23]
Bihåleinflammation	• Effekt av behandling med amoxicillin, amoxicillin med klavulansyra eller cefuroxim [24]	• Penicillin V eller G [25] • Koksalt [26] • Antihistamin [26] • Avsvällande [26] • Kortison oavsett administrationsform [22]
Halsfluss	–	• Typ av antibiotika och behandlingens längd avseende risk för komplikationer vid en grupp A streptokock (GAS) infektion (glomerulonefrit samt reumatisk feber) [27,28] • Typ av antibiotika som har bäst effekt i olika åldersgrupper [29,30] • Skillnad i effekt av olika antibiotika [29,30]
Halsböld	–	• Läkemedel
Körtelfeber	–	• Kortison [31]

Tabell 4.2
 Vetenskaplig kunskap och vetenskapliga kunskapsluckor.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2
fortsättning

Domän	Vetenskaplig kunskap: Slutsats enligt författarna till den systematiska översikten	Systematisk utvärdering saknas alternativt finns där författarna påvisar kunskapslucka för behandling med:
Akut mellanöre- inflammation	• Bättre effekt med antibiotika (ej penicillin V) jämfört med placebo [32–36] • Olika antibiotika i jämförelse med varandra (ej penicillin V) [32–35,37] • Mycket liten skillnad i effekt vid behandling med antibiotika jämfört med aktiv exspektans (ej penicillin V) [33,34,36] • Behandling med avsvällande och antihistamin återställer snabbare rörlighet av trumhinnan (normalt tympanogram) [38] • Viss smärtstillande effekt av kombination av örondroppar (lokalbedövning) och antibiotikabehandling hos barn över 3 år [39]	• Penicillin V i jämförelse med placebo, aktiv exspektans eller andra antibiotikapreparat [32,35,36] • Smärtstillande örondroppar (lokalbedövning) för barn som inte får antibiotika [39] • Smärtstillande örondroppar i jämförelse med perorala smärtstillande [39]
Mastoidit	–	• Läkemedel
Inflammation i struphuvudet, struplocket eller trakea	–	• Läkemedel
Krupp	• Symtomlindring efter 30 minuter vid inhalation av adrenalin, men inte efter 2 och 6 timmar [40] • Viss effekt av glukokortikoider 6–12 timmar efter behandling [41]	• Adrenalin avseende behandlingsdos [40] • Inhalation av heliox [42] • Glukokortikoider gällande behandlingsdos och administrationsätt [41]
Bronkiolit	• Viss effekt av adrenalin efter ett dygn [43] • Ingen effekt av salbutamol [44] • Ingen effekt av glukokortikoider jämfört med placebo [45] • Viss effekt av kombination av hög initial dos av dexametason och adrenalin [45]	• Adrenalin gällande behandlingsdos [43] • Surfaktant vid intensivvårdskrävande bronkiolit [46] • Deoxiribonukleas [47] • Syrgas avseende administrationsväg [48] • Syrgas avseende vid vilken saturationsgrad behandling ska påbörjas [48] • Antibiotika [49] • Hyperton koksalt [50–53]
Kikhosta	• Behandling med makrolider eller trimetoprim-sulfametoxazol utrotar bakterier som ger upphov till sjukdomen, men minskar inte det kliniska förloppet [54]	• Läkemedel för symtomlindring [55]

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2
fortsättning

Domän	Vetenskaplig kunskap: Slutsats enligt författarna till den systematiska översikten	Systematisk utvärdering saknas alternativt finns där författarna påvisar kunskapslucka för behandling med:
Influensa	• Viss effekt på sjukdomsförloppet av oseltamivir [56] • Viss effekt på sjukdomsförloppet av zanamivir [56–58]	• Neuraminidashämmare hos barn med bakomliggande kronisk sjukdom [56]
Icke specificerad infektion i nedre luftvägarna, hosta eller bronkit	• Viss effekt av ambroxol [59] • Viss effekt av honung [60–62] • Viss effekt av höga doser flutikasonpropionat (1–2 g/dygn) men även fler biverkningar [63,64] • Viss effekt av peroral acetylcystein vid akut luftvägsinfektion [65] • Ingen effekt av kodein (10 mg) [61] • Symtomförbättring av antibiotika hos barn utan bakomliggande sjukdom [66]	• Steroider genom inhalation vid kronisk hosta [64] • Korttidsverkande beta-2-stimulerare [67,68] • Långtidsverkande beta-2-stimulerare [67,68] • Inhalerad form av acetylcystein [65] • Hyperton koksalt i jämförelse med acetylcystein vid kronisk hosta [65] • Biverkan vid behandling med acetylcystein på grund av dess antioxidanta egenskaper [65] • Klemastinum [61] • Kromoner [69] • Prometazin [61] • Honung vid kronisk hosta [60,61] • Ipratropiumbromid i monoterapi eller i kombination med beta-2-stimulerare [70] • Ipratropiumbromid avseende dosering [70]
Lunginflammation	• Effekt av kombination av parenteral behandling med gentamycin och ampicillin/penicillin vid mycket allvarlig lunginflammation [71] • Effekt av oral behandling med amoxicillin vid allvarlig lunginflammation [71–73] • Vid behandling av allvarlig lunginflammation är parenteral antibiotika förknippat med fler dödsfall än oral antibiotika [71] • Vid behandling av allvarlig lunginflammation har amoxicillin bättre effekt än trimetoprim-sulfametoxazol [71–75] • Vid behandling av lindrig lunginflammation för barn mellan 2 och 59 månader har behandling med 3–5 dagars oral amoxicillin eller trimetoprim-sulfametoxazol likvärdig effekt [71–75] • Ingen effekt av behandling med A-vitamin eller zink för barn mellan 2 och 59 månader [76,77]	• Antibiotika i jämförelse med placebo vid lindring lunginflammation [71] • Penicillin V i sju till tio dagar [71] • Makrolider avseende effekt och biverkningar [78,79] • Antibiotikabehandling av mykoplasma pneumoni [78,79] • Linezolid för lunginflammation som är orsakad av gram-positiva bakterier avseende effekt samt biverkningar [80]

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2
fortsättning

Domän	Vetenskaplig kunskap: Slutsats enligt författarna till den systematiska översikten	Systematisk utvärdering saknas alternativt finns där författarna påvisar kunskapslucka för behandling med:
Variga och nekrotiska tillstånd i nedre luftvägarna	Fibrinolys effektivare i jämförelse med placebo [81] Fibrinolys är lika effektiv som videoassisterad kirurgisk åtgärd via thorakoskopi [81]	

5 Infektion i näsa eller svalg

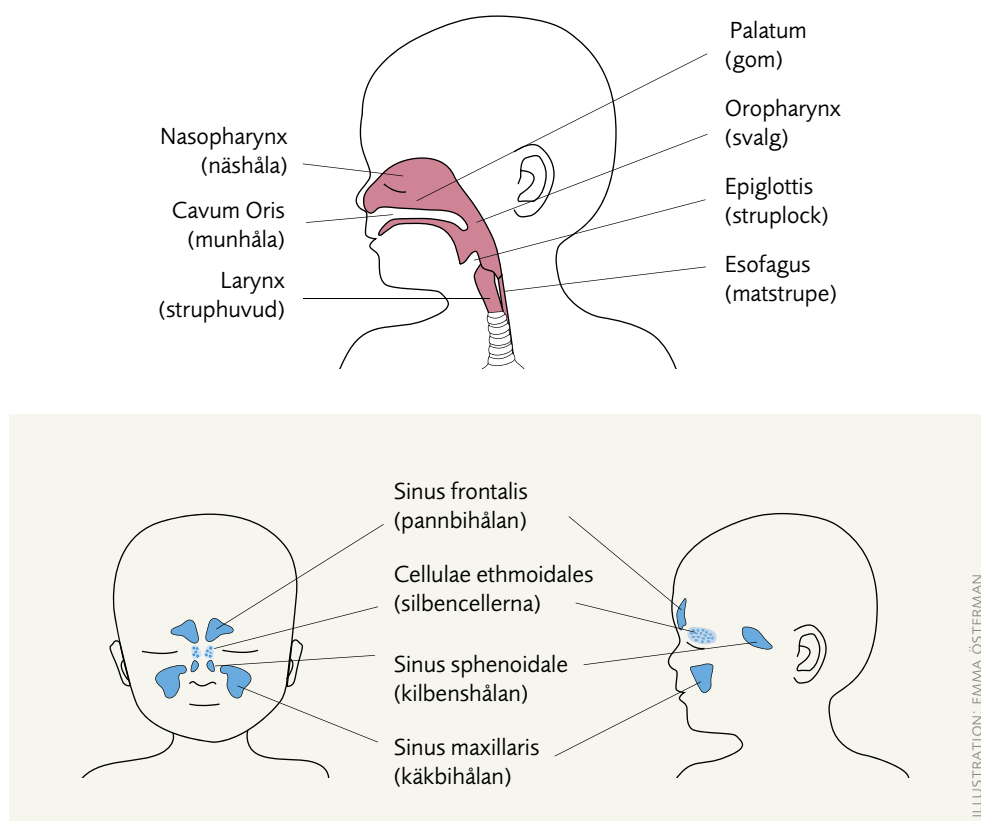
Sammanfattning av resultaten

Fjorton systematiska litteraturöversikter sorterades in under de domän som rör infektioner i näsa eller svalg [18–31]. Sex stycken handlar om förkylning eller akut övre luftvägsinfektion, tre om bihåleinflammation, fyra handlar om halsfluss och slutligen en om körtelfeber. Ingen systematisk översikt sorterades in under domänen halsböld.

Förkylning eller akut övre luftvägsinfektion

Sex systematiska översikter lades in i domänen förkylning eller akut övre luftvägsinfektion [18–23]. De behandlingar som utvärderats i översikterna är antihistamin-avsvällande-smärtstillande [19], kortison [21,22], acetylcystein, C-vitamin [23], antibiotika [20] och zink [18].

Figur 5.1
Bild över övre
luftvägarna inklusive
bihålorna.



Antihistamin-avsvällande-smärtstillande

En systematisk översikt återfanns som inkluderar 27 primärstudier där olika kombinationer av antihistamin-avsvällande-smärtstillande läkemedel jämförs mot placebo (21 studier) eller annan behandling (6 studier) [19]. Inga primärstudier där dessa läkemedel jämförs med antibiotika ingår i översikten. Författarna till översikten konstaterar att kombinationsterapi med antihistamin-avsvällande-smärtstillande hos små barn inte har effekt, men däremot ett ökat antal biverkningar jämfört med enbart smärtstillande/placebo.

Kortison

Effekten av kortison (inhalation/intranasal/peroral) vid förkylningssymtom var frågeställningen i en systematisk översikt där endast en primärstudie på barn inkluderats [22]. Ytterligare en systematisk översikt identifierades som undersöker den smärtstillande effekten av peroral kortison vid halsinfektioner [21,22]. För barn påvisas ingen statistiskt säkerställd effekt.

C-vitamin

Huruvida C-vitamin har en positiv effekt vid förkylning har diskuterats sedan 1930-talet. I en systematisk översikt inkluderas 44 primärstudier vilka utvärderar effekten av C-vitamin för behandling av förkylning avseende antal dagar hemma från arbete eller skola på grund av infektionen (duration) [23]. Samtliga studier jämför C-vitamin och placebo. Endast ett fåtal av de studier som inkluderas var utförda på barn. Författarna till översikten finner att kontinuerligt intag av

C-vitamin i förebyggande syfte har viss effekt på förkylningens duration (större effekt på barn jämfört med vuxna). Inga primärstudier på barn där den terapeutiska effekten av C-vitamin utvärderats kunde identifieras. Sammantaget konstaterar författarna att de effekter av C-vitamin de funnit är av tveksam klinisk betydelse.

Antibiotika

En systematisk översikt identifierades om användning av antibiotika vid förkylning eller rinit. Totalt inkluderade författarna 11 primärstudier varav 2 var på barn. Författarna till översikten drar slutsatsen att antibiotika inte hade någon effekt vid förkylningssymtom [20].

Zink

I den systematiska översikt som identifierades om zink (baserad på 3 primärstudier med 282 barn) fann författarna att zinksalter mot förkylningssymtom hos barn inte leder till en signifikant förbättring [18]. Däremot kunde författarna konstatera en ökning av biverkningar såsom illamående.

Bihåleinflammation

Tre översikter sorterades in i domänen bihåleinflammation [24–26]. De läkemedel som utvärderats i översikterna är avsvällande, antihistamin, nässköljning [26] och antibiotika [24,25]. Det finns inga klara kliniskt diagnostiska kriterier för hur man skiljer bihåleinflammation orsakad av bakterie från bihåleinflammation orsakad av virus hos barn, vilket gör det svårt att värdera effekterna av olika behandlingar hos denna population. I Sverige är okomplicerad sinuit hos barn inte en diagnos som föranleder läkemedelsbehandling i någon större utsträckning. Komplicerade sinuiter, oftast i form av etmoiditer, behandlas innerliggande med högdos bredspektrum antibiotika och ibland med kirurgi. Dessa fall är sällsynta och har uteslutits i de studier som redovisas nedan.

Avsvällande, antihistamin och nässköljning

En systematisk översikt identifierades. I översikten har 662 primärstudier granskats, men ingen av dessa uppfyllde inklusionskriterierna [26].

Antibiotika

Förstahandsmedel vid antibiotikabehandling av okomplicerad bihåleinflammation i Sverige idag är penicillin V. Två systematiska översikter utvärderar effekten av antibiotika vid bihåleinflammation. I båda översikterna har författarna inkluderat lindrigt sjuka barn utan allvarliga infektionssymtom eller långdragen sjukdom. I den ena översikten inkluderas 17 primärstudier varav 3 på barn [25]. En subgruppsanalys för barn visar på liktydiga resultat som för populationen i sin helhet. Inga av de inkluderade studierna utvärderade behandling med penicillin V. I den andra systematiska översikten inkluderas fyra

RCT-studier med enbart barn, där behandling med amoxicillin, amoxicillin med klavulansyra eller cefuroxim studerats [24]. Ett problem som föreligger och som uppmärksammas av författarna är osäkerhet kring diagnosen då säkra diagnostiska kriterier och metoder saknas. Författarnas slutsatser i båda översiktterna är att antibiotika medför en positiv effekt men att det föreligger diagnostisk osäkerhet avseende bihåleinflammation hos populationen barn.

Halsfluss (J03, J35)

Fyra systematiska översikter sorterades till domänen halsfluss [27–30]. I översiktterna utvärderas olika behandlingsstrategier med olika typer av antibiotika och olika behandlingsduration. Enligt svenska behandlingsrekommendationer är förstahandsvalet behandling med penicillin V i 10 dagar.

Den mest omfattande Cochraneöversikten av tonsillit redovisar tusentals patienter men mycket få barn ingår och resultatet för barn redovisas inte separat [82]. Data från denna översikt är därför inte med i vårt material.

Typ av antibiotika och längd på behandlingen

I två systematiska översikter jämförs olika typer av antibiotikaterapi [29–30]. I en jämförs behandling med penicillin V och cefalosporin [29]. Författarna konkluderar att det är mindre risk för klinisk och bakteriell svikt¹ vid behandling med peroral cefalosporin än med peroral penicillin V, även om skillnaderna är små. I den andra översikten kunde författarna inte påvisa att cefalosporiner hade signifikant bättre effekt än penicillin V, även om det finns en tendens för vissa subgrupper [30]. Författarna drar slutsatsen att det inte finns tillräckligt underlag för att ändra rekommendationen med penicillin V som förstahandsbehandling.

I två systematiska översikter utvärderas effekten av olika behandlingstid [27–28]. I en översikt jämförs 10-dagarsbehandling med oral penicillin mot kortare kurer (två till sex dagar) med nyare antibiotika (bland annat azitromycin, cefuroxime, erytromycin och klaritromycin) för behandling av streptokock tonsillit [27]. Enligt författarna är det ingen skillnad mellan de kortare behandlingarna och den längre. Långtidsuppföljning av recidiv och komplikationer saknas i alla utom tre av primärstudierna. I den andra översikten jämförs samma antibiotika i längre och kortare kurer [27]. Kortare kurer ger enligt författarna ökad risk för ofullständig bakteriologisk utläkning än längre kurer. Detta är särskilt uttalat för penicillin V och är inte statistiskt signifikant för cefalosporiner. Det är ingen skillnad i förekomst av biverkningar. Primärstudierna var mycket heterogena och det är värt att notera att i en studie är 7-dagars behandling den korta kuren och i en annan den långa kuren.

¹ Klinisk utläkning anses föreligga vid avsaknad av kliniska symtom vid behandlingstidens slut och bakteriell vid avsaknad av odlingspositivitet.

Halsböld (J36)

I Sverige är rekommendationen för behandling av halsböld antibiotika, företrädesvis penicillin V eller G i kombination med kirurgiskt dränage.

Inga systematiska översikter med hög eller medelhög kvalitet identifierades för denna domän.

Körtelfeber (B27)

Körtelfeber (infektiös mononukleos) kan medföra långdragna symtom som feber, svullna slemhinnor i svalget, svullna tonsiller och förstörade lymfkörtlar. Svårigheten varierar men i enstaka fall uppstår andningsbesvär och sjukhusvård kan bli nödvändig. Någon specifik behandling finns inte. En systematisk översikt lades in i denna domän [31].

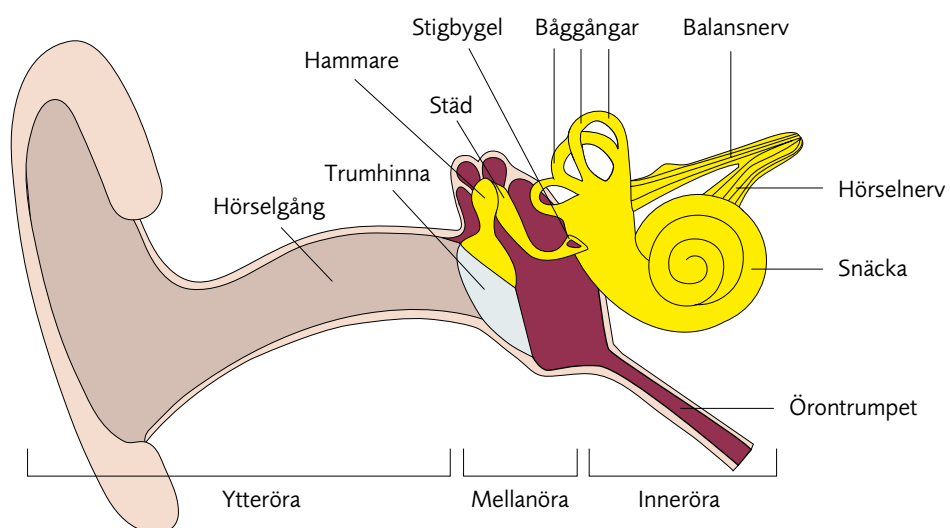
Kortison

Den inkluderade systematiska översikten utvärderar symtomlindrande effekt av kortison vid virologiskt verifierad körtelfeber [31]. Sju primärstudier ingick med sammanlagt 362 patienter. Primärstudierna var heterogena. Biverkningar var svårbedömda. Författarnas slutsats är att det saknas underlag för att kunna bedöma om kortisonbehandling har symtomlindrande effekt vid körtelfeber.

6 Öroninfektion

Sammanfattning av resultaten

Åtta systematiska översikter sorterades in under de domän som rör infektioner i öronen [32–39]. Samtliga översikter rör läkemedelsbehandling av mellanöreinflammation.



Figur 6.1
Örat i genomsnitt.

ILLUSTRATION: EMMA ÖSTERMAN

Mellanöreinflammation, akut otitis media, AOM (H66, H67)

Projektgruppen valde att inte inkludera bedömning av diagnostik för de olika sjukdomstillstånden vid AOM. Däremot har systematiska översikter inkluderats som både utvärderar diagnostik och behandling. Under senare år har nya riktlinjer (guidelines) utarbetats i de flesta länder, inklusive Sverige, som nu rekommenderar så kallad aktiv exspektans (watchful waiting). Rekommendationerna för vilka infektioner/patienter som ska behandlas med antibiotika och vilken typ av antibiotika som ska användas varierar mycket. Sverige är i stort sett ensamt om att rekommendera penicillin V som förstahandsval [4], vilket beror på ett hittills gynnsamt resistensläge och god tillgång till sjukvård.

Åtta översikter lades in till domänen AOM [32–39]. De utvärderar: diagnostik och behandling (innefattande antibiotika) [32,35], antibiotikabehandling [32,34,36,37], behandling med avsvällande och antihistamin [38] samt lokalbehandling med smärtstillande örondroppar [39].

Antibiotikabehandling

Sammanlagt sex systematiska översikter behandlar effekten av antibiotikabehandling vid AOM [32–37]. En del av översikterna baserar sig på äldre primärstudier. Två översikter [32,35] från 2010 utvärderar även diagnostik. I en av dessa inkluderas 135 primärstudier där 125 studerat antibiotikabehandling, 6 studier utvärderat förändringar i mikrobiologiska fynd efter introduktion av PCV7 (konjugerat 7-valent pneumokockvaccin) och 4 studier utvärderat diagnostik [32].

Översikten av Shekelle och medarbetare inkluderar studier fram till 2010 [35]. Denna översikt och översikten av Coker och medarbetare [32] har flera överlappande primärstudier. Shekelle och medarbetare konstaterar att vid okomplicerad otit hos för övrigt friska barn behöver nio barn behandlas med ampicillin/amoxicillin i jämförelse med placebo för att en av dem sannolikt ska uppnå symtomfrihet (clinical success), det vill säga number needed to treat (NNT) är nio. De skriver även att det förefaller vara en viss om än liten förbättring av effekten om behandlingen påbörjas tidigt. Däremot kan författarna konstatera att det är klart fler komplikationer vid behandling med amoxicillin/klavulansyra än med perorala cefalosporiner eller azitromycin. I översikten av Coker och medarbetare konstateras att antibiotikabehandling orsakar biverkningar hos mellan 4 och 10 procent av barnen vilket ska vägas in då behandlande läkare bestämmer sig för att förskriva antibiotikabehandling eller inte.

I en systematisk översikt från 2015 av Venekamp och medarbetare jämförs antibiotikabehandling mot placebo [36]. Översikten är baserad på 13 primärstudier med sammanlagt 3 401 barn. Allvarliga biverkningar är sällsynta i båda grupperna och skiljer sig inte signifikant. Översikten inkluderar även studier där tidigt insatt behandling jämfördes med aktiv exspektans (4 primärstudier med 949 barn). I denna grupp fann man inga signifikanta skillnader mellan grupperna utom avseende biverkningar som var vanligare i gruppen som fått

tidig antibiotikabehandling. I översikten presenteras också en analys av observationer från sex ingående studier där man visar att antibiotika fungerar bäst hos barn under 2 år med bilateral otit (NNT 4) och hos barn med perforerad otit (NNT 3) [36].

Tre översikter, jämför olika typer av antibiotika och olika längder på antibiotikakurer utan någon jämförelse med aktiv exspektans eller placebo [32,33,36]. En av dessa översikt från 2010 inkluderar tio primärstudier omfattande sammanlagt 2 766 barn mellan 6 månader och 15 år [33]. I primärstudierna jämförs makrolider med amoxicillin med eller utan klavulansyra. Författarna fann att behandling med makrolider fungerar sämre med number needed to harm¹ (NNH) på 32. Slutsatsen från författarna är att enbart använda makrolider för behandling av AOM vid säkerställd allergi mot betalaktamantibiotika.

En omfattande översikt utvärderar effekten av förkortade antibiotikakurer till barn med AOM [34]. Översikten visar att risken för att behandlingen misslyckas är 3 procent högre vid behandling kortare än sju dagar i jämförelse med längre kurer. Vid separat analys av ceftriaxon och azitromycin finner författarna ingen skillnad mellan kortare eller längre kurer. De flesta primärstudier jämförde mer än sju dagars behandling med amoxicillin och klavulansyra mot en kortare kur av ett annat antibiotika. I några fall har andra antibiotika (företrädesvis cefalosporiner) jämförts i kortare och längre behandling. Hos barn som fick kortare behandling noteras färre biverkningar. Antalet doser per dag varierade beroende på vilken antibiotika som givits [34].

I en översikt från 2013 har behandling med amoxicillin och amoxicillin med klavulansyra jämförts vid dosering 1, 2 eller 3 gånger per dag [37]. Fem studier med sammanlagt 1 601 barn inkluderas. Författarna finner inga större skillnader avseende klinisk utläkning, upprepade mellanöroninflammation (rAOM) eller biverkningar. Däremot påpekas att merparten av barnen är över två år medan de flesta AOM-episoder återfinns hos barn under två år. Därför efterlyser författarna studier på yngre barn kombinerat med mikrobiologisk undersökning av mellanöresekretet. Ingen jämförelse har gjorts mot aktiv exspektans (watchful waiting) i dessa studier [37].

Avsvällande och antihistamin

I en uppdatering från 2011 av en tidigare översikt från 2008 finner författarna inte några ytterligare studier av behandling med avsvällande och antihistamin [38]. Baserat på de inkluderade studierna finner författarna en liten men signifikant ökning av utläkning, definierat som normaliserat tympanogram (normal rörlighet på trumhinnan) av AOM två veckor efter insatt behandling. I Sverige används dock inte denna definition på utläkning av AOM, då en kvarstående nedsatt trumhinnerörlighet mycket väl kan bero på kvarstående sekretorisk otit. Slutsatsen i översikten är att behandlingen inte bör förordas på grund av den tveksamma behandlingseffekten och det ökade antalet biverkningar. I samtliga ingående primärstudier hade alla deltagare även fått antibiotika [38].

¹ Antal personer som behöver utsättas för en riskfaktor eller behandling innan det att, under viss angiven tid, en av dem sannolikt ska få en biverkning av behandlingen.

Lokalbehandling med smärtstillande örondroppar

I en översikt granskas effekten av smärtstillande lokalanestetika [39]. Denna typ av örondroppar finns inte i Sverige. Den smärtstillande effekten av lokalbehandling i samband med AOM-debut har studerats i fem RCT-studier innefattande 391 barn mellan 3 och 18 år. Författarnas slutsats är att det finns en liten effekt, åtminstone hos äldre barn 30 minuter efter insatt behandling. Resultaten grumlade däremot av att i samtliga studier ges också perorala smärtstillande och antibiotika [39].

Mastoidit (H70)

Mastoidit (infektion i benvävnaden bakom örat) är den vanligaste allvarliga komplikationen till AOM. Inga systematiska översikter med hög eller medelhög kvalitet identifierades för denna domän.

7 Infektioner i larynx eller trakea

Sammanfattning av resultaten

Tre systematiska översikter sorterades in under de domän som rör infektioner lokaliserade i struphuvudet (larynx) eller luftstrupen (trakea) [40–42]. Samtliga översikterna behandlade läkemedelsbehandling vid krupp.

Inflammation i struphuvudet, struplocket eller luftstrupen (J04.0, J04, J05.1, J37)

Inga systematiska översikter med hög eller medelhög kvalitet identifierades för denna domän.

Krupp (J05.0)

Med krupp (viruskrupp, eng. croup) menas en virusinfektion som främst drabbar det subglottiska rummet (luftstrupen nedanför stämbanden). Krupp har tidigare också kallats falsk krupp eller pseudokrupp för att skilja det från difteri (äkta krupp).

Tre översikter lades in i denna domän [40–42]. De läkemedel som utvärderas i översikterna är adrenalin (nebulized epinephrine) [40], heliox [42] och glukokortikoider [41].

Adrenalin

Adrenalin (eng. epinephrine eller adrenaline) förekommer i två stereoisomerer, D-form och L-form, som är varandras spegelbilder. En racemisk blandning är en blandning av lika delar D- och L-form. L-formen är den form som förekommer naturligt som ett hormon och som är farmakologiskt aktiv. D-formen är inaktiv. Använder man racemiskt adrenalin måste man därför ta dubbel dos jämfört med L-adrenalin. I Sverige använder vi inte racemiskt adrenalin. I bland annat Finland och USA använder man av tradition racemiskt adrenalin för inhalation vid krupp (men L-formen för alla andra indikationer) och de flesta kliniska studier är gjorda med racemiskt adrenalin. I Sverige har vi av tradition använt en mycket låg dos (0,05 mg/kg) av L-adrenalin vid behandling. Läkemedelsverket har dock höjt den rekommenderade dosen successivt i sina behandlingsrekommendationer för astma hos barn 0–2 år från 0,5–1,0 mg (kan upprepas efter 30 minuter) år 2002 till 2,0 gånger 2,0 mg (kan upprepas efter 15 minuter) 2015.

Adrenalin minskar enligt en översikt från 2013 symtomen effektivt 30 minuter efter, men inte 2 eller 6 timmar efter inhalation [40]. Översikten inkluderar endast en primärstudie som hade jämfört inhalation av L-adrenalin med racemiskt adrenalin och den studien är liten.

Glukokortikoider

En systematisk översikt jämför effekterna av dexametason, betametason, metylprednisolon, prednisolon och budesonid [41]. Författarnas slutsats blev att dexametason och budesonid minskar symtom 6 till 12 timmar efter mediceringen och leder till kortare sjukhusvård (i medeltal 12 timmars förkortning) och färre fall av återbesök och/eller återinläggning. Författarna drar inga slutsatser om effekten av olika doser eller olika administrationsvägar. Författarna identifierar ingen studie som utvärderade effekten av betametason, se även Kapitel 9.

Sedan några år finns dexametason flytande oral lösning i Sverige. Även budesonid för inhalation finns att tillgå, men den stora volymen (4 ml) kräver tålmod från alla inblandade vid nebulisering.

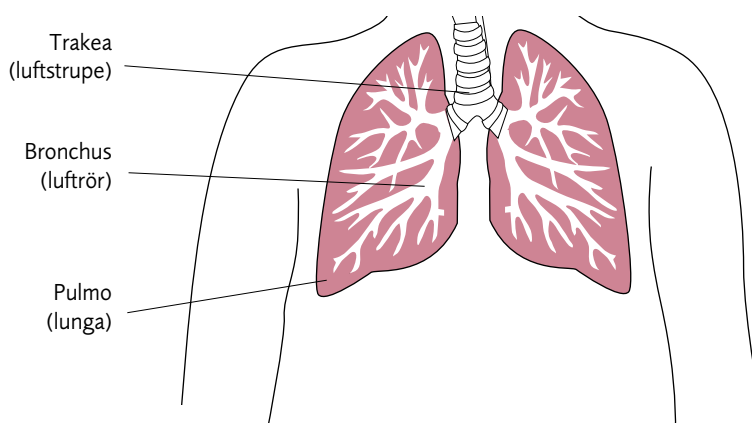
Heliox

Heliox är en förkortning av helium-oxygen som är en blandning av helium och syrgas som inhaleras eller ges i respirator. En systematisk översikt fann tre primärstudier av heliox vid krupp med vissa belägg för att kruppsymtomen mildras [42].

8 Infektion i bronker, lungor eller lungsäck

Sammanfattning av resultaten

Fyrtiosju systematiska litteraturöversikter sorterades in under de domän som rör infektioner lokaliserade i bronker lungor eller lungsäck [43–81,83–90].



Figur 8.1
Nedre luftvägar i
genomskärning.

(Inne i bröstkorgen delar sig luftstrupen i två luftrör, eller bronker, där den ena går till höger lunga, och den andra till vänster lunga. De stora luftrören delar sedan upp sig i flera mindre luftrör som till sist grenar ut sig som ett träd i lungorna för att slutligen nå alveolerna där gasutbytet av koldioxid och syrgas mot blodet äger rum.)

ILLUSTRATION: EMMA ÖSTERMAN

Akut bronkiolit (J21)

Bronkiolit är en virusorsakad akut andningssjukdom som är mycket vanlig, under de första levnadsåren. Diagnosen är klinisk med symtom som ökad andningsfrekvens, hosta, häsande andning (wheezing) och fina krepitationer som hörs vid auskultation av lungfälten. Dessutom är barnen svårmatade och kan vara allmänpåverkade.

Syrgas (oxygen) rekommenderas vid bronkiolit. Avseende behandling med adrenalin samt hyperton koksalt (NaCl) finns olika rekommendationer från olika riktlinjer (guidelines), se Faktaruta 8.1.

Faktaruta 8.1

Rekommendationer från NICE, American Academy of Pediatrics samt Läkemedelsverket avseende behandling med syrgas, adrenalin samt hyperton NaCl vid bronkiolit.

Rekommenderas behandlingen?	AAP 2014 [91]	NICE 2015 [92]	Läkemedelsverket 2015 [16]
Syrgas i gramma eller mask	Ja, om $\text{SaO}_2 < 90\%$	Ja, om $\text{SaO}_2 < 92\%$	Ja, om $\text{SaO}_2 < 90\%$ (ibland högre gräns)
Adrenalin inhaleras	Nej	Nej	Nej
Hyperton koksalt (NaCl) inhaleras	Ja vid sjukhusvård Nej i öppen vård	Nej	Tar inte ställning (oklart bevisläge)

AAP = American Academy of Pediatrics; **NICE** = National Institute for Health and Care Excellence (Storbritannien); **SaO₂** = Syrgasmättnad

Femton systematiska översikter lades in i domänen akut bronkiolit [43–53, 86–88,90]. De läkemedel som utvärderas i översikterna är leukotrienantagonister [88], nebuliserad hyperton saltlösning [50–53], heliox [90], antibiotika [49], bronkodilatorer [44], kortikosteroider [45], adrenalin [43], nebuliserad rhDNase [47], exogen surfaktant [46] och syrgas [48,86,87].

Adrenalin

En systematisk översikt från 2011 utvärderar användning av adrenalin vid bronkiolit [43]. Totalt inkluderas 19 primärstudier. Författarna till översikten drar slutsatsen att adrenalin är effektivare än placebo för att minska antalet inläggningar på sjukhus, framför allt inom 24 timmar efter behandlingen. Översikter som undersöker användning av adrenalin för behandling av krupp återfinns i Kapitel 7.

Glukokortikoider

Glukokortikoider har använts i behandling av bronkiolit av och till sedan 1960-talet. Resultaten har varit heterogena och några specifika rekommendationer finns inte.

En systematisk översikt avseende systemiskt- eller inhalationsbehandling med glukokortikoider jämfört med placebo för barn under 2 års ålder som tidigare varit friska i lungorna men insjuknat i bronkiolit för första gången återfanns [45]. I den inkluderas 17 primärstudier med sammanlagt 2 596 barn. Heterogeniteten var stor avseende behandlingstid, dos och administrationsform liksom av registrerade data. Översikten omfattar dexametason (11 studier), prednisolon (4 studier) och budesonid (3 studier). Behandlingstiden var oftast ett dygn förutom med budesonid, där inhalationer gavs under en till sex veckor. I 11 av de 17 primärstudierna kombinerades både kortison och placebo med bronkdilaterande läkemedel.

Enligt författarna till översikten föreligger enda påvisbara skillnaden när hög initial dos av dexametason ges i kombination med adrenalin i en eller flera doser, vilket ger en positiv effekt efter 7 dygn, men resultatet bedöms ändå som osäkert. Behandling med enbart glukokortikoider visar ingen effekt jämfört med placebo.

Bronkdilaterande läkemedel

Effekten av bronkdilaterande läkemedel utvärderades 2014 i en systematisk översikt [44]. Totalt inkluderas 30 randomiserade studier med 1 992 patienter, där inhalation av salbutamol jämfördes med placebo hos barn 0 till 12 månader gamla. Författarna fann ingen skillnad mellan salbutamol och placebo avseende syresättningsförmåga hos barnen, inte heller i inläggningsfrekvens på sjukhus hos dem som behandlats i öppenvård. Författarna fann inte heller någon skillnad mellan salbutamol och placebo avseende förkortad vårdtid hos de som behandlats på sjukhus.

Leukotrienantagonister

En systematisk översikt återfanns på ämnet [88]. Totalt inkluderas fem RCT-studier och författarna drar slutsatsen att leukotrienantagonister inte har någon effekt jämfört med placebo hos barn i förskoleålder.

Antibiotika

Antibiotika har inte ansetts indicerat vid bronkiolit om det inte föreligger sekundär pneumoni. Effekten av antibiotika hos barn under 2 år med bronkiolit har undersökts i en systematisk översikt [49]. Översikten av Farley och medarbetare omfattar sju primärstudier. Främst hade makrolider studerats (azitromycin, erytromycin eller klaritromycin) i några fall i kombination med ampicillin och i den äldsta studien från 1966, endast ampicillin. Studierna, som omfattade sammanlagt 824 barn, var randomiserade mot en kontrollgrupp som antingen fick placebo eller supportiv vätska. Det gick inte att säkert kombinera data från samtliga studier, utan barn från tre studier kunde jämföras avseende behov av extra syrgas samt sjukhusvistelsens längd. Författarna drar slutsatsen att det i dagsläget inte finns tillräckligt med belegg för att använda antibiotika för denna indikation [49].

Heliox

En systematisk översikt undersöker användning av heliox hos barn med bronkiolit [90]. Behandlingen leder enligt författarna inte till någon minskad andel av barn som behöver läggas in på sjukhus eller intuberas. Inte heller påverkar heliox hur länge barnen behöver behandling. Däremot ser författarna en förbättring i kliniska bedömning av andningen efter 1 timme.

Exogent tillförd surfaktant

Då exogent tillförd surfaktant tycks ge positiva hemodynamiska effekter på lungvävnad har sådan behandling av bronkiolit hos kritiskt sjuka spädbarn utvärderats i en systematisk översikt [46]. Tre små icke-placebokontrollerade studier inkluderades med sammanlagt 79 barn. Författarna drar slutsatsen att behandlingen inte påverkar tiden i respirator, men att tiden på intensivvårdsavdelningen minskar för barnen som fick surfaktant. De fann inga biverkningar av surfaktant.

Deoxiribonukleas

Deoxiribonukleas (rhDNase) bryter ner extracellulärt DNA och skulle kunna vara effektivt vid akut bronkiolit, då stor mängd muköst sekret bildas.

En systematisk översikt inkluderar tre primärstudier med sammanlagt 333 barn under 2 års ålder där inhalerat rhDNase, jämförs med placebo [47]. Författarna kan inte visa någon statistisk signifikant skillnad mellan rhDNase och placebo avseende sjukhusvistelsens längd eller klinisk förbättring. Endast i en av studierna fanns patienter med atelektaser och forskarna påvisade en snabbare upplösning av atelektas hos dem som fick rhDNase, varför författarna föreslår att utvidgade studier bör göras för barn som lider av svår bronkiolit och har behov av intensivvård.

Syrgas

Projektgruppen identifierade en systematisk översikt som sammanställde studier där befuktad syrgas via höglödesgrimma använts av barn upp till 24 månaders ålder med verifierad bronkiolit [48]. Författarna till översikten kunde i sin tur endast återfinna en relevant primärstudie som var mer av pilotkaraktär med ett begränsat antal barn och med tveksamma utfallsmått.

Vad gäller administrationssätt vid syrgasbehandling, identifierades en översikt i vilken översiktsförfattarna bedömde att flertalet inkluderade studier var av låg kvalitet men att ett visst stöd finns att gramma och ansiktsmask är att föredra framför andra administrationssätt till exempel kateter i larynx [86].

I en systematisk översikt var målsättningen att utvärdera eventuell skillnad i effekt av behandling med dimtält jämfört med inhalation av befuktad syrgas [87]. Författarna begränsade sin litteratursökning till barn under 3 år utan annan luftvägssjukdom än akut bronkiolit och inkluderade bara en primärstudie som endast delvis motsvarade deras sökkriterier. I denna studie fann författarna ingen skillnad mellan dimtältsbehandling och inhalation av NaCl.

Enligt översikten visar sig båda dessa behandlingsalternativ ha statistiskt signifikant sämre effekt än inhalation av salbutamol.

Hyperton saltlösning

Tre systematiska översikter och en HTA-rapport identifierades som utvärderade hyperton saltlösning [50–53]. Översikterna är från 2014 [50] respektive 2015 [52,53] och överlappar varandra till stor del gällande de inkluderade primärstudierna. I de två äldre översikterna drar författarna slutsatsen att behandling med nebuliserad hyperton saltlösning minskar antal barn som behövde läggas in på sjukhus, minskar längden för sjukhusvistelsen på de barn som lagts in och minskar symtomen efter behandlingen mätt med en klinisk sifferskala [50,52]. Den senaste översikten och HTA-rapporten har skrivits av samma författargrupp [51,53]. Författarna menar att data är för heterogena för att slå samman och att det är osäkert om hyperton saltlösning har någon effekt [51]. I denna HTA-rapport återfinns även en hälsoekonomisk utvärdering.

Kikhosta (A37)

Två översikter lades in i denna domän [54,55]. De läkemedel som utvärderas i översikterna är antibiotika [54] och symtomatisk behandling [55].

Antibiotika

Författarna till en systematisk översikt från 2007 drar slutsatsen att makrolider eller trimetoprim-sulfametoxazol i sju dagar till barn med kikhosta utrotar den sjuksdomsorsakande bakterien *Bordetella pertussis*, men påverkar inte det kliniska förloppet. Översikten baseras på 13 studier med 2 197 barn, varav 11 handlar om behandling [54].

Symtomatisk behandling

Symtomatisk behandling av hostan vid kikhosta utvärderas i en systematisk översikt från 2014 som sammanställt 10 studier med 448 barn och 2 studier med 130 tonåringar och vuxna. Författarna finner ingen signifikant förbättring för någon av de utvärderade behandlingarna. Många olika läkemedel inkluderades (antihistaminer, immunoglobulin mot pertussis, montelukast, kortikosteroider, salbutamol och tramadol) och de flesta utvärderades enbart i en eller ett par små primärstudier [55].

Influensa (J09, J10, J11)

Fyra översikter sorterades in till domänen influensa [56–58,83]. De läkemedel som utvärderades i översikterna är neuraminidashämmare [56–58] och rimantadin [83].

Neuraminidashämmare

Neuraminidas (enzym) är glukoproteiner som finns på virionens yta. Viral neuraminidasaktivitet är viktigt både för viralt inträde i oinfekterade celler och för frisättningen av nybildade viruspartiklar från infekterade celler och för den vidare spridningen av infektiösa virus i kroppen. Zanamivir (Relenza) och oseltamivir (Tamiflu) är hämmare av viralt neuraminidas och motverkar replikationen av influensa A- och B-virus.

I en systematisk översikt som gjordes under tidsperioden oktober 2001 till november 2007, utvärderas effekten av oseltamivir eller zanamivir vid influensa [56]. Av de 29 RCT-studier som inkluderades ingick barn i 7. Författarna finner att behandling (324 barn) med zanamivir i jämförelse med placebo visar statistiskt signifikant kortare tid till symtomlindring för en grupp av annars helt friska barn sammanslaget med barn med bakomliggande sjukdom. När man splittrade grupperna fanns fortfarande skillnad i gruppen barn med bakomliggande sjukdom, men gruppen som sådan var liten, 22 barn. Författarna finner ingen skillnad mot placebo i den tid som gick till barnen blev friska. Inte heller avseende komplikationer eller biverkningar. Vidare drar författarna slutsatsen att i jämförelse med placebo ger behandling med oseltamivir signifikant kortare tid till såväl symtomlindring som tidpunkt då barnet återgår till vardagen. Hos barn utan astma förelåg även signifikant lägre användning av antibiotika samt färre tillbud av AOM. Ingen skillnad avseende biverkningar kunde noteras.

Ytterligare två systematiska översikter har publicerats [57,58] där den ena publicerades 2012 [58] och har med undantag från tre primärstudier samma underlag som den andra från 2014 [57]. I båda översikterna ingår sammanslaget kring 1 000 barn som hade fått behandling för klinisk- och laboratoriediagnostiserad influensa. Oseltamivir hade i båda översikterna vid statistiska beräkningar i jämförelse med placebo signifikant effekt med kortare tid till start av lindring av influensasymtomen (1,5 respektive 1,2 dygn). Oseltamivir gav fler fall av kräkningar som biverkan [57,58]. Zanamivir gav på motsvarande sätt reduktion av symtomlindring (1,5 dygn) men bara vid bedömning i en av översikterna [58]. Varken oseltamivir och zanamivir hade någon effekt hos barn med samtidig astma och inte heller på komplicerande sjukdomar. Effekt på eventuell pneumoni kunde inte bedömas. Antalet behandlade fall ansågs relativt få och resultaten osäkra [58].

Amantadin och rimantadin

En systematisk översikt valdes ut enligt projektets kriterier, vilken inkluderade tre studier av behandling och fem avseende biverkningar [83]. Det var lågt antal barn per studie. Amantadin och rimantadin är nu avregistrerade.

Icke specificerad akut infektion i nedre luftvägarna, hosta eller bronkit (J22, R05.9, J20)

Hosta

Infektioner från luftvägarna är den vanligaste infektionstypen hos barn upp till skolåldern och några år därefter. Under dessa år är en infektionsfrekvens på upp till 10 gånger per år normal.

Hos barn är hosta ett vanligt symtom på luftvägsinfektion. Hos barn som i övrigt är friska utan någon bakomliggande sjukdom pågår hostan normalt i maximalt två veckor och subakut hosta två till fyra veckor. Hostan anses som kronisk om den kvarstår under längre tid än fyra veckor.

När hosta hos barnet är relaterad till en luftvägsinfektion upphör den inom tre veckor i 90 procent av fallen [93]. Mot bakgrund av det stora antalet barn som får hosta, är detta en stor terapeutisk utmaning för sjukvården med en stor flora av mediciner.

I den följande framställningen redogörs för ett antal substanser som används hos för övrigt friska barn med hosta. Denna genomgång berör inte barn med astma, cystisk fibros (CF), primär ciliär dyskinesi (PCD), immunbrist, neuromuskulär sjukdom eller liknande.

I detta sammanhang bör påpekas att barn med kronisk ospecifik hosta bör utredas och inte primärt behandlas. Små barn kan ha främmande kropp i luftvägarna medan större barn kan ha astma eller CF som ibland diagnostiseras sent.

Tolv översikter lades in i denna domän [59–70]. De läkemedel som utvärderas i översikterna är antibiotika [66], acetylcystein [65], olika hostmediciner [59,61], kortikosteroider [63,64], antikolinergika [70], beta-2-stimulerare [67,68], honung [60–62], halstabletter [60] och kromoner [69].

Antibiotika

Effekt av antibiotika vid kronisk lös/produktiv hosta (mer än fyra veckor) hos barn yngre än 14 år har bedömts i en systematisk översikt där 15 studier ingick av vilka 3 var systematiska översikter, 3 RCT-studier, 5 prospektiva samt 4 retrospektiva studier [66]. De ingående primärstudierna omfattade 1 363 patienter. Främst användes amoxicillin-clavulanate (7 studier) men även klaritromycin (3 studier). Förutsatt att ingen bakomliggande sjukdom fanns så föreligger signifikant symtomförbättring efter behandling med de antibiotika som är effektiva mot bakterier som *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* eller *Streptococcus pneumoniae* i jämförelse med placebo.

Ambroxol

I en systematisk översikt studeras hostmedicin som tillägg till antibiotika vid pneumoni [59]. Författarna fann en ganska stor men gammal (1986) studie på sammanlagt 120 barn som visade att gruppen som fick ambroxol (slem-lösande medel) tillfrisknade snabbare och hostade mindre än placebogruppen. Skillnaderna var statistiskt och kliniskt signifikanta. Det är inte känt om studien erhållit stöd från något läkemedelsbolag.

I Fass finns två preparat som innehåller ambroxol: Mucoangin Mint och Mucoangin Citron som båda är sugtabletter avsedda för smärta vid halsont hos barn över 12 års ålder.

Inhalation av kortikosteroider

I en översikt från 2013 där frågeställningen fokuserar på subakut hosta fann man endast två primärstudier som båda beskriver effekten på hosta efter en akut bronkiolit hos barn under 12 år [63]. Med förbehållet av det begränsade antalet studier finner författarna inga belägg för att behandling av subakut hosta med inhalationssteroider ger effekt. I en annan översikt är frågeställningen effekten av inhalationssteroider vid ospecifik kronisk hosta utan någon pågående infektion [64]. Inte heller här finner författarna några belägg för att inhalationssteroider i terapeutiska doser har någon effekt. Däremot kunde författarna dra slutsatsen att mycket höga doser av fluticason propionat (1–2 gram/dygn) har en viss effekt som dock bedömdes vara så måttlig att denna dos inte rekommenderades mot bakgrund av de förväntade biverkningarna. Vid analys av subgrupper kunde författarna inte heller finna stöd för att använda inhalationssteroider vid kronisk hosta hos barn med verifierad bronkiell hyperreaktivitet (men inte astma). Även möjligheten att kronisk hosta skulle utgöra enda yttringen av bakomliggande astma diskuteras av författarna. Man finner dock ingen säker evidens för att så skulle vara fallet. Denna bedömning återkommer även i andra översikter även om man beskriver problemet med otillförlitlig anamnes som en försvårande omständighet i avgränsningen mot astma [64]. Sammantaget kan man i systematiska översikter inte finna något stöd för behandling av hosta med inhalationssteroider.

Inhalationsbehandling med antikolinergika

Den enda översikten som utvärderar antikolinergika var begränsad till barn under 2 års ålder med återkommande obstruktiva symtom men utan annan kronisk luftvägssjukdom [70]. Sex primärstudier som samtliga studerade effekten av ipratropiumbromid inkluderades. Sammanfattningsvis konstaterades att det inte finns underlag som stöder användandet av ipratropiumbromid som monoterapi hos denna patientgrupp. Man fann däremot hållpunkter för att ipratropiumbromid i kombination med salbutamol har gynnsam effekt.

Beta-2-stimulerare

Behandling med beta-2-stimulerare återfanns i två översikter [67,68]. I den ena jämfördes inhalation två gånger dagligen av salbutamol jämfört med placebo. De parametrar som utvärderades var bland annat skattning av symtom

samt utfall av capsaisintest. Sammantaget kunde man inte finna något stöd för behandling av kronisk hosta med inhalation av salbutamol. Med hjälp av inhalation med hyperton NaCl identifierade man en subgrupp med bronkiell hyperreaktivitet men inte heller bland dessa kunde man påvisa någon effekt av inhalation med beta-2-stimulerare. En kritik mot denna studie är att inhalation endast två gånger dagligen kan utgöra underbehandling.

I en nyligen publicerad systematisk översikt om akut hosta hos barn över 2 år (som dock även inkluderat barn från 1 års ålder) återfanns endast två studier vilka båda studerade effekten av perorala beta-2-stimulerare [68]. Författarna finner här inget stöd för användning av perorala beta-2-stimulerare vid akut hosta, hos barn utan någon bakomliggande lungsjukdom. Begränsningen av populationen i de ingående studierna medförde bland annat att barn med obstruktiva symtom inte inkluderades, vilket delvis minskade betydelsen av slutsatserna i översikterna. Vad gällde biverkningar finner författarna klara belegg att sådana förekommer vilket ytterligare gör att författarna drar slutsatsen att perorala beta-2-stimulerare inte bör användas som behandling vid hosta. Denna slutsats gäller barn över 2 år då inga studier med yngre barn inkluderats.

Kromoner

I en översikt från 2010 kunde författarna inte finna någon randomiserad studie med acceptabel kvalitet som studerade effekten av kromoner vid kronisk ospecifik hosta hos barn under 18 år [69].

Acetylcystein

I den enda systematiska översikten projektgruppen inkluderat beskrivs en måttlig effekt på hosta efter 6–7 dagar [65]. Översikten begränsades till barn med akut luftvägsinfektion och enbart peroral beredningsform av acetylcystein. De studier på vilka författarna grundade sin slutsats bedömdes även vara av något tveksam kvalitet. Biverkningsmässigt varnas för att använda acetylcystein hos barn under 2 års ålder då dessa kan ha svårt att mobilisera allt det slem som frigörs. Hos äldre barn som inhalerar acetylcystein föreligger ökad risk för bronkobstruktion.

Kodein

I en översikt som tar upp en blandning av preparat som används för symptombehandling ingick behandling med kodein av barn (10 mg, medelålder 4,7 år). Enligt författarna gav kodein vare sig bättre effekt eller mer biverkningar än placebo [61].

Klemastinum

Även symptombehandling med klemastinum hos barn har utvärderats (antihistamin, 0,05 mg/kg, medelålder 23 månader). Enligt författarna ger klemastinum viss, men ej statistiskt säkerställd, effekt på hosta [61].

Prometazin

Även symtombehandling med prometazin hos barn har utvärderats (0,5 mg/kg 3 gånger/dag, medelålder 5 år). Enligt författarna ger prometazin statistiskt säkerställd effekt men relativt frekventa biverkningar [61].

Honung

Honung bör inte ges till barn under 1 år på grund av risken för Clostridium botulinum.

Även symtombehandling med honung hos barn har utvärderats (10 gram). Enligt Smith och medarbetare har honung visat sig ha statistiskt signifikant effekt på hosta hos barn mellan 1–5 år [61]. Även Oduwole och medarbetare kom fram till samma slutsats, att akut hosta lindras av honung (3 studier med 568 barn) [62]. Däremot fanns det år 2010 inga studier som prövade effekten av honung eller halstabletter (lozenges) mot kronisk hosta hos barn [60].

Lunginflammation (J12, J13, J14, J15, J16, J17, J18)

Lunginflammation kan delas in i olika grupper baserat på symtom (Faktabeskrivning 8.2). Denna indelning är främst till för låginkomstländer men används över hela världen.

Faktabeskrivning 8.2
Classification of pneumonia and treatment choice according to World Health Organization (WHO).

Clinical sign	Classification before 2014	Classification from 2014	Treatment of choice according to WHO
Fast breathing	Pneumonia	Pneumonia	Oral amoxicillin
Chest indrawing	Severe pneumonia		
General danger signs*	Very severe pneumonia	Severe pneumonia	Parenteral ampicillin (or benzyl penicillin) + gentamicin

* General danger signs: Not able to drink, persistent vomiting, convulsions, lethargic or unconscious, stridor in a calm child or severe malnutrition.

The table is based on data from; Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: evidence summaries [94].

Tretton översikter lades in i denna domän [71–80,84,85,89]. De läkemedel som utvärderas i översikterna är antibiotika [71–75,78–80,85,89], zink [76,84] och A-vitamin [77].

Antibiotika

En mycket omfattande Cochraneöversikt med långt över hundra metaanalyser granskar antibiotikabehandling vid pneumoni hos barn. Översikten är baserad på 29 studier med 14 188 barn [71].

Oralt eller injicerat

Orala antibiotika är enligt översiktsförfattarna lika effektiva eller effektivare och associerade med lägre dödlighet än parenterala antibiotika (<18 år, svår pneumoni utan hypoxemi med data främst från låginkomstländer) [71]. Vid pneumoni hos barn under 5 år i låginkomstländer är oralt amoxicillin lika bra som injektion av antibiotikum eller oralt trimetoprim-sulfametoxazol vid svår pneumoni [72] (5 studier med 12 364 patienter). Ampicillin intravenöst tillsammans med oralt amoxicillin ger oftare terapivikt än enbart oralt amoxicillin vid svår pneumoni, (2 037 patienter) [73].

Duration

Tre och fem dagars behandling med trimetoprim-sulfametoxazol och amoxicillin är likvärdig vid måttligt svår (non-severe) pneumoni (4 studier med 6 177 patienter) visar en systematisk översikt från 2008 [74]. Inkluderades svår och mycket svår pneumoni blev resultatet detsamma (samma forskargrupp med 3 av 4 studier gemensamma) [73]. En studie av azitromycin gav samma resultat [73]. Två till tre eller fem dagars intravenös behandling av svår pneumoni är inte studerat [89]. Samtliga studier av duration var gjorda på barn 2–59 månader gamla.

Jämförelser mellan antibiotika

Studier där användning av antibiotika jämfördes mot icke antibiotika identifierades inte [75].

Linezolid har jämförts med vankomycin i behandling av bland annat pneumoni men någon statistiskt signifikant skillnad i effekt erhöles inte [80]. I denna studie som innehöll pneumonipatienter var linezolid dock associerat med färre biverkningar än vankomycin.

Pneumoni hos barn med HIV-infektion

Författarna sökte litteraturen fram till februari 2009 men fann ingen studie av antibiotika [85]. Däremot fanns det vissa tecken på minskad dödlighet hos barn med HIV, Pneumocystis jiroveci och pneumoni som fick kortikosteroider (observationsstudie med historiska kontroller med betydande skillnad). Skillnaden var icke signifikant vid RCT.

Pneumoni orsakad av *Mycoplasma pneumoniae* eller *Chlamydia pneumoniae*

Författarna till en Cochraneöversikt med 7 primärstudier med 1 912 patienter kunde inte avgöra om makrolider är effektiva mot *Mycoplasma pneumoniae*

eftersom ingen studie hade tillräckligt stor andel infektioner med *Mycoplasma pneumoniae* [79]. En av primärstudierna undersökte behandling med azitromycin eller placebo vid återkommande luftvägsinfektioner (inte pneumoni) orsakat av *Mycoplasma pneumoniae* eller *Chlamydia pneumoniae*. Då azitromycin är förenat med risk för hjärtrytmrubbningar och infektiös resistens ansåg projektgruppen att det finns etiska problem med en sådan typ av studie. Ytterligare en översikt med liknande frågeställning kom till samma resultat [78].

A-vitamin

I en identifierad översikt från 2010 ger tillägg av A-vitamin till barn med pneumoni ingen effekt på symtomlindring eller förbättring (färre och senare recidiv) [77]. Översikten bygger på 6 primärstudier med 1 740 barn. Pneumoni orsakad av mässling var inte med i denna översikt.

Zink

Behandling med zink vid svår pneumoni (severe acute lower respiratory tract infection) hos barn under 5 års ålder visar inga signifikanta skillnader mot placebo enligt författarna till en översikt från 2012, som baserats på 7 primärstudier med 1 066 patienter [84]. Ytterligare en översikt från 2011 undersöker tilläggseffekten av zink till behandling med antibiotika [76]. Även i denna översikt ser författarna ingen effekt av zinkbehandling.

Variga och nekrotiska tillstånd i nedre luftvägarna (J85, J86)

En systematisk översikt av lokalbehandling av empyem i lungsäcken (4 primärstudier med 194 barn) visar att fibrinolys är bättre än placebo (NaCl-lösning i en RCT) och lika bra som videoassisterad thorakoskopisk kirurgi (VATS) (2 primärstudier) [81].

9 Diskussion

Etiska och sociala aspekter

Detta avsnitt utgår från SBU:s vägledning för etiska frågor [14]. De frågor som vägledningen ställer relaterar till värden och normer i svensk hälso- och sjukvårdslagstiftning (hälso- och sjukvårdslagen, patientdatalagen och patient-säkerhetslagen). Frågor kring de principer som ingår i den etiska plattform som antagits av Sveriges riksdag 1997 (proposition 1996/97:60) ingår i checklistan. Den övergripande principen är människovärdesprincipen (alla människor har lika värde) kompletterad med behovs-solidaritetsprincipen (resurser bör gå dit behoven är störst) och kostnadseffektivitetsprincipen. Sjukdomens svårighetsgrad tillmäts alltså stor betydelse men också principen att de svagaste individernas behov särskilt ska beaktas. Barn ingår i denna grupp.

I Barnkonventionen (Unicef) anges att alla beslut som tas i såväl offentliga som privata institutioner och som på något sätt berör barn ska beakta barnets bästa (barnperspektivet) och att barn har rätt till liv och utveckling, inte bara överlevnad. Barnets utveckling ska säkerställas till det yttersta av samhällets förmåga och barnets åsikter ska komma fram och respekteras (artiklarna 2, 3 och 12). Varje barn har rätt till god hälsa och till sjukvård. Traditionella seder som är skadliga för barnets hälsa ska avskaffas (artikel 24).

Vid behandling av barn finns risk för en rad etiska konflikter, som kan påverka barnets behandling, såsom:

- Vårdnadshavaren bestämmer vilka läkemedel som ska ges. I vissa fall kan detta gå emot rekommendationer från hälso- och sjukvården.
- Barnet kanske inte har förmåga eller kunskap att själv avgöra om behandlingen ska tas eller inte, alternativt är barnet av en annan uppfattning än vårdnadshavarna.
- Off-label användning av såväl läkemedel som säljs receptfritt som läkemedel som förskrivs på recept innebär användning som inte överensstämmer med den av Läkemedelsverket godkända produktinformationen.
- För många läkemedel har doseringen för barn utformats efter den kliniskt utprovade doseringen för vuxna, genom att omräkna dosen rakt av efter barnets vikt. Speciell hänsyn har inte tagits till barnets kroppssammansättning, där förhållande mellan intracellulära och extracellulära volymer skiljer sig liksom organstorlek i förhållande till hela kroppens storlek.

Behandling av barn

En etisk aspekt kring läkemedel till barn är problem med barnets integritet och autonomi (självbestämmande). Det är vårdnadshavaren som efter hälso- och sjukvårdens rekommendationer och recept bestämmer vilken/vilka läkemedel som ges till barnet och barnet kan få receptfria läkemedel utan rekommendationer från sjukvården. Detta kan innebära att barnets önskan inte sammanfaller med vårdnadshavarens och/eller sjukvårdens. Men det kan också innebära att vårdnadshavaren inte vill ge en specifik behandling som sjukvården rekommenderat. Många av de läkemedel som används för symtomlindring vid luftvägsinfektioner är receptfria. Som förälder kan det kanske kännas bättre att ge ett symtomlindrande receptfritt preparat när barnet mår dåligt, även om det inte finns något stöd för att behandlingen har effekt.

Det finns även etiska aspekter som är förknippade med vår marknadsekonomi. Läkemedel är framtagna av företag som marknadsför sina produkter för ökad försäljning. Receptfria preparat marknadsförs mot privatpersoner och receptbelagda mot hälso- och sjukvården.

Många läkemedel som ges till barn används också som off-labelpreparat [95]. Off-labelanvändning kan innebära att man använder läkemedel för en annan population än det är godkänt för, såsom när läkemedel som endast är godkända för vuxna ges till barn. Men det kan också innebära att man använder ett läkemedel för andra sjukdomar eller symptom än vad läkemedlet har godkänts för.

Forskning

De personer som kommer få en viss behandling bör i så stor utsträckning som möjligt ingå i den forskning som bedrivs när behandlingen prövas ut. Här uppstår ett etiskt problem eftersom väldigt få studier görs på barn då intresse från

läkemedelsbolagen för detta ofta saknas. Det har medfört att läkare behandlar barn med läkemedel som inte är utprovade på barn. Detta sker när barnet är svårt sjukt och hälso- och sjukvården inte har något annat bra alternativ att erbjuda. Utprovning och introduktion av ett nytt läkemedel till barn kan i vissa fall ske flera år efter det att användningen börjat inom vuxenmedicin. Självklart måste man ta hänsyn till potentiella risker innan utprovningen startar när barn ska delta i en studie med en tydlig föräldrainformation som är obligatorisk.

Sedan 2006 finns EU-lagstiftning som syftar till att förbättra läkemedelstillgången för barn. Alla företag som utvecklar ett nytt läkemedel måste ha en särskild plan för barnstudier innan ansökan om godkännande får lämnas in [95].

Utöver fler kliniska studier på barn skulle användning av läkemedel som ges till barn off-label generellt kunna registreras och följas upp i större omfattning än vad som sker idag. På det sättet skulle sjukvården kunna få upp volym gällande resultatet av vissa behandlingar för barn.

Det finns också ett glapp mellan forskning och praktik vilket gör att den forskning som är gjord inte alltid kommer till nytta för patienterna vilket är mycket allvarligt.

Antalet barn är färre än vuxna, vilket gör att sjukdomar som drabbar personer i alla åldrar drabbar färre barn. Det finns därför en risk att de faller tillbaka i den ekonomiska prioriteringen av forskning på våra universitet, inom hälso- och sjukvårdens och av läkemedelsindustrin.

Överföring av internationell forskning till svenska förhållanden

Det är svårt att rakt av överföra resultaten från internationella studier till ett lands förhållanden då det kan föreligga skillnader i både diagnostik, behandlingstradition och bedömning av behandlingsresultaten. Diagnostiskt har kriterierna vid vissa tillstånd kommit att likriktas allt mer medan andra fortfarande är oklara både nationellt och internationellt. Under de senaste fem åren har diagnoskriterierna för akut otitis media (AOM) diskuterats lika mycket som behandlingsmetoder på internationella konferenser. I de svenska kliniska riktlinjerna från 2010 redovisas noggrant diagnoskriterierna för AOM som används i rekommendationerna [4]. Dessa skiljer sig mycket lite från de som används och återfinns i studier från USA [96]. I andra ändan av spektrat är sinuiter ett tillstånd där det varken råder nationell eller internationell konsensus om diagnoskriterierna.

Vad det gäller antibiotikabehandling av luftvägsinfektioner hos barn står Skandinavien ut som snart det enda område i världen som rekommenderar behandling med penicillin V som förstahandsalternativ vid behandlingskrävande infektioner av lindrig typ. Till exempel rekommenderas penicillin V som förstahandsval vid såväl tonsillit som otit och sinuit utan hotande kompli-

kationer [4,97]. I internationella studier saknas ofta bedömning av behandling med penicillin V vilket då medför problem att överföra resultaten till svenska förhållanden. Samma problem föreligger också i många studier där man jämför olika antibiotikabehandlingar mot varandra eller olika regimer (två eller tredos behandling till exempel) men inte har med en grupp med aktiv exspektans eftersom man vet att spontanutläkningen i många fall är så stor att det är svårt att bedöma resultaten utan att jämföra med en obehandlad grupp.

I vissa fall kan också tolkningarna av resultaten grumlav av vad som avses med utläkning. Räcker det att patienten uppvisat symtom på förbättring eller krävs bakteriologisk utläkning? Vad anses till exempel som en utläkt tonsillit?

Ett annat exempel rör behandling med adrenalin för krupp där man i internationella studier använt 0,25–0,50 mg/kg eller 5 mg oberoende av kroppsvikt medan man i Sverige rekommenderar lägre doser [98,99]. I Sverige har vi använt hög dos av betametason (Betapred) mot krupp men nu rekommenderas, enligt Läkemedelsboken, dexametason som är bättre studerat och dokumenterat [100]. Däremot hämmas terapibytet av ett högre pris för dexametason.

Skillnader i vilket antibiotikum som används har bland annat koppling till förekomst av resistensutveckling i olika länder. Ett exempel är azitromycin, en makrolid med lång halveringstid och därmed stor risk för att selektera resistent bakterier eftersom bakterierna i timmar omges av halvhöga koncentrationer av azitromycin [101]. I länder som Grekland, Italien, Canada och USA används azitromycin vanligtvis som dominerande antibiotikum vid luftvägsinfektioner medan vi i Sverige är återhållsamma med att använda azitromycin.

Resistensutveckling

Resistensutvecklingen hos luftvägsbakterier är skrämmande snabb. För att motverka denna utveckling har Sverige valt att försöka begränsa bruket av antibiotika då studier visat att det finns ett samband mellan antibiotikabruk (framför allt bruk av bredspektrumantibiotika) och resistensutveckling. Riktlinjer har därför utarbetats för de vanligaste infektionerna och ett stort arbete med information bedrivs av STRAMA (samverkan mot antibiotikaresistens, www.strama.se) [102]. I Sverige rekommenderas penicillin V som förstahandsmedel vid behandlingskrävande luftvägsinfektioner utan hotande komplikationer trots att studier visar att det föreligger risk för terapivikt framför allt vid infektioner orsakade av *Haemophilus influenzae*. Det är viktigt att noga följa utvecklingen för att anpassa behandlingsrekommendationer till det ständigt föränderliga resistensläget och till nya forskningsrön.

På grund av risken till resistensutveckling kan det i vissa fall finnas anledning att inte alltid rekommendera den behandling som har störst effekt. Exempelvis har amoxicillin (lösning) bättre smak och resorption än penicillin V men penicillin V ger upphov till mindre resistensutveckling [103].

Biverkningar

Författarna till majoriteten av de systematiska översikterna i denna rapport har valt att enbart inkludera randomiserade studier och väldigt få har inkluderat observationsstudier. Detta skulle kunna leda till att skillnader mellan olika behandlingar avseende uppkomst av biverkningar inte fångats upp.

10 Överväganden för forskning, policy och praktik

Vetenskapliga kunskapsluckor

Det faktum att det föreligger en vetenskaplig kunskapslucka är inte det samma som att en behandling saknar effekt. Det innebär endast att det finns en vetenskaplig osäkerhet om effekten och att ytterligare studier behövs för att kunna säkerställa den.

Att hälso- och sjukvården använder metoder som är vetenskapliga kunskapsluckor kan vara problematisk. Om en behandling används som saknar tillräcklig evidens, kan patienten utsättas för onödiga risker i relation till den nytta som behandlingen kan ge. Å andra sidan finns det en risk att patienten undanhålls potentiellt värdefull behandling om den inte används över huvud taget.

Det faktum att det föreligger brister i det vetenskapliga underlaget betyder inte att det saknas orsak till att välja en viss metod framför en annan i klinisk praxis. Metoder som potentiellt kan utsätta patienter för stor risk bör självfallet undvikas. Metoder där effekten inte studerats eller som medför särskilt höga kostnader torde också undvikas till dess att de prövats ut i kliniska studier (ordnat införande). Behandlingar baserade på relevanta etablerade teoretiska antaganden är att föredra mot metoder som saknar sådan teoretisk grund.

I brist på vetenskaplig evidens för nya metoder bör man hålla sig till etablerade behandlingar [104]. Inom svensk hälso- och sjukvård används bästa tillgängliga evidens (best available evidence) eftersom det inte är möjligt att invänta mer

forskning när patienten behöver behandling i stunden. När sjukvården introducerar en ny behandling bör detta göras inom ramen för klinisk studier (ordnat införande).

För att bedöma vilka kunskapsluckor som bör beforskas är det viktigt att dessa uppfyller något eller flera av följande kriterier:

- har stor betydelse för hälsa och livskvalitet
- berör många
- har stor praxisvariation
- får stora ekonomiska konsekvenser
- har viktig etisk, social eller legal betydelse
- ha stor betydelse för organisation eller personal
- är kontroversiellt eller uppmärksammat.

Ytterligare en aspekt som är viktig att ta hänsyn till är patientens perspektiv. Det är också viktigt att kunskapsluckans område är praktiskt möjligt att beforska samt att forskningen kan bedrivas på ett etiskt acceptabelt sätt.

Vi har i detta projekt inte gjort någon prioritering mellan de olika kunskapsluckorna, efter angelägenhetsgrad för framtida forskning. Ett framtida projekt skulle kunna omfatta en sådan rangordning genom att använda en prioriteringsmetod framtagen av brittiska James Lind Alliance där kunskapsluckor prioriteras i samverkan mellan profession och brukare [105].

För de domän där det helt saknades systematiska översikter med hög eller medelhög kvalitet så är behovet i första hand att få fram en sådan. För de vetenskapliga kunskapsluckor som baserar sig på systematiska översikter av hög eller medelhög kvalitet är det i första hand mer primärstudier som behövs för att på sikt kunna fylla kunskapsluckan.

Etiska implikationer av fortsatt forskning

Vissa av de sjukdomar som ingår i denna rapport är relativt lindriga och går i de flesta fall över utan någon behandling. I andra fall kan vätska/energi eller syrgas lindra sjukdomssymtomen. I dessa fall uppstår den etiska frågan om forskning bör göras på symtomhämmande preparat.

Även när antibiotika eller antivirala medel har effekt såg projektgruppen dock att det finns behov av fortsatt forskning. Det beror på att även om läkemedlen har effekt i dag så kan den effekten minska om resistens uppkommer eller om mikroorganismerna på annat sätt blir mindre mottagliga för behandlingen.

Vid vilken saturationsgrad (mättnadsgrad) som syrgasbehandling vid bronkiolit bör påbörjas är en vetenskaplig kunskapslucka. Då kliniska prövningar av detta

skulle kunna ge hjärnskador, orsakad av syrebrist, anser projektgruppen att fortsatt forskning på denna metod är etiskt olämpligt.

Liknande resonemang gäller för epiglottit och mastoidit, två potentiellt livshotande tillstånd. Trots att det är oetiskt att göra placebokontrollerade studier kan studier avseende till exempel behandlingstid och diagnostik liksom jämförelse mellan olika behandlingar göras. Detta förtjänar att kommenteras både som förklaring till varför vi har kunskapsluckor, och för att efterlysa nya studier.

Prov på mellanöressekret för odling vid mellanöreinflammation (AOM)

En annan vetenskaplig kunskapslucka är att det inte gjorts någon systematisk översikt på studier där man konsekutivt odlat på mellanöressekret vid AOM hos barn i modern tid. Flera primärstudier visar att okomplicerad AOM läker ut lika bra utan att göra det hål på trumhinnan som krävs för att ta ett odlingsprov [106]. Därför bör odlingsprov inte rekommenderas som behandling vid okomplicerade infektioner eftersom barnet behöver sövas vilket medför en risk och tar resurser från annan vård. Vi vet alltså inte med säkerhet vilka bakterier som orsakar okomplicerad AOM hos barn idag.

Att göra hål på trumhinnan och släppa ut varet med odling från mellanöressekret hos barn med hotande eller manifest komplikation (komplicerad AOM) däremot, ger en positiv behandlingseffekt och utförs som rutin, varför hälso- och sjukvården har en ganska god bild av vilka bakterier det är som orsakar svåra infektioner. Så länge det saknas en bra och säker metod att ta prov från mellanöressekret utan narkos kommer denna kunskapslucka att bestå.

11 Projektgrupp, externa granskare, råd och nämnd

Projektgrupp

Sakkunniga

INGE AXELSSON

professor i medicinsk vetenskap, Mittuniversitetet, överläkare, Barnkliniken Östersunds sjukhus, Östersund

ANN HERMANSSON

universitetslektor, överläkare, öron-, näs- och halssjukdomar, Skånes universitetssjukhus, Lund

STEN ERIK BERGSTRÖM

med dr, överläkare, Lung- och allergimottagningen, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

INGEMAR TESSIN

med dr, överläkare, Neonatalverksamheten, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

SBU

CHRISTEL HELLBERG

projektledare, med dr

ANNA ATTERGREN GRANATH

projektadministratör

FRIDA MOWAFI

biträdande projektledare, med dr

Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. Dessa har kommit med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidragit till att förbättra rapporten. I slutversionen av rapporten är det möjligt att SBU inte kunnat tillgodose alla ändrings- eller tilläggsförslag från de externa granskarna, bland annat därför att de inte alltid varit samstämmiga. De externa granskarna står därför inte nödvändigtvis bakom samtliga texter i rapporten.

Externa granskare har varit:

ANNA GRANATH

med dr, överläkare, ÖNH-kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
Huddinge

BIRGER TROLLFORS

professor i pediatrik, överläkare,
Göteborgs universitet, Sahlgrenska
universitetssjukhuset, Göteborg

SIGVARD MÖLSTAD

professor i allmänmedicin,
Lunds universitet

NINNA GULLBERG specialistläkare på Läkemedelsverket har fått möjlighet att ta del av och lämna synpunkter på manuset.

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

SBU:s vetenskapliga råd – Brage

SBU:s vetenskapliga råd har granskat det vetenskapliga underlaget i rapporten.

LARS HANSSON

ordförande, professor,
vårdvetenskap, Lunds universitet

BJÖRN-ERIK ERLANDSSON

professor, medicinteknik, KTH,
Stockholm

CHRISTEL BAHTSEVANI

leg sjuksköterska, med dr,
vårdvetenskap, Malmö Högskola

ARNE GERNER

professor, socialt arbete,
Hälsö högskolan i Jönköping

PER CARLSSON

professor, hälsoekonomi,
Linköpings universitet

LENNART ISELIUS

docent, Hälso- och sjukvårdsdirektör,
Landstinget Västmanland

MUSSIE MSGHINA
docent, överläkare, psykiatri,
Karolinska Universitetssjukhuset

LARS SANDMAN
professor, vårdetik, Högskolan i Borås

BRITT-MARIE STÅLNÄCKE
professor/överläkare, rehabiliterings-
medicin, Umeå Universitet

SVANTE TWETMAN
professor, tandvård, Halmstad samt
Köpenhamns Universitet

SBU:s nämnd

NINA REHNQVIST
ordförande, professor,
Karolinska Institutet

SUSANNA AXELSSON
tf generaldirektör, SBU

HEIKI ERKERS
förbundsordförande,
Akademikerförbundet SSR

EVA FRANZÉN
forsknings- och utvecklingschef,
Statens Institutionsstyrelse

ÅSA HIMMELSKÖLD
sektionschef,
Sveriges Kommuner och Landsting

JAN-INGVAR JÖNSSON
huvudsekreterare för ämnesrådet
för medicin, Vetenskapsrådet

BJÖRN KLINGE
professor, Odontologiska
fakulteten, Malmö högskola,
och Karolinska Institutet

KERSTIN NILSSON
universitetslektor, ordförande,
Svenska läkaresällskapet

STIG NYMAN
ordförande, Handikappförbunden

SVEN OHLMAN
med dr, Socialstyrelsen

SINEVA RIBEIRO
förbundsordförande, Vårdförbundet

AGNETA VON SCHOTING
ordförande, Nationella samverkans-
gruppen för kunskapsstyrning i social-
tjänsten (NSK-S)

HEIDI STENSMYREN
ordförande Sveriges läkarförbund

ANDERS SYLVAN
landstingsdirektör, Västerbottens
Läns Landsting

HÅKAN SÖRMAN
verkställande direktör,
Sveriges Kommuner och Landsting

KARIN TENGVÄLD
professor

12 Ordförklaringar och förkortningar

Antibiotika	Antibiotika är ett samlingsbegrepp för de läkemedel som används för att behandla infektioner som orsakas av bakterier
Amantadin	Läkemedel som tidigare varit registrerat för behandling av influensavirus typ A
AOM	Akut otitis media = akut inflammation i mellanörat
Atelektas	Sammanfallen del av lungan
Auskultation	Att lyssna på ljud som alstras i patientens kropp
Befuktad syrgas	Syrgas som bubblats genom vatten för att få hög luftfuktighet
Beta-2-stimulerare	Luftrörsvidgande läkemedel
Betametason	Läkemedel nära besläktat med kortison
Bilateral	På båda sidorna
Bronker	Bronk är större luftrör som förgrenar sig från luftstrupens (trakea) nedre del
Bronkdilaterande läkemedel	Läkemedel som vidgar bronkerna, luftrören
Bronkobstruktion	Förträngning av bronkerna, luftrören
Bronkiolit	Inflammation i de finaste förgreningarna av bronkerna
Budesonid	Läkemedel nära besläktat med kortison
Capsaisintest	Ett test som bedömer luftrörens känslighet
Chlamydia pneumoniae	En bakterie som kan ge upphov till lunginflammation

Clostridium botulinum	En sporbildande grampositiv anaerob bakterie som producerar toxinet botulin
Cystisk fibros	En ärftlig sjukdom med symtom huvudsakligen från luftvägarna och mag-tarmkanalen
Dexametason	Läkemedel nära besläktat med kortison
Diagnoskriterium	Villkor som ska uppfyllas för att fastställa en diagnos. Exempel: Diagnostiska kriterier för AOM enligt Läkemedelsverket: Snabbt insättande symtom, till exempel öronsmärta, och fynd av trumhinneinflammation och pus (var) i mellanörat eller i hörselgången
Domän	Ett avgränsat område. I denna rapport är de utvalda domänerna olika sjukdomstillstånd
Epiglottit	Struplocksinflammation
Faryngit	Faryngit är en samlingsbeteckning för inflammationer i svalget
Fass	Farmaceutiska specialiteter i Sverige, Uppslagsbok med substanser och läkemedel som har eller används i Sverige och tas fram av Läkemedelsindustriföreningens Service AB
Fibrinolys (urokinas)	Innebär enzymatisk upplösning av framförallt blodkoagel. Mediciner (t ex urokinas) som verkar på detta sätt används för att lösa upp blodproppar men även sjukliga sammanväxningar som kan uppträda efter infektion i lungsäcken
Glukokortikoider	Typ av kortisonpreparat
Haemophilus influenzae	Vanlig bakterie som bland annat ger upphov till luftvägsinfektioner. Vaccin mot Haemophilus influenzae typ B ingår i det svenska vaccinationsprogrammet. Tidigare var denna bakterie en vanlig orsak till hjärnhinneinflammation och blodförgiftning
Heliox	En gasblandning av helium och syre (oxygen)
HIV	Humant immunbristvirus
Hyperton saltlösning	En lösning av koksalt vilken är relativt koncentrerad (3 % eller mer) och som inandas (inhaleras) med syfte att lösa upp och få bort slem i lungorna
Högflödesgrima	Utrustning som används för att med ett relativt högt flöde tillföra luft som innehåller en anpassad koncentration av syrgas (upp till 100 %)
ICD-10 kategorier	International statistical classification of diseases and related health problems – tenth revision. Den nu gällande upplagan av ICD, en standard för klassificering av sjukdomar, utgiven av Världshälsoorganisationen (WHO)
Krepitationer	Knastrande biljud som kan höras då man med ett stetoskop lyssnar på andningsljud (auskulterar). Detta biljud kan bl a orsakas av slem i lungorna
Klavulanssyra	Substans som binder till sig en typ av enzym som kan inaktivera effekten av vissa antibiotika
Klemastinum	Läkemedel innehållande antihistaminer
Kodein	Smärtstillande och hostdämpande medel
Kromoner	Läkemedel som bland annat används vid allergi

Krupp	En virusinfektion i de övre luftvägarna som ger upphov till en skällande hosta och andningssvårigheter, tidigare benämnt som falsk krupp eller pseudokrupp. Krupp betecknade ursprungligen en allvarlig infektion orsakad av difteribakterien
Laryngotrakeit	Inflammation i struphuvud och luftrör
Larynx	Struphuvud
Leukotrienantagonister	Läkemedel som blockerar effekt av leukotriener, vilka är en del i den inflammatoriska processen. Denna typ av läkemedel används framför allt vid astma
Mastoidit	Infektion i mastoidbenet (klippbenets hålrum bakom örat)
Mellanöresekret	Vätska i mellanörats hålrum
Metylprednisolon	Läkemedel nära besläktat med kortison
Moraxella catarrhalis	Bakterie som bland annat kan orsaka infektioner i luftvägarna och mellanöra. Orsakar oftast inte behandlingskrävande infektioner
Mycoplasma pneumoniae	Bakterie som är en vanlig orsak till lunginflammation hos större barn och unga vuxna
NaCl	Natriumklorid, koksalt
Nasofaryngit	Inflammation i nässvalget
Neonatala barn	Ett fullgånget barn räknas som neonatalt under första levnadsmånaden. Ett för tidigt fött barn räknas som neonatalt till och med en månad efter den beräknade tiden för barnets födelse, beräknad partus (BP)
Neubliserad hyperten saltlösning	Saltlösning i gasform (mikrodroppar) med högre saltkoncentration än den som normalt finns i blodet (se även hyperten saltlösning)
Neuraminidashämmare	En klass läkemedel mot influensavirus som blockerar enzymet neuraminidas
Number needed to harm (NNH)	Antal personer som behöver utsättas för en riskfaktor eller behandling för att, under en viss angiven tid, en av dem sannolikt ska få en biverkning av behandlingen
Number needed to treat (NNT)	Antal personer som behöver behandlas för att, under en viss angiven tid, en av dem sannolikt ska dra nytta av behandlingens gynnsamma effekt
Off-label	Innebär användning av läkemedel för ändamål som inte överensstämmer med den av Läkemedelsverket godkända produktinformationen
Oseltamivir	Ett antiviralt läkemedel. Kan användas mot influensa virus. Saluförs som Tamiflu
Over the counter (OTC)	Receptfritt läkemedel
Primär ciliär dyskinesi (PCD)	Samlingsnamn för en grupp ärftliga sjukdomar som orsakas av en skada i flimmerhårens rörlighet ger vanligen symtom från såväl övre som nedre luftvägar
Peritonsillit	Halsböld
Peroral	Genom munnen
Pneumoni	Lunginflammation, inflammatorisk sjukdom i lungan, oftast orsakad av en bakterie- eller virusinfektion, med symtom som feber, hosta, andfåddhet och bröstsmärta
Prednisolon	Läkemedel nära besläktat med kortison

Primärstudie	En studie som innehåller nya resultat, och inte bara bygger på redan publicerad forskning. Termen används för att särskilja mot sekundärstudier som innebär analyser av tidigare studier (till exempel i en systematiska översikter eller översiktsartiklar)
Probiotika	Kost som innehåller bakterier med avsikten att stärka immunförsvar och tarmflora
Prometazin	Läkemedel innehållande antihistamin
Randomisering	Sluppmässig fördelning av deltagarna mellan grupperna i en undersökning. Randomisering utförs till exempel genom att en dator genererar en slumpmässig sekvens (randomiseringskod) som avgör till vilken av undersökningens olika grupper varje ny deltagare ska föras
Rasemisk blandning	Blandning av lika delar D- och L-form (stereoisomerer) av ett ämne
RCT	Randomized controlled trial, RCT, en undersökning som är både randomiserad och jämförande (kontrollerad)
Resistensutveckling	Utveckling av motståndskraft mot antibiotika hos bakterier
rhDNAse	Recombinant human deoxyribonuclease, ett enzym som bryter ned DNA. Används som slemlösningsläkemedel, framför allt vid sjukdomen cystisk fibros
Ribavirin	Ett läkemedel mot vissa virus
Rimantadin	Läkemedel som tidigare varit registrerat för behandling av influensavirus
RS-virus	Respiratory syncytial virus, ett paramyxovirus, Humant respiratoriskt syncytialvirus (RSV) är ett vanligt luftvägsvirus som kan orsaka allvarlig nedre luftvägssjukdom hos spädbarn, immunsupprimerade och äldre individer
Salbutamol	Ett beta-2-stimulerande läkemedel. Ventoline med flera preparat
Sekretorisk otit (SOM)	Ett inflammatoriskt, icke akut tillstånd med icke varig vätska innanför en hel trumhinna. De dominerande symtomen är hörselnedsättning med upplevelse av lockkänsla. SOM räknas som kronisk efter tre månader
Sinuit	Bihåleinflammation
Symtomatisk behandling	Symtomlindrande behandling
Streptococcus pneumoniae	Pneumokocker är kapslade, grampositiva bakterier av släktet streptokocker. Många friska barn bär pneumokocker i nässvalget. Pneumokocker kan orsaka allvarliga infektioner och vaccination mot vissa typer ingår i det svenska vaccinationsprogrammet
Subglottisk	Luftstrupen nedanför stämbanden
Surfaktant	Ett ytspänningsminskande ämne som produceras i lungorna. Det förhindrar bland annat att alveolerna kollapsar vid utandning
Tonsillit	Inflammation i tonsillerna (halsmandlarna)
Trakea	Luftstrupe
Utläkt	Sjukdomen har gått över
Vetenskaplig kunskapslucka	En vetenskaplig kunskapslucka innebär att systematiska litteraturöversikter visar på osäker effekt eller att det saknas systematiska litteraturöversikter

Videoassisterad thorakoskopisk kirurgi (VATS)

Titthålskirurgi i lungsäcken med lösning av sammanväxningar

Xylitol

Ett sötningsmedel som kan hämma förmågan för vissa bakterier att fästa mot slemhinnan

Zanamivir

Ett antiviralt läkemedel. Kan användas mot influensavirus. Saluförs som Relenza

13 Referenser

1. Socialstyrelsen. Luftvägsinfektioner – upprepade kurer. Socialstyrelsen 2010. Hämtad från <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2010/2010-2-22> den 160307.
2. Socialstyrelsen. Sveriges officiella statistik. Statistik hälso- och sjukvård. Läke-medel – statistik för 2014. Hämtat från <http://bit.ly/1QMxKYk> den 160307.
3. Folkhälsomyndigheten. Tecken på allvarliga infektioner hos barn. Ett kunskapsunderlag med förslag till handläggning i primärvård. Folkhälsomyndigheten 2014. Hämtat från: <http://bit.ly/1UrbpZV> den 160307.
4. Läkemedelsverket. Diagnostik, behandling och uppföljning av akut media otit (AOM) – ny rekommendation. Läkemedelsverket 2010. Hämtat från: <http://bit.ly/1RyHDQi> den 160323.
5. Groth A, Enoksson F, Hermansson A, Hultcrantz M, Stalfors J, Stenfeldt K. Acute mastoiditis in children in Sweden 1993–2007–no increase after new guidelines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:1496–501.
6. Booth A, Clarke M, Ghera D, Moher D, Petticrew M, Stewart L. An international registry of systematic-review protocols. *Lancet* 2011;377:108–9.
7. Straus S, Moher D. Registering systematic reviews. *CMAJ* 2010;182:13–4.
8. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghera D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1.
9. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *Bmj* 2015;349:g7647.
10. Regeringsbeslut avseende uppdrag att identifiera och aktivt föra ut kunskap om otillräckligt utvärderade metoder i hälso och sjukvården. Socialdepartementet. Dnr S2009/8874/HS 2009.
11. SBU. En systematisk kartläggning och granskning av systematiska översikter inom barn- och ungdomstandvården – vad vet vi egentligen? Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2015. SBU-rapport nr 230. ISBN 978-91-85413-73-7.

12. SBU. Kunskap och kunskapsluckor inom käkkirurgi– en systematisk granskning av systematiska översikter. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2015. SBU-rapport nr 239. ISBN 978-91-85413-83-6.
13. SBU. Behandling av förlossningsskador som uppkommit vid vaginal förlossning. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2016. SBU-rapport nr 250. ISBN 978-91-85413-93-5.
14. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Version 2014-10-15. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Hämtad från www.sbu.se/metodbok den 151115.
15. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
16. Läkemedelsverket. Handläggning av RSV-infektioner – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2015;(26)5:18-25. Hämtad från <https://lakemedelsverket.se/rsv> den 2016-04-28.
17. Whitlock EP, Lin JS, Chou R, Shekelle P, Robinson KA. Using existing systematic reviews in complex systematic reviews. *Ann Intern Med* 2008;148:776-82.
18. Science M, Johnstone J, Roth DE, Guyatt G, Loeb M. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cmaj* 2012;184:E551-61.
19. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:Cd004976.
20. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:Cd000247.
21. Hayward G, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Del Mar C, Glasziou P. Corticosteroids for pain relief in sore throat: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2009;339:b2976.
22. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Del Mar CB, Glasziou PP, Heneghan CJ. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:Cd008116.
23. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:Cd000980.
24. Cronin MJ, Khan S, Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Arch Dis Child* 2013;98:299-303.
25. Falagas ME, Giannopoulou KP, Vardakas KZ, Dimopoulos G, Karageorgopoulos DE. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:543-52.
26. Shaikh N, Wald ER. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:Cd007909.
27. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:Cd004872.
28. Falagas ME, Vouloumanou EK, Matthaiou DK, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Effectiveness and safety of short-course vs long-course antibiotic therapy for group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:880-9.
29. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004;113:866-82.
30. van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, Habraken H, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:Cd004406.

31. Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, Aboujaib MF, AlKheder MA, Al Hammad MF. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:Cd004402.
32. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, Limbos MA, Suttorp MJ, Shekelle PG, et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *Jama* 2010;304:2161-9.
33. Courter JD, Baker WL, Nowak KS, Smogowicz LA, Desjardins LL, Coleman CI, et al. Increased clinical failures when treating acute otitis media with macrolides: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010;44:471-8.
34. Kozyrskij A, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:Cd001095.
35. Shekelle PG, Takata G, Newberry SJ, Coker T, Limbos MA, Chan LS, et al. Management of Acute Otitis Media: update. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2010:1-426.
36. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:Cd000219.
37. Thanaviratananich S, Laopaiboon M, Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:Cd004975.
38. Coleman C, Moore M. WITHDRAWN: Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:Cd001727.
39. Foxlee R, Johansson A, Wejfalk J, Dawkins J, Dooley L, Del Mar C. Topical analgesia for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:Cd005657.
40. Bjornson C, Russell K, Vandermeer B, Klassen TP, Johnson DW. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:Cd006619.
41. Russell KF, Liang Y, O'Gorman K, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:Cd001955.
42. Moraa I, Sturman N, McGuire T, van Driel ML. Heliox for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:Cd006822.
43. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: Cd003123.
44. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:Cd001266.
45. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6: Cd004878.
46. Jat KR, Chawla D. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9: Cd009194.
47. Enriquez A, Chu IW, Mellis C, Lin WY. Nebulised deoxyribonuclease for viral bronchiolitis in children younger than 24 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:Cd008395.
48. Beggs S, Wong Zee H, Kaul S, Ogden Kathryn J, Walters Julia AE. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:Cd009609.
49. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:Cd005189.
50. Chen YJ, Lee WL, Wang CM, Chou HH. Nebulized hypertonic saline treatment reduces both rate and duration of hospitalization for acute bronchiolitis in infants: an updated meta-analysis. *Pediatr Neonatol* 2014;55:431-8.
51. Everard ML, Hind D, Ugonna K, Freeman J, Bradburn M, Dixon S, et al. Saline in acute bronchiolitis RCT and economic evaluation: Hypertonic saline in acute bronchiolitis

- Randomised controlled trial and systematic review. *Health Technology Assessment* 2015;19:1-130.
52. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: A systematic review. *Pediatrics* 2015;136:687-701.
 53. Maguire C, Cantrill H, Hind D, Bradburn M, Everard ML. Hypertonic saline (HS) for acute bronchiolitis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2015;15:148.
 54. Altunaiji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Cd004404.
 55. Wang K, Bettiol S, Thompson MJ, Roberts NW, Perera R, Heneghan CJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:Cd003257.
 56. Burch J, Paulden M, Conti S, Stock C, Corbett M, Welton NJ, et al. Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1-265, iii-iv.
 57. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:Cd008965.
 58. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:Cd002744.
 59. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:Cd006088.
 60. Mulholland S, Chang AB. Honey and lozenges for children with non-specific cough. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;0:Cd007523.
 61. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:Cd001831.
 62. Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udoh EE. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:Cd007094.
 63. Anderson-James S, Marchant JM, Acworth JP, Turner C, Chang AB. Inhaled corticosteroids for subacute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:Cd008888.
 64. Tomerak Ahmed AT, McGlashan J, Lakanpaul M, Vyas Harish HV, McKean Michael C. Inhaled corticosteroids for non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:Cd004231.
 65. Chalumeau M, Duijvestijn YC. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:Cd003124.
 66. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Rubin BK, Irwin RS. Children with chronic wet or productive cough-treatment and investigations: a systematic review. *Chest* 2016;149:120-42.
 67. Tomerak AA, Vyas H, Lakenpaul M, McGlashan JJ, McKean M. Inhaled beta2-agonists for treating non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:Cd005373.
 68. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:Cd001726.
 69. Chang A, Marchant JM, McKean M, Morris P. Inhaled cromones for prolonged non-specific cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;Cd004436.
 70. Everard M, Bara A, Kurian M, N'Diaye T, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;Cd001279.
 71. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneu-

- monia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:Cd004874.
72. Das RR, Singh M. Treatment of severe community-acquired pneumonia with oral amoxicillin in under-five children in developing country: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e66232.
 73. Lassi ZS, Das JK, Haider SW, Salam RA, Qazi SA, Bhutta ZA. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age. *Arch Dis Child* 2014;99:687-93.
 74. Haider BA, Saeed MA, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;0:Cd005976.
 75. Lassi ZS, Kumar R, Das JK, Salam RA, Bhutta ZA. Antibiotic therapy versus no antibiotic therapy for children aged two to 59 months with WHO-defined non-severe pneumonia and wheeze. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5: Cd009576.
 76. Haider BA, Lassi ZS, Ahmed A, Bhutta ZA. Zinc supplementation as an adjunct to antibiotics in the treatment of pneumonia in children 2 to 59 months of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;Cd007368.
 77. Wu T, Ni J, Wei J. Vitamin A for non-measles pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;0:Cd003700.
 78. Biondi E, McCulloh R, Alverson B, Klein A, Dixon A. Treatment of mycoplasma pneumonia: a systematic review. *Pediatrics* 2014;133:1081-90.
 79. Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:Cd004875.
 80. Ioannidou M, Apostolidou-Kiouti F, Haidich AB, Niopas I, Roilides E. Efficacy and safety of linezolid for the treatment of infections in children: A meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2014;173:1179-86.
 81. Krenke K, Peradzynska J, Lange J, Ruszczynski M, Kulus M, Szajewska H. Local treatment of empyema in children: a systematic review of randomized controlled trials. *Acta Paediatr* 2010;99:1449-53.
 82. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:Cd000023.
 83. Alves Galvao MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJ. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:Cd002745.
 84. Das RR, Singh M, Shafiq N. Short-term therapeutic role of zinc in children < 5 years of age hospitalised for severe acute lower respiratory tract infection. *Paediatr Respir Rev* 2012;13:184-91.
 85. Punpanich W, Groome M, Muhe L, Qazi SA, Madhi SA. Antibiotic and systemic therapies for pneumonia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-exposed children (Provisional abstract). *J Infect Dev Ctries* 2012;6: 109-19.
 86. Rojas-Reyes MX, Granados Rugeles C, Charry-Anzola LP. Oxygen therapy for lower respiratory tract infections in children between 3 months and 15 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:Cd005975.
 87. Umoren R, Odey F, Meremikwu MM. Steam inhalation or humidified oxygen for acute bronchiolitis in children up to three years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;Cd006435.
 88. Brodlie M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10: Cd008202.
 89. Lassi ZS, Imdad A, Bhutta ZA. Short-course versus long-course intravenous therapy with the same antibiotic for severe community-acquired pneumonia in children aged two months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:Cd008032.

90. Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9: Cd006915.
91. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadowski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134: e1474-502.
92. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children (Clinical guideline ng9). United kingdom 2015. Hämtat från www.nice.org.uk/guidance/ng9 den 160323.
93. Hay AD, Wilson AD. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2002;52:401-9.
94. WHO. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities. WHO 2014. ISBN: 978-92-4-150781-3. Hämtat från <http://bit.ly/1RyPU6O> den 160322.
95. Od lind V. Läkemedelsboken. Krav vid utveckling av läkemedel till barn. Läkemedelsverket, Uppsala Hämtad från: <http://bit.ly/1SFsvz8> den 160228.
96. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013;131:e964-99.
97. Folkhälsoinstitutet, Läkemedelsverket, antibiotikaresistens Sm. Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård. Hämtad från: <http://bit.ly/1RxJfDH> den 160323.
98. Skjerven HO, Hunderi JO, Brugmann-Pieper SK, Brun AC, Engen H, Eskedal L, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2013;368: 2286-93.
99. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling vid astma – behandlingsrekommendation: Information från Läkemedelsverket 2015. Hämtad från <http://bit.ly/1WBOnwS> den 160428.
100. Axelsson I, Mölstedt S. Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna. Läkemedelsverket Uppsala. Läkemedelsboken 2014. Hämtad från <http://bit.ly/1rbYqwC> den 160315.
101. Ovetchkine P, Rieder MJ. Azithromycin use in paediatrics: A practical overview. *Paediatr Child Health* 2013;18:311-6.
102. Socialstyrelsen och Jordbruksverket 2015. Handlingsplan mot antibiotikaresistens och vårdrelaterade infektioner. Hämtat från <http://bit.ly/1TFkkBY> den 160502. ISBN 978-91-7555-299-6.
103. Melander E, Ekdahl K, Jonsson G, Molstedt S. Frequency of penicillin-resistant pneumococci in children is correlated to community utilization of antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1172-7.
104. SBU. Rotfyllning. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 203. ISBN 978-91-85413-39-3.
105. James Lind Alliance Priority Setting Partnerships. Hämtad från <http://www.lindalliance.org>.
106. van Buchem FL, Dunk JH, van't Hof MA. Therapy of acute otitis media: myringotomy, antibiotics, or neither? A double-blind study in children. *Lancet* 1981;2:883-7.

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

webbplats: www.sbu.se • twitter: @SBU_se • telefon: 08-412 32 00