



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria

TESI DI SPECIALIZZAZIONE
LINEEGUIDA SULLA RINOSINUSITE: REVISIONE CRITICA E
CONSIDERAZIONI PERSONALI.

Relatore:

Chiar. ma Prof.ssa Luisa Maria Bellussi

Correlatore

Chiar.mo Prof. Lorenzo Salerni

Candidato

Dott. Fabrizio Corliano

Anno accademico 2013-14

*A chi mi vuole bene,
a chi mi stima,
a chi non c'è più,
a chi mi ha teso la mano,
a chi qualcosa mi ha insegnato,
ai miei genitori,
ai miei fratelli,
ad Alberto e Paola.
Grazie.*

INTRODUZIONE

CAPITOLO 1

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELLA RINOSINUSITE

- 1.1 BSACI GUIDELINES
- 1.2 BELGIAN GUIDELINES
- 1.3 SINGAPORE GUIDELINES
- 1.4 IDSA GUIDELINES
- 1.5 AMERICAN GUIDELINES
- 1.6 EPOS 2012
- 1.7 CANADIAN GUIDELINES

CAPITOLO 2

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI PREDISPONENTI

- 2.1 BSACI GUIDELINES
- 2.2 EPOS 2012
 - 2.2.1 Epidemiologia ARS
 - 2.2.2 Fattori Predisponenti ARS
 - 2.2.3 Epidemiologia CRSsNP e CRSwNP
 - 2.2.4 Fattori Predisponenti CRSsNP e CRSwNP
- 2.3 CANADIAN GUIDELINES
 - 2.3.1 Fattori predisponenti
- 2.4 AMERICAN GUIDELINES
 - 2.4.1 Fattori Predisponenti CRS e ARS Ricorrente

CAPITOLO 3

SINTOMATOLOGIA E DIAGNOSI

- 3.1 EPOS 2012
 - 3.1.1 ARS adulti
 - 3.1.2 ARS bambini
 - 3.1.3 ARS: Valutazione clinica
 - 3.1.4 ARS: Indagini supplementari
 - 3.1.5 CRS
 - 3.1.6 Esami diagnostici nella CRS
- 3.2 AMERICAN GUIDELINES
 - 3.2.1 ARS: Sintomatologia
 - 3.2.2 ARS: Valutazione clinica
 - 3.2.3 Diagnostica per Immagini e ARS
 - 3.2.4 CRS e ARS Ricorrente
- 3.3 CANADIAN GUIDELINES
 - 3.3.1 ARS
 - 3.3.2 CRS
- 3.4 BSACI GUIDELINES
 - 3.4.1 ARS
 - 3.4.2 Poliposi Nasale (CRS Polipoide)
 - 3.4.3. Rinosinusite Fungina Allergica

CAPITOLO 4

TERAPIA MEDICA

- 4.1 *BSACI GUIDELINES*
 - 4.1.1 *Trattamento della CRS*
 - 4.1.2 *Trattamento della Poliposi Nasale (CRS Polipoide)*
 - 4.1.3 *Trattamento della Rinosinusite Fungina Allergica*
- 4.2 *BELGIAN GUIDELINES*
- 4.3 *SINGAPORE GUIDELINES*
 - 4.3.1 *Gestione del Raffreddore Comune ed uso degli antibiotici nell'ABRS*
 - 4.3.2 *Gestione della Rinosinusite infettiva negli adulti*
 - 4.3.3 *Gestione delle Rinosinusiti infettive nei bambini*
- 4.4 *AMERICAN GUIDELINES*
 - 4.4.1 *Trattamento della Rinosinusite virale*
 - 4.4.2 *Trattamento della Rinosinusite Acuta Batterica*
- 4.5 *IDSA GUIDELINES*
 - 4.5.1 *Raccomandazioni per il trattamento iniziale*
 - 4.5.2 *Raccomandazioni per i pazienti non responsivi*
- 4.6 *CANADIAN GUIDELINES*
 - 4.6.1 *Trattamento dell'ABRS*
 - 4.6.2 *Trattamento della CRS*
- 4.7 *EPOS 2012*
 - 4.7.1 *Management dell'ARS negli adulti*
 - 4.7.2 *Trattamento dell'ARS nei bambini*
 - 4.7.3 *Trattamento della CRSsNP*
 - 4.7.4 *Trattamento della CRSwNP*
 - 4.7.5 *Trattamento della CRS nei bambini*

CAPITOLO 5

TERAPIA CHIRURGICA

- 5.1 *CANADIAN GUIDELINES*
- 5.2 *BSACI GUIDELINES*
- 5.3 *EPOS 2012*
 - 5.3.1 *Evidence Based Surgery per CRSsNP*
 - 5.3.2 *Trattamento della CRS nei Bambini*
 - 5.3.3 *Evidence Based Surgery per CRSwNP*

CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE

Questo lavoro di revisione nasce dal desiderio di analizzare e confrontare con spirito critico e obiettività i vari comportamenti clinico-terapeutici esistenti in ambito internazionale circa la gestione della rinosinusite. La review ha mosso i primi passi da un'attenta e dettagliata ricerca bibliografica che si è svolta utilizzando come principale fonte la banca dati di Pubmed e come parole chiave "rinosinusite" e "lineeguida", concentrando l'attenzione sulla selezione di lavori scientifici non troppo datati ovvero pubblicati negli ultimi dieci anni, disponibili con testo completo e di qualsiasi tipologia (review, clinical trials, ecc...), purchè scritti in lingua inglese.

Rispettando questi criteri abbiamo ottenuto ben 170 articoli di cui soltanto 7 sono stati reclutati per la suddetta review. I lavori scelti, pur aderenti alle nostre esigenze, si presentavano abbastanza eterogenei fra di loro come conseguenza di alcuni fattori principali: la composizione del gruppo scientifico redigente (spesso multidisciplinare e composto da otorinolaringoiatri, allergologi, infettivologi, pediatri, pneumologi), il destinatario delle raccomandazioni (non solo otorinolaringoiatri ma anche altre categorie mediche, soprattutto quella dei medici di medicina generale) e la cultura scientifica territoriale, condizionanti l'approccio alla patologia rinosinusale e il suo management terapeutico. I principali punti della rinosinusite, oggetto d'analisi, sono stati la definizione della patologia, i fattori predisponenti, l'epidemiologia, la sintomatologia, il percorso diagnostico, il trattamento medico e il trattamento chirurgico, considerando come pazienti, laddove espressamente specificato, sia gli adulti che i bambini. Abbiamo preferito non esaminare i complessi meccanismi fisiopatologici e immunologici alla base della malattia, riservandone la trattazione, più dettagliata, ad un altro lavoro di ricerca. Pertanto, in questa review, vengono riportate e messe a confronto le linee guida di sette gruppi scientifici internazionali, opportunamente analizzate, sintetizzate e arricchite di valutazioni oggettive, critiche e spunti di riflessione. I dati, le raccomandazioni e i giudizi che ne emergeranno, sebbene intrisi di una velata ma irrinunciabile opinione personale, vogliono offrire al lettore la possibilità di formulare una propria opinione scientifica, potendo contare su una valutazione trasversale dei limiti e dei vantaggi offerti da alcuni dei più autorevoli modelli clinico-terapeutici passati in rassegna e attualmente disponibili sul panorama internazionale.

Capitolo 1

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELLA RINOSINUSITE

1.1 BSACI (British Society for allergy and Clinical Immunology) Guidelines (1)

La sinusite comporta un'inflammatione della mucosa di rivestimento dei seni paranasali ma, in pratica, raramente si verifica senza una concomitante rinite; per tale ragione, si preferisce il termine di rinosinusite. A seconda della durata è descritta come acuta o cronica, a seconda che i sintomi persistano meno o più di 12 settimane. In ciascun individuo la rinosinusite può essere prevalentemente allergica, non allergica o infettiva, alcune volte risultante da condizioni di immunodeficienza (congenita o acquisita). Sono possibili anche forme miste.

Si distinguono le seguenti forme:

- Rinosinusite ACUTA (di solito inizialmente virale);
- Rinosinusite CRONICA, con la flogosi che può essere prevalentemente eosinofila (rinite allergica, NARES, poliposi nasale associata a intolleranza all'ASA) o neutrofila (immunodeficienza, infezione cronica e poliposi nella fibrosi cistica) (2).
- Rinosinusite nei bambini
- Rinosinusite CRONICA POLIPOIDE o POLIPOSII NASALE
- Rinosinusite FUNGINA ALLERGICA (piuttosto rara nel Regno Unito ma più comune nei paesi più caldi quali Stati Uniti del Sud e Australia)
- Rinosinusite MICOTICA

1.2 Belgian Guidelines (3)

- RAFFREDDORE COMUNE/RINOSINUSITE VIRALE ACUTA colpisce la maggior parte degli adulti più di quattro volte all'anno; è definita come una tipica infezione delle vie aeree superiori con sintomatologia presente per < 10 giorni; il raffreddore comune necessita solo di un trattamento sintomatico (decongestionanti per 5-7 giorni, antiinfiammatori, lavaggi nasali). Può portare ad un'inflammatione post-virale delle cavità nasali e paranasali per via della risposta immunitaria all'esposizione virale.
- RINOSINUSITE ACUTA POST-VIRALE (ARS) definita come esacerbazione dei sintomi dopo 5 giorni o persistenza dopo 10 giorni con durata < 12 settimane. Può verificarsi una volta o più di una in un definito periodo di tempo (solitamente espresso come episodi/anno) con completa risoluzione dei sintomi fra i singoli episodi (rinosinusite acuta ricorrente pura). Può presentarsi in due forme: MODERATA o SEVERA, con quest'ultima definita da febbre > 38, 5 °C e/o dolore unilaterale o localizzato sopra i seni.

1.3 Singapore Guidelines (4)

Si distinguono due forme

- RINITE INFETTIVA che comprende raffreddore comune/ rinosinusite virale acuta, rinosinusite acuta batterica (in riferimento a soggetti adulti) e rinosinusite nei bambini
- RINITE ALLERGICA

1.4 IDSA (Infectious Diseases Society of America) Guidelines (5)

Le seguenti presentazioni cliniche (una di tre) sono raccomandate per identificare pazienti con rinosinusite acuta batterica (ABRS) e non virale:

- segni o sintomi persistenti compatibili con rinosinusite acuta per > 10 giorni senza alcuna evidenza di miglioramento clinico;
- segni o sintomi severi quali febbre alta (≥ 39 °C) e rinorrea ant/post o dolore facciale persistenti per almeno 3-4 giorni consecutivi all'inizio della malattia;
- peggioramento di segni e sintomi caratterizzato da ricomparsa di febbre, cefalea o aumento della rinorrea anteriore/posteriore seguente ad una tipica infezione delle vie aeree superiori che era durata 5-6 giorni e inizialmente migliorata.

1.5 American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HNSF) Guidelines (6)

La rinosinusite viene definita come un'inflammazione sintomatica delle cavità nasali e dei seni paranasali. Si preferisce il termine di rinosinusite perché la sinusite è quasi sempre accompagnata da una flogosi della contigua mucosa che riveste le fosse nasali (7-9).

La rinosinusite non complicata è definita come una rinosinusite senza un'estensione clinicamente evidente dell'inflammazione al di fuori delle cavità nasali e paranasali al momento della diagnosi (nessun coinvolgimento neurologico, oftalmologico o dei tessuti molli).

La rinosinusite può essere ulteriormente classificata sulla base della sua durata come ACUTA (< 4 sett.), SUBACUTA (4-12 sett.) o CRONICA (> 12 sett.). La forma acuta può essere a sua volta classificata sulla base del pattern sintomatologico in Batterica (ABRS) o Virale (VRS). Quando ci sono ≥ 4 episodi acuti per anno di ABRS, senza persistenza di sintomi fra i vari episodi, si parla di Rinosinusite Acuta Ricorrente. Si dovrebbe distinguere una presunta ABRS da una rinosinusite acuta causata da un'infezione virale delle alte vie aeree e condizioni non infettive.

Si dovrebbe diagnosticare una ABRS quando i sintomi o segni di rinosinusite acuta sono presenti da 10 giorni o più oltre l'esordio o peggioramento di sintomi o segni di rinosinusite acuta entro 10 giorni dopo un iniziale miglioramento (DOUBLE WORSENING). Si dovrebbero distinguere rinosinusite cronica e rinosinusite acuta ricorrente da episodi isolati di rinosinusite acuta batterica e da altre cause di sintomatologia rinosinusale.

RINOSINUSITE CRONICA (CRS)

≥ 12 settimane di 2 o più dei seguenti segni e sintomi:

scolo muco purulento (ant/post/entrambi)

ostruzione/congestione nasale

dolore/pressione facciale, o

iposmia

e infiammazione documentata da uno o più dei seguenti reperti:

secrezione purulenta o edema nel meato medio o in regione etmoidale, e/o

polipi nelle cavità nasali o nel meato medio, e/o

immagini radiologiche dimostranti un'infiammazione dei seni paranasali

RINOSINUSITE ACUTA RICORRENTE

≥ 4 episodi per anno di ABRS senza segni o sintomi di rinosinusite fra i singoli episodi (ciascun episodio di ABRS deve ovviamente soddisfare i criteri diagnostici).

1.6 EPOS 2012 (10)

Rinite e sinusite solitamente coesistono e sono concomitanti in molti soggetti; per tale ragione, il termine corretto da utilizzare è rinosinusite.

DEFINIZIONE CLINICA DI RINOSINUSITE NEGLI ADULTI E NEI BAMBINI

Infiammazione di naso e seni paranasali caratterizzata da due o più sintomi, uno dei quali dovrebbe essere o blocco/ostruzione/congestione nasale o scolo nasale (rinorrea anteriore/scolo posteriore)

- + dolore/pressione facciale
- + ipo/anosmia (adulti) + tosse (bambini)

e/o segni endoscopici di:

- Polipi nasali e/o
- Scolo muco-purulento dal meato medio (COM) e/o
- Edema/ostruzione mucosa nel meato medio

e/o variazioni alla TC

- Cambiamenti della mucosa a livello ostiomeatale e/o dei seni

Per quanto riguarda la durata (sia adulti che bambini)

- ACUTA < 12 sett con completa risoluzione dei sintomi
- CRONICA > 12 sett senza completa risoluzione dei sintomi

La forma cronica può essere soggetta ad esacerbazioni.

Definizione di ARS (Acute Rhinosinusitis)

Esordio improvviso di due o più sintomi, uno dei quali dovrebbe essere o ostruzione/blocco/congestione nasale o scolo nasale (rinorrea ant/post) ± dolore /pressione facciale ± ipo/anosmia (adulti) / ± tosse diurna e notturna (bambini) per un periodo di durata < 12 settimane con intervalli liberi da sintomatologia.

Nei bambini dovrebbe essere indagata la presenza di eventuale sintomatologia allergica tipo starnutazioni, rinorrea sierosa (idrorrea), prurito nasale e oculare.

L'ARS può verificarsi una o più volte in un definito periodo di tempo, solitamente espresso come episodi/anno, ma deve esserci una completa risoluzione dei sintomi fra i vari episodi per configurare una vera ARS RICORRENTE.

CLASSIFICAZIONE ARS (adulti e bambini)

Include Raffreddore commune (Common Cold)/ARS virale e ARS post-virale.

Una piccola percentuale di pazienti con ARS post-virale svilupperà una ARS batterica (ABRS). L'ARS virale è definita come infezione virale con durata dei sintomi < 10 giorni. L'ARS post-virale è definita come recrudescenza dei sintomi dopo 5 giorni o sintomi persistenti dopo 10 giorni con durata complessiva < 12 settimane.

ABRS è suggerita dalla presenza di almeno 3 segni/sintomi (11,12):

- Secrezioni nasali muco purulente (con prevalenza unilaterale)
- Dolore locale severo (con prevalenza unilaterale)
- Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- VES e PCR elevate
- "Double Sickening" (cioè un peggioramento successivo ad un'iniziale debole fase della malattia)

Classificazione CRS (Chronic Rhinosinusitis) (adulti)

Si possono distinguere due entità principali: la CRS con poliposi nasale (CRSwNP) e la CRS senza poliposi nasale (CRSsNP).

CRS (con o senza poliposi nasale) è definita dalla presenza di due o più sintomi di cui uno dovrebbe essere o blocco/ostruzione/congestione nasale o scolo nasale (rinorrea ant/post) \pm dolore/pressione facciale \pm ipo/anosmia (adulti) / \pm tosse (bambini) per un periodo della durata > 12 settimane.

Nei bambini dovrebbe essere indagata la presenza di un'eventuale sintomatologia allergica (starnutazioni, idrorrea, prurito nasale e oculare).

ARS distinta in

- SEMPLICE
- RICORRENTE
- COMPLICATA

CRS distinta in:

- CRSwNP (NP I-II-III-IV-V sec . Stammberger)
- CRSsNP : 1 BATTERICA 2 MICOTICA (2.a NON INVASIVA: 2.a.1 eosinofila, 2.a.2 Fungus Ball; 2.b INVASIVA: 2.b.1 indolente, 2.b.2 fulminante)

1.7 Canadian Clinical Practice Guidelines for Acute and Chronic Rhinosinusitis (by CSO-HNS) (13)

Il termine sinusite si riferisce all'infiammazione di un seno paranasale mentre la rinite è una flogosi della mucosa che tappezza le fosse nasali. La contiguità fra cavità paranasali e fosse nasali, in aggiunta al comune epitelio respiratorio di rivestimento, porta ad un frequente coinvolgimento simultaneo di entrambe le strutture (come nel caso delle infezioni virali). Per tale ragione si preferisce usare il termine rinosinusite per indicare un'infiammazione delle cavità nasali e dei seni paranasali; quando questa è causata da un'infezione batterica, si parla di rinosinusite batterica.

Distinzione fra ABRS e CRS

Nonostante la frequenza del Common Cold solo lo 0,5-2 % dei soggetti con Common Cold sviluppa una ABRS (14).

L'ABRS è definita come un'infezione batterica dei seni paranasali con esordio improvviso della sintomatologia sinusale. Solitamente sopraggiunge come la complicazione di un'infezione virale delle vie aeree superiori ed è quindi difficile distinguerla da una rinosinusite virale. Ciascun episodio in genere dura < 4 settimane con completa risoluzione dei sintomi spontaneamente o a seguito di appropriato trattamento (15,16). Possono esserci fino a tre episodi per anno e una completa guarigione fra i vari episodi. Se gli episodi/anno sono ≥ 4 si parla di ABRS Ricorrente.

Si pone diagnosi di ABRS per pazienti con:

- Sintomi persistenti per almeno 7 giorni E
- Secrezione nasale purulenta E

uno dei seguenti sintomi:

- Dolore mascellare
- Algia facciale (soprattutto unilaterale)
- Odontalgia (soprattutto unilaterale)

CRS

I sintomi sono solitamente di minore intensità rispetto a quelli della ABRS ma la loro durata supera comunemente le 4 settimane.

La diagnosi di CRS è probabile se sono presenti 2 o più sintomi maggiori per almeno 8-12 settimane con una flogosi documentata delle cavità nasali e paranasali (17-19).

La CRS può essere classificata in base alla presenza o assenza di polipi nasali in CRS without NP (CRSsNP) e CRS with NP (CRSwNP). (20) Sebbene entrambe siano caratterizzate da scolo muco-purulento e ostruzione nasale, la CRSsNP è frequentemente associata a dolore/pressione/tensione facciale mentre la CRSwNP è più spesso caratterizzata da iposmia. Ulteriori sottoclassificazioni di poliposi naso sinusale comprendono sottotipi relativi alla presenza di intolleranza all'ASA o mucina eosinofila, con o senza ipersensibilità fungina Ig-E mediata (18). Entrambi i sottotipi sono resistenti al trattamento.

Capitolo 2

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI PREDISPONENTI

2.1 BSACI Guidelines

La rinosinusite colpisce il 2-16 % della popolazione (1-3). Possono associarsi a rinosinusite: allergia, immunodeficienze, infezioni croniche, vasculiti, malattie autoimmuni, intolleranza ASA, patologie sistemiche tipo Granulomatosi di Wegener, Sdr di Churg-Strauss, sarcoidosi.

2.2 EPOS 2012

2.2.1 Epidemiologia ARS

ARS è una patologia molto comune principalmente gestita dai medici di medicina generale. La prevalenza varia dal 6 al 15 % a seconda dei parametri di studio, sebbene studi più dettagliati riportano un 6-12% con una prevalenza dell'ARS ricorrente dello 0,0035%. La causa principale dell'ARS sono i virus con il 0.5-2% dei pazienti che sviluppano una ARS batterica a seguito di un'infezione virale (4,5). La prevalenza dell'ARS varia con le stagioni (più alta nei mesi invernali) e i cambiamenti climatici, aumentando con umidità e inquinamento dell'aria. E' stato stimato che gli adulti presentano 2-5 episodi di ARS virale (o raffreddore) all'anno mentre i bambini in età scolastica possono presentare 7-10 episodi/anno (4-6). Vedi tabelle 3.1.1 e 3.1.2.

Table 3.1.1. Acute Rhinosinusitis (ARS) incidence and prevalence primary care studies.

| Author, year, ref. | Evidence | Type of study |
|---|---|---|
| Uijen 2011 ⁽³²⁾ | Incidence of ARS during 2002 to 2008: 0-4 years: 2/1000 per year in all years 5-14 years: 7/1000 in 2002 reducing to 4/1000 in 2008 (p<0.001) 12-17 years: 18/1000 per year in all years. | Retrospective, population study |
| Oskarsson 2011 ⁽³⁴⁾ | Incidence of ARS is 3.4 cases per 100 inhabitants per year, or 1 in 29.4 patients visits their GP due to ARS. | Retrospective population study |
| Wang 2011 ⁽³⁹⁾ | 6-10% of patients present at GP, otolaryngologist or paediatric out-patient practices with ARS | Multi-national questionnaire survey |
| Bhattacharyya 2011 ⁽⁴³⁾ | Point prevalence of 0.035% for recurrent ARS during 2003-2008. | Retrospective cohort study |
| Meltzer, Kaliner, Kaliner 2011, 1997, 1997 ^(2, 38, 39) | 1 in 7 adults affected by rhinosinusitis in USA | Guidelines |
| Neumark 2009 ⁽³³⁾ | 7.5% of consultations for respiratory tract infections (or 1 in every 13.3) were attributable to sinusitis. Expanding to all primary care consultations, 19.3 consultations/1000 patients were attributable to sinusitis. | Prospective population study |
| Bhattacharyya 2009 ^(37, 48) | For 1997-2006, 1 year prevalence of sinusitis (all forms) was 15.2% | Retrospective cohort study |
| Fokkens 2007 ⁽⁸⁾ | For 1999, 8.4% of the Dutch population reported at least one episode of ARS | Guideline |
| van Gageldonk-Lafeber 2005 ⁽³⁵⁾ | Incidence of acute respiratory tract infection (including ARS) during 2000-2003 was 54.5 cases /1000 patient-years, or 1 in every 18.3 consultations | Prospective case-control study |
| Cherry 2005 ⁽³⁶⁾ | In the USA, upper respiratory tract infection is third most common cause of a primary care consultation, of which a third is attributable to ARS. | National Survey |
| Louie 2005 ⁽⁴⁰⁾ | In US study conducted during January to March 2002, 9% of previously healthy patients presented with ARS. | Prospective study |
| Varonen, Rautakorpi 2004, 2001 ^(41, 42) | During 1998-1999, 12% of patients were diagnosed with ARS. 12% of consultations for infection (all cause) over this time period were attributable to ARS | Cross-sectional multi-centre epidemiological survey |
| Bachert 2003 ⁽³⁰⁾ | Between July 2000 and June 2001 6.3 million separate diagnoses of ARS were identified in Germany, resulting in 8.3 million prescription | Review |

Table 3.1.2. ARS incidence and prevalence in secondary care studies.

| Author, year, ref. | Evidence | Type of study |
|--|--|---------------------------------|
| Iseh 2010 ⁽⁴⁴⁾ | In north western Nigeria, 16.4% of 1661 patients seen in ENT facility had ARS | Retrospective case note review |
| Treebupachatsakul 2006 ⁽⁴⁶⁾ | In Thailand, 1.4% of 292 patients attending Siriraj Hospital between April and October 2004 had ARS | Prospective cohort study |
| Ogunleye 1999 ⁽⁴⁵⁾ | In Ibadan, Nigeria, 7% of 90 patients attending a secondary care clinic had ARS | Retrospective case note review. |
| Suonpaa 1990 ⁽⁴⁷⁾ | Proportion of patients presenting with acute frontal sinusitis at a secondary care facility in Turku, South-western Finland increased by 3.14 fold between years of 1977-1981 and 1982-1986. | Retrospective case note review. |

2.2.2 Fattori predisponenti ARS:

- **Esposizione ambientale:** aumentati livelli di umidità, ma non di muffa, nell'ambiente domestico sono associati allo sviluppo di sinusite (7). L'esposizione all'inquinamento dell'aria (8-10), ad agenti irritanti usati per la preparazione di prodotti farmaceutici (11), il fumo degli incendi forestali (12), sono tutti stati associati ad un' aumentata prevalenza dei sintomi di ARS.
- **Alterazioni anatomiche** quali cellule di Haller, concha bullosa, deviazione settale, atresia coanale, polipi nasali, ipoplasia dei seni, ostruzione coanale da

ipertrofia adenoidea e infezioni odontogene (in relazione soprattutto a sinusite mascellare acuta) sono stati associati ad ARS.

- **Allergia:** il ruolo dell'allergia quale fattore predisponente allo sviluppo di ARS è molto dibattuto. Vedi Tabella 3.1.3
- **Deficit ciliare:** è stato dimostrato essere una caratteristica sia delle rinosinusiti virali che batteriche (4). Comprende sia una perdita di ciglia e cellule ciliate che un'interruzione del normale trasporto muco-ciliare. Fumo e allergia sono implicati nel blocco della funzione ciliare; infatti, la compromessa clearance muco-ciliare nella rinite allergica predispone i pazienti allo sviluppo di ARS (13). Studi in vitro hanno dimostrato che il fumo di sigaretta compromette la ciliogenesi in maniera dose-dipendente (14)
- **Discinesia ciliare primitiva (PCD):** malattia rara autosomica recessiva nella quale le ciglia sono o immobili o battono in un modo tale da non consentire il normale trasporto delle secrezioni nelle vie aeree. E' associata a sintomi quali scolo nasale (dolore facciale saltuario e anosmia) e bronchiectasie (15), con i neonati che presentano una continua rinorrea fin dal primo giorno di vita (16,17).
- **Fumo:** l'esposizione attiva o passiva al fumo predispone ad ARS. Il fumo si associa a deficit ciliare. Fumatori attivi con rinite allergica hanno un'aumentata suscettibilità all'ARS se confrontati con non fumatori con rinite allergica, suggerendo che l'esposizione al fumo di sigaretta e la flogosi allergica siano mediate da meccanismi differenti ma possibilmente sinergici. E' stato dimostrato che il fumo attivo e passivo altera la normale flora batterica presente nel distretto nasofaringeo con il risultato di una colonizzazione da parte di più potenziali patogeni rispetto a quelli presenti nei non fumatori (18).
- **Reflusso laringo-faringeo:** si conosce poco sull'associazione fra ARS e reflusso. In un recente review sistematica, Flook e Kumar hanno dimostrato solo una scarsa associazione fra reflusso acido, sintomi nasali e ARS (19).
- **Ansia e depressione:** una salute mentale scadente, l'ansia e la depressione sono associate ad ARS sebbene non sia chiaro e definito il sottostante meccanismo patogenetico.
- **Resistenza a farmaci:** variazioni della patogenicità batterica nella rinosinusite acuta richiedono un'attenta considerazione ai fini dell'antibioticoterapia.
- **Malattie croniche concomitanti:** malattie croniche concomitanti (bronchite, asma, malattie cardiovascolari, diabete mellito, neoplasie maligne) nei bambini sono state associate ad un aumentato rischio di sviluppare ARS in seguito ad influenza.

Table 3.1.3. Evidences in favour and against of allergy being a predisposing factor for Acute Rhinosinusitis (ARS).

| Author, year, ref. | Evidence in favour | Type of study |
|--|---|--|
| Lin 2011 ⁽⁷⁶⁾ | Atopic children with ARS have significantly higher levels of dizziness, sneeze, snore, itchy or burning eyes, eye congestion, tearing, anxiety, dyspnoea and chest tightness; and lower nasal peak inspiratory flow than non-atopic children with ARS | Cohort study |
| Eccles 2011 ⁽⁷⁵⁾ | Sneezing in AR and in ARS is mediated via stimulation of the nasal trigeminal nerves | Review article |
| Melvin 2010 ⁽⁶⁷⁾ | Elevated levels of toll-like receptor 9 (TLR9) found in patients with AR and recurrent episodes of ARS compared to AR only patients | Cohort study |
| Vlastos 2009 ⁽⁷⁰⁾ | Patients with AR who are sinusitis prone shown to have increased mucociliary clearance time compared to AR patients not sinusitis prone | Cohort study |
| Ulanovski 2008 ⁽⁷²⁾ | Pilots with a history of AR had more episodes of ARS than those who did not have a history of AR | Audit, |
| Mbarek 2008 ⁽⁷¹⁾ | Significant association between allergy and rhinosinusitis in a study of children with recurrent upper respiratory infection compared to health controls | Cross-sectional cohort study |
| Schatz 2008 ⁽⁷⁴⁾ | Patients with AR are 4.4 times more likely to have an episode of ARS than healthy controls | Retrospective cohort study |
| Ciprandi 2006 ⁽⁶⁶⁾ | Children with allergies have more frequent and severe respiratory infections than children without allergies | Cohort study |
| An 2007 ⁽⁶⁸⁾ Naclerio 2006 ⁽⁶⁹⁾ Blair 2001 ⁽⁷⁰⁾ | In mouse models, an on-going local allergic response in the sinuses augments bacterial sinus infection | In vivo animal studies |
| Alho 2004 ⁽⁸⁰⁾ | Abnormal nasal airflow and mucociliary clearance rates were more common in patients with AR than in patients with a history of recurrent ARS or health controls | Cohort study |
| Kirtsreesakul 2004 ⁽⁸¹⁾ | In mouse models, bacterial sinus infection in mice with an on-going local allergic response could be partially inhibited by the H ₁ -antagonist desloratadine | In vivo animal study |
| Ciprandi 1999 ⁽⁸²⁾ | The antihistamine, terfenadine, down-regulates ICAM-1 expression and reduces rhinoconjunctivitis symptoms in children | Randomised, controlled trial |
| Braun 1997 ⁽⁸³⁾ | Adjunct loratadine therapy to standard therapy improved control of some symptoms of ARS in patients with concomitant ARS compared to patients with AR and ARS given placebo | Randomised, placebo-controlled, clinical trial |
| Ciprandi 1993 ⁽⁸⁵⁾ | Allergic children express the inflammatory adhesion molecule ICAM-1 which is a receptor for rhinovirus | Cohort study |
| Ruoppi 1993 ⁽⁷³⁾ | 24% of patients attending a secondary care facility for acute frontal sinusitis had concomitant AR | Retrospective cohort study |
| Savolainen 1989 ⁽⁶⁴⁾ | 25% of 224 patients with ARS had positive allergy skin test and allergy symptoms with a further 6.5% having probable allergy | Clinical study |
| Study, Author, year | Evidence against | Type of study |
| Iseh 2010 ⁽⁴⁴⁾ | Only patients with CRS, not ARS, were found to have an allergic component to their disease. | Retrospective, cohort study |
| Pant 2009 ⁽⁷⁹⁾ | Insufficient evidence to confirm involvement of seasonal or perennial rhinitis in ARS. IgE, mast cell and eosinophil infiltration exists in some subtypes of CRS but not ARS | Review article |
| Savolainen 1989 ⁽⁶⁴⁾ | No difference in rates of sinus infections or bacterial or radiological findings between allergic and non-allergic patients. | Clinical study |

2.2.3 Epidemiologia CRSsNP e CRSwNP

CRSsNP

Esiste una carenza di studi epidemiologici concernenti la prevalenza e l'incidenza della CRSsNP e della CRSwNP in Europa.

Dati recenti hanno dimostrato che la CRS colpisce approssimativamente il 5-15% della popolazione generale sia in Europa che negli USA. La prevalenza delle forme di CRS diagnostiche è del 2-4%. In un sondaggio sulla prevalenza delle patologie croniche, è stato stimato che la CRS, definita come “soffrire di problematiche sinusali per più di tre mesi

all'anno", colpisce il 15,5% della popolazione totale degli Stati Uniti (20) classificandola al secondo posto (per prevalenza) fra le patologie croniche. Comunque, la prevalenza delle forme di CRS diagnosticate è molto più bassa intorno al 2% (2). La diagnosi definitiva di CRS dovrebbe essere effettuata con l'endoscopia (21) o la TC (22), ma poiché la maggior parte dei medici non hanno l'esperienza o la strumentazione adeguata per eseguire un'endoscopia nasale, ecco che spesso la condizione risulta sovrastimata (22,23). Stranamente la prevalenza della CRS è più alta nelle femmine con un rapporto maschi/femmine di 4:6 (20). In Canada la prevalenza della CRS varia dal 3.4% nei maschi al 5.7% nelle femmine (3). La prevalenza aumenta con l'età con una media del 2.7% e del 6.6% nei gruppi da 20-29 anni e 50-59 anni rispettivamente. Dopo i 60 anni la prevalenza si livella sul 4.7% (3). In un sondaggio nazionale in Corea, la prevalenza della CRS (definita come la presenza di almeno 3 sintomi nasali persistenti per più di 3 mesi insieme a reperti endoscopici di polipi nasali e/o scolo purulento nel meato medio) era del 1.1% (24) senza differenze di età o sesso. La prevalenza complessiva della CRS secondo i criteri EPOS è del 10.9% (con un range da 6.9% a 27.1%) (25). Uno studio recente eseguito a San Paolo del Brasile, usando un questionario e una definizione di CRS basata su criteri EPOS, ha riscontrato una prevalenza del 5.5% (26).

CRSwNP

Per riportare la prevalenza della NP gli studi epidemiologici si basano su endoscopia nasale e/o questionari. I sondaggi, basati su questionari in cui si domanda circa la presenza di NP, possono fornirci una sovrastima della prevalenza riferita della NP poiché in realtà non tutti i pazienti che affermano di avere la NP presentano effettivamente polipi all'esame endoscopico (27). In uno studio eseguito in Svezia, Johansson et al (27), riportano una prevalenza di NP del 2.7% della popolazione totale. In un sondaggio nazionale in Corea, la prevalenza dei polipi nasali diagnosticati mediante endoscopia, era del 0.5% della popolazione (28). Attraverso un sondaggio basato su un questionario postale in Finlandia, Hedman et al (29) hanno riscontrato un 4.3% della popolazione adulta che ha risposto positivamente alla domanda "sono stati riscontrati polipi nelle vostre fossa nasali?". Utilizzando un questionario malattia specifico, Klossek et al (30) riportano una prevalenza di NP del 2.1% in Francia.

2.2.4 Fattori Predisponenti CRSsNP e CRSwNP

- **Deficit ciliare:** la funzione ciliare gioca un importante ruolo nella clearance dei seni e nella prevenzione dell'infiammazione cronica. Nei pazienti con Sdr di Kartagener e discinesia ciliare primitiva, che solitamente hanno una lunga storia di infezioni respiratorie, la CRS rappresenta un problema piuttosto comune. In pazienti con Fibrosi Cistica l'incapacità delle ciglia di trasportare le secrezioni viscosse causa una disfunzione ciliare con conseguente CRS. I polipi nasali sono presenti in circa il 40% dei pazienti con FC (31) e generalmente hanno una composizione più neutrofila che eosinofila.
- **Allergia:** diverse review suggeriscono come l'atopia predisponga allo sviluppo di CRS (32,33). Vari studi riferiscono che i markers dell'atopia sono più prevalenti nella popolazione con CRS. Benninger et al riportano che il 54% dei pazienti ambulatoriali con CRS hanno skin prick test positivi (34). Tra i pazienti sottoposti a chirurgia sinusale (FESS), la prevalenza di skin prick test positivi varia dal 50% al 84% e di questi la maggioranza ha una polisensibilizzazione (35,36,37). Il ruolo dell'allergia nella CRS è indagato da altri studi epidemiologici che non dimostrano alcun aumento dell'incidenza di

CRS infettive durante la stagione della pollinazione in pazienti (pollino-) sensibilizzati (38). Presi insieme, i dati epidemiologici mostrano un'aumentata incidenza della rinite allergica nei pazienti con CRS ma il ruolo dell'allergia nella CRS rimane poco chiaro. Nonostante la mancanza di una forte evidenza epidemiologica, circa una limpida relazione causale fra allergia e CRS, è chiaro che il fallimento nel trattare l'allergia, quale fattore predisponente alla CRS, diminuisce la probabilità di successo dell'intervento chirurgico (39). Il 0.5-4.5% dei soggetti con rinite allergica hanno NP (40,41,42). Kern ha riscontrato la NP nel 25% dei pazienti con allergia rispetto al 3.9% della popolazione di controllo (43). Dall'altro lato, è stato riportato che la prevalenza dell'allergia nei pazienti con NP varia dal 10% (44), al 54% (45) al 64% (46). Per quanto riguarda gli allergeni alimentari, Pang et al. Hanno rilevato una prevalenza più alta di tests alimentari intradermici positivi (81%) in pazienti con NP in confronto al 11% di un piccolo gruppo di controllo (47). Comunque, sono necessarie ulteriori ricerche per studiare un possibile ruolo dell'allergia alimentare nello sviluppo e nel mantenimento della NP.

- **Asma:** Una significativa sovrapposizione fra asma e co-morbidità nasali conferma un stretta relazione fra malattie nasali e asma. CRSwNP e asma sono frequentemente associate nello stesso paziente ma la loro relazione non è per nulla chiara (48). GA2LEN ha studiato 52,000 adulti fra 18-75 anni residenti in 19 città in 12 nazioni e ha concluso che c'era una forte associazione di asma e CRS. Tale associazione con l'asma era più forte nei pazienti affetti sia da CRS che da rinite allergica (49). Affanno e dispnea sono presenti nel 31-42% dei pazienti con CRSwNP, mentre l'asma è riferita dal 26% dei pazienti con CRSwNP in confronto al 6% dei controlli (30,50). Altrimenti il 7% dei pazienti asmatici hanno NP (40) con una prevalenza del 13% nell'asma non allergico e del 5% in quella allergico (51). La NP impiega dai 9 ai 13 anni per svilupparsi ma solo due anni nell'asma indotto dall'aspirina (52). Il 10% sviluppa sia polipi che asma simultaneamente; il resto sviluppa polipi prima e asma dopo (53). Pazienti asmatici con CRSwNP hanno più sintomi nasali. Alobid et al. (54) hanno dimostrato nei pazienti con CRSwNP un'iposmia, che l'asma (soprattutto l'asma persistente) ha un ulteriore impatto sulla funzione olfattiva, e che la perdita dell'olfatto può essere usata come uno strumento clinico per identificare la severità sia della NP che dell'asma.
- **Intolleranza all'aspirina/ASA:** nei pazienti con intolleranza all'aspirina il 36-96% ha una CRSwNP (55-59) e fino al 96% ha modificazioni radiologiche interessanti i seni paranasali (60). I pazienti con intolleranza all'aspirina, asma e NP sono in genere non atopici e la prevalenza aumenta sopra i 40 anni di età. I bambini dei pazienti con asma, NP e intolleranza all'ASA presentano NP e rinosinusite più spesso dei bambini dei soggetti normali (61).
- **Immunodeficienza:** una disfunzione del sistema immunitario può verificarsi tardi nel corso della vita e presentarsi con una CRS. Pertanto, le indagini immunologiche dovrebbero essere una parte integrante del percorso diagnostico dei pazienti con CRS.
- **Fattori genetici:** Sebbene la CRSsNP sia stata osservata in più membri familiari, nessuna anomalia genetica è stata identificata in associazione alla CRS. Comunque, il ruolo di fattori genetici nella CRS è stato ammesso nei pazienti con fibrosi cistica e discinesia ciliare primitiva (62), e ci sono alcune evidenze anche nella CRSwNP.

- **Gravidanza e stato endocrinologico:** non è chiaro se la rinopatia gravidica predisponga allo sviluppo di rinosinusite. La disfunzione tiroidea è stata coinvolta nella genesi della CRS ma ci sono solo dati limitati circa la prevalenza della CRS nei pazienti con ipotiroidismo.
- **Fattori locali:** E' stato suggerito che certe varianti anatomiche quali concha bulbosa, deviazione settale e dimorfismo del processo uncinato siano un fattore di rischio potenziale per lo sviluppo di CRS (63). Bolger et al. (64) e Nouraei et al. (65) non hanno trovato correlazioni fra CRS e alterazioni anatomiche nasali. Anche Holbrook et al. (66) non hanno evidenziato alcun rapporto fra opacizzazione dei seni, variazioni anatomiche e scores sintomatologici. Sebbene alcuni autori abbiano affermato che le varianti anatomiche dei seni paranasali possano contribuire all'ostruzione degli ostii, ci sono parecchi studi che mostrano come la prevalenza delle anomalie anatomiche non sia più comune nei pazienti con CRS o NP rispetto alla popolazione normale. In conclusione si può affermare che non ci sono evidenze circa una netta relazione causale fra alterazioni anatomiche nasali e incidenza della CRS.
- **Biofilms:** molti batteri patogeni colonizzano la superficie dei polipi nasali formando dei biofilms. Questi biofilms non sono fra i principali agenti eziologici nella NP ma contribuiscono significativamente a sostenere e rafforzare la flogosi. Clinicamente, casi di NP con presenza di biofilms sono correlati a forme severe di malattia e ad un decorso post-operatorio peggiore (67,68).
- **Fattori ambientali:** il fumo di sigaretta è stato associato, in Canada, ad una più alta prevalenza di CRS (23) ; sempre in Canada, l'esposizione al fumo passivo è sensibilmente ma indipendentemente associata a CRS (69), anche se questa osservazione questa non è confermata da un sondaggio nazionale in Corea (70). Lo studio GA2LEN ha dimostrato che il fumo è associato a CRS in tutte le parti d'Europa (71). Malgrado i dati di laboratorio (in vitro) circa la tossicità degli agenti inquinanti sull'epitelio respiratorio, non esistono evidenze convincenti sul ruolo eziologico degli inquinanti e delle tossine (come l'ozono) nella CRSsNP. Koh et al. (72) hanno indagato la relazione fra CRS e lavoro occupazionale e sono giunti alla conclusione che esiste una significativa aumentata prevalenza della CRS nei giardinieri e negli operai metal-meccanici, nel personale scolastico, negli artigiani e nei commercianti e anche nei disoccupati. Al di là di tutto ciò, il ruolo dei fattori ambientali nello sviluppo della CRS non è chiaro.
- **Fattori iatrogeni:** fra i fattori di rischio della CRS quelli iatrogeni non dovrebbero essere dimenticati dal momento che possono essere responsabili del fallimento della chirurgia sinusale. Il crescente numero di mucoceli sembra essere correlato all'aumento delle procedure di chirurgia sinusale endoscopica. Un'altra ragione del fallimento dopo chirurgia può essere il ricircolo delle secrezioni al livello del COM fra ostio naturale del mascellare/antrostomia e eventuali ostii accessori adiacenti con il risultato di un aumentato rischio di infezione sinusale persistente (73).
- **Helicobacter Pylori e reflusso laringo-faringeo:** H. pylori DNA è stato rilevato nel 11 (74) -33% dei campioni sinusali di pazienti con CRSsNP ma non i soggetti sani. Non ci sono evidenze sufficienti per considerare di somministrare una terapia anti-reflusso a pazienti con CRS resistente e non

esiste un'evidenza che il reflusso acido sia un significativo fattore causale nella CRSsNP.

- **“Osteite”**: Alterazioni ossee sono state osservate solo nel 30% dei soggetti con NP primaria rispetto all'87,5% dei pazienti con recidive polipoidi.

2.3 Canadian Clinical Practice Guidelines for Acute and Chronic Rhinosinusitis

2.3.1 Fattori predisponenti

Fattori sia ambientali che fisiologici possono predisporre o essere associati a CRS.

I fattori fisiologici includono condizioni in cui la clearance muco-ciliare è difettosa/deficitaria (a causa o di un'anomalia delle ciglia o della reologia delle secrezioni mucose), la pervietà degli ostii è persa o è presente un deficit immunitario (75). Fattori chiave del sistema di difesa rinosinusale (ciglia, secrezioni e ostii naturali dei seni) possono subire alterazioni in svariate condizioni quali rinite allergica e non allergica, rinite atrofica, rinite medicamentosa, rinite indotta da squilibri ormonali, discinesia ciliare e poliposi nasale.

- **Rinite allergica**: dati epidemiologici mostrano un'aumentata prevalenza della rinite allergica nei pazienti con CRS anche se il ruolo dell'allergia nello sviluppo della CRS (36,76) rimane poco chiaro. Il principio teorico per cui, nella rinite allergica, l'edema/congestione della mucosa nasale a livello degli ostii dei seni predisponga ad un ristagno e sovrainfezione delle secrezioni, e quindi al conseguente insorgere della rinosinusite, non è stato confermato. Il contributo di allergeni, agenti irritanti vari e fumo di sigaretta rimane sconosciuto.
- **Asma**
- **Disfunzione ciliare**
- **Immunodeficienza**
- **Intolleranza all'ASA**: la presenza associata di asma, polipi nasali e intolleranza all'ASA è stata definita come triade di Samter. L'intolleranza all'ASA è stata riscontrata con frequenza e severità variabile in pazienti con rinosinusite con e senza poliposi nasale. I pazienti con questa triade, generalmente, sono sensibili a reazioni crociate verso altri FANS (es. ibuprofene). Questi pazienti possono avere pericolosi attacchi di asma in associazione a rinosinusite severa e resistente alle comuni terapie
- **Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE)**: si tratta di una problematica gastrointestinale comune possibilmente associata a malattie sia delle alte che delle basse vie aeree. Il meccanismo patogenetico proposto suggerisce che la MRGE causi un reflusso di acido gastrico in faringe e conseguentemente in rinofaringe, determinando un'inflammazione degli ostii dei seni che a sua volta porta all'insorgenza di una rinosinusite (77). Sebbene sia stata proposta un'associazione fra MRGE e rinosinusite (78), non è stata dimostrata nessuna relazione causale definitiva in diversi e validi studi controllati nella popolazione adulta (79). A causa di questa mancanza di evidenze scientifiche, l'ipotesi che la MRGE possa causare una rinosinusite non può essere supportata.
- **Deficit di clearance muco ciliare**
- **Perdita della pervietà ostiale**
- **Fibrosi Cistica**: oltre alla presenza di secrezioni viscosse che ostruiscono polmoni e apparato digerente, la malattia è anche caratterizzata da flogosi, blocco/ostruzione delle cavità paranasali e dei rispettivi ostii e poliposi nasale. Si stima che il 5-86% dei bambini con fibrosi cistica abbiano una poliposi nasale (80). Approssimativamente la metà dei portatori di fibrosi cistica

presentano anche una CRS, suggerendo un'interazione fra la mutazione genica della fibrosi cistica e la CRS (81). Degno di interesse è il fatto che i campioni biotici nella fibrosi cistica mostrano un'infiltrato prevalentemente neutrofilo, suggerendo che lo sviluppo della poliposi nasale possa avvenire attraverso un differente meccanismo patogenetico; comunque, nei soggetti con CRS è stato riscontrato un profilo citochinico sia Th1 che Th2 (82).

2.4 American Accademy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation Guidelines

2.4.1 Fattori predisponenti CRS e ARS Ricorrente

Diversamente dalla ABRS, la CRS e la ARS Ricorrente presentano potenziali fattori predisponenti che possono contribuire alla persistenza di malattia, alla sua ricorrenza o a entrambe. (83) La rinite allergica, (84) la fibrosi cistica, (85) l'immunodepressione, (86) la discinesia ciliare (87) e le varianti anatomiche sono alcuni fattori che analizzeremo in questa trattazione.

La **rinite allergica** è più spesso associata a CRS e rinosinusite acuta ricorrente rispetto all'ABRS isolata (36,88,89). Più recentemente, pazienti seguiti in ambito sanitario con la diagnosi di rinosinusite acuta ricorrente o CRS avevano una prevalenza del 57% di positività di test allergici cutanei o in vitro (90). Risultati simili sono stati riportati da altri ricercatori (89-91). L'edema causato dalla rinite allergica può ostruire i seni paranasali (92) e questo concetto è supportato da una più alta prevalenza di malattia muco periostale alla TC in pazienti con allergie confrontati con altri senza allergie (88,93). Inoltre, uno stato di iperresponsività associato a rinite allergica può aumentare la suscettibilità all'infiammazione in tal modo da predisporre a rinosinusite (94). I segni di iperresponsività, in pazienti con rinite allergica inclini alla rinosinusite, confrontati con pazienti con patologia ricorrente, sono evidenti come differenze nella concentrazione di citochine, lisozima e altri parametri di flogosi cellulare (95-99).

L'associazione fra fibrosi cistica e CRS è ben riconosciuta (100) con una prevalenza del 43% di polipi nasali nei pazienti affetti (101). I sintomi di CRS sono riferiti dal 36% di portatori di mutazione del gene della fibrosi cistica (81) rispetto a una prevalenza complessiva di CRS stimata fra il 13-14% (49,102).

Gravi stati di immunodeficienza sono stati documentati in pazienti con CRS o rinosinusite acuta ricorrente (103-105) sostenendo il ruolo dei test immunologici durante la valutazione di pazienti con malattia ricorrente o refrattaria (104). Le immunodeficienze comuni identificate includevano una diminuzione di IgA sieriche, di IgG e sottoclassi e alterazioni nei markers di funzionalità dei linfociti-T (104,105). Inoltre, la correzione della sottostante immunodeficienza può tradursi in un miglioramento clinico della CRS (103).

La **discinesia ciliare** può spiegare la diminuita clearance muco ciliare osservata nella CRS (106-109). Il normale tempo di trasporto muco ciliare da 10 a 14 minuti aumenta significativamente quando è presente una CRS (108). Un'aumentato tempo di trasporto muco ciliare è stato identificato in un numero crescente di pazienti con HIV e allo stesso tempo è stato implicato in un aumentato rischio di questa popolazione di rinosinusiti ricorrenti (109). Non tutti gli studi, comunque, sostengono il ruolo della ridotta funzione muco ciliare nella patogenesi della CRS. In uno studio di Braverman et al. (107) la frequenza del battito ciliare nella mucosa delle fosse nasali e dei seni paranasali di pazienti con CRS non ha mostrato differenze in confronto a quelle dei controlli; per di più la frequenza risultava aumentata nei campioni ottenuti da pazienti con poliposi nasale. Le prime ricerche sulla patogenesi della CRS e della rinosinusite acuta ricorrente hanno focalizzato l'attenzione sulle **alterazioni anatomiche** (32,110) che potrebbero ostruire gli osti naturali dei seni paranasali e scatenare l'infezione (111,112). Tuttavia le evidenze riguardo una relazione causale fra anomalie anatomiche e patologia cronica o ricorrente

scarseggiano. Qualche sostegno indiretto circa tale relazione, comunque, è offerto da studi che mostrano un miglioramento nelle valutazioni/misurazioni oggettive dello stato della CRS dopo correzione chirurgica dell'ostruzione e delle alterazioni anatomiche (113,114).

Capitolo 3

SINTOMATOLOGIA E DIAGNOSI

3.1 EPOS 2012

3.1.1 ARS adulti

La valutazione soggettiva della ARS è basata sulla presenza e severità dei seguenti sintomi:

- Blocco/congestione/stuffiness nasale
- Rinorrea anteriore/posteriore, spesso muco purulenta
- Dolore/pressione facciale
- Cefalea
- Ipo/anosmia

Oltre a questi sintomi locali, possono presentarsi sintomi “distant” e sistemici. Sintomi “distant” sono irritazione faringo-laringo-tracheale determinante un’inflammazione alla gola (mal di gola), disfonia e tosse mentre sintomi sistemici comprendono sonnolenza, malessere e febbre.

Esistono molte variazioni individuali di questi patterns sintomatologici (1-5). Soltanto una piccola percentuale di pazienti con rinosinusite purulenta, senza coesistente malattia respiratoria, lamenta tosse (2). Nei pazienti con sospetto di infezione, un dolore facciale o dentale (specialmente se unilaterale) è stato riscontrato essere predittivo di sinusite mascellare acuta, quando validato o da un’aspirazione antrale (2) o da una radiografia della cavità (3). I sintomi di ARS insorgono all’improvviso senza una storia recente di sintomi naso-sinusali. Un’anamnesi di improvviso peggioramento di sintomi preesistenti suggerisce un’esacerbazione di rinosinusite cronica, che dovrebbe essere diagnosticata mediante criteri simili e trattata nello stesso modo della ARS.

3.1.2 ARS bambini

Il quadro sintomatologico della ARS nei bambini include febbre (50-60%), rinorrea (71-80%), tosse (50-80%) e dolore (29-33%) (6). In un recente studio su 69 bambini di età compresa fra i 3 e i 12 anni, l’ARS veniva diagnosticata per la presenza di rinorrea purulenta per più di 7 giorni e reperti radiologici anormali nel seno mascellare in proiezione di Water. In questi bambini, i sintomi più fastidiosi erano scolo posteriore, ostruzione nasale e tosse (7). Nei bambini, l’ARS si presenta più spesso o come una malattia severa delle vie aeree superiori (URTI) con febbre $>39^{\circ}\text{C}$, rinorrea purulenta e dolore facciale, o più comunemente come un’infezione prolungata delle vie aeree superiori con tosse cronica e scolo nasale. In uno studio sulla relazione fra sintomi di infezione respiratoria acuta e variazioni obiettive nei seni paranasali mediante RMN, venivano valutati 60 bambini (età media 5.7 anni) che presentavano sintomi mediamente per 6 giorni prima dell’indagine radiologica (8). Approssimativamente il 60% dei bambini aveva anomalie nei seni mascellare ed etmoidale, il 35% nel seno sfenoidale e il 18% nel seno frontale. In 26 bambini con alterazioni rilevanti, un controllo RMN eseguito due settimane dopo, mostrava una significativa riduzione dell’entità delle stesse indipendentemente dalla risoluzione dei sintomi clinici. Questo studio rafforza l’idea che, come negli adulti, ogni infezione delle vie aeree superiori è essenzialmente un episodio di rinosinusite con frequente coinvolgimento dei seni paranasali da parte del processo virale.

3.1.3 ARS: Valutazione clinica

Rinoscopia anteriore: sebbene da sola sia un'indagine molto limitata, dovrebbe essere effettuata "in primary care" come parte di una valutazione clinica nel sospetto di ARS. Può rivelare reperti diagnostici quali infiammazione nasale, edema della mucosa e scolo nasale purulento, e talvolta può mettere alla luce segni inattesi quali polipi o alterazioni anatomiche.

Temperatura: la presenza di febbre $>38^{\circ}\text{C}$ indica l'esistenza di una malattia più severa e la possibile necessità di una terapia più consistente, soprattutto in associazione a sintomi più severi. E' stato riscontrato che una febbre $>38^{\circ}\text{C}$ è associata in maniera significativa alla presenza di una coltura batteriologica positiva, principalmente *S. Pneumoniae* e *H. Influenzae*, ottenuta mediante aspirazione o lavaggio sinusale (11).

Ispezione e palpazione dei seni: può rivelare tumefazione e dolorabilità, che sono comunemente interpretati come segni di malattia più severa con necessità di antibioticoterapia, sebbene la loro sensibilità e specificità nell'identificazione della ARS non sia affatto assodata.

Endoscopia nasale: in genere non è disponibile in primary care e non è indispensabile per la diagnosi clinica di ARS, sebbene possa essere richiesta per ulteriori ricerche.

L'endoscopia nasale può essere utilizzata per visualizzare l'anatomia naso-sinusale e permettere l'esecuzione di biopsie e la raccolta di campioni microbiologici. Può essere eseguita a pazienti di qualunque età, inclusi i bambini, sebbene non fornisca informazioni aggiuntive nella maggior parte dei casi (12,13).

3.1.4 ARS: Indagini supplementari

Esami batteriologici: le indagini microbiologiche non sono necessarie per la diagnosi di ARS nella pratica clinica nonostante possano essere richieste in caso di malattia ricorrente o atipica.

Imaging: la diagnostica per immagini non è indispensabile per la diagnosi di ARS nella pratica clinica routinaria sebbene possa essere richiesta per confermare la diagnosi.

La TC è l'indagine radiologica di scelta per confermare l'estensione della patologia ed evidenziare le caratteristiche anatomiche del distretto rinosinusale. Tanto negli adulti quanto nei bambini non dovrebbe, comunque, essere considerata come il primo step diagnostico, tranne laddove ci siano segni e sintomi unilaterali o altri segni minacciosi. Piuttosto dovrebbe corroborare la storia clinica e l'esame endoscopico dopo il fallimento della terapia medica. Deve essere presa in considerazione in caso di malattia molto severa, in pazienti immunocompromessi, quando ci sia il sospetto di complicanze.

La radiologia tradizionale e gli ultrasuoni sono insensibili e la loro utilità è limitata ai fini della diagnosi di rinosinusite a causa del numero di risultati falsi positivi e negativi (14,15).

La trans illuminazione era sostenuta negli anni settanta come un metodo di screening economico ed efficace per la patologia sinusale (16). Tuttavia la mancanza di sensibilità e specificità la rende inaffidabile per la diagnosi di rinosinusite (17).

PCR: è un biomarker ematologico ed è aumentato nell'infezione batterica. Il suo utilizzo nelle infezioni delle vie aeree è stato promosso a sostegno dell'identificazione di un'infezione batterica con conseguente limitazione all'uso di antibiotici non necessari. I livelli di PCR sono significativamente correlati alle variazioni nelle scansioni TC (18) e una PCR aumentata è predittiva di coltura batterica positiva da puntura o lavaggio del seno (11,19).

Procalcitonina: è anche stata promossa a potenziale biomarker ematologico indicativo di una più severa infezione batterica e studiata quale strumento per guidare la prescrizione di antibiotici nelle infezioni respiratorie in comunità (20). Attualmente, tuttavia, mancano evidenze della sua efficacia come biomarker nell'ARS.

VES e viscosità plasmatica: gli indici di flogosi come la VES e la viscosità del plasma sono aumentati nell'ARS; possono riflettere la gravità della malattia e possono indicare la necessità di un trattamento più aggressivo in maniera simile alla PCR. I livelli di VES sono correlati alle variazioni TC nell'ARS e una VES >10 è predittiva di livelli idroaerei o opacità dei seni alle scansioni TC (19). Una VES rialzata è predittiva di coltura batterica positiva da puntura o lavaggio del seno (11,19).

Ossido nitrico nasale: questo metabolita gassoso viene ritrovato nelle alte e basse vie aeree ed è un indicatore sensibile della presenza di flogosi e disfunzione ciliare. La misurazione dell'ossido nitrico nasale è relativamente semplice, richiede una semplice collaborazione del paziente che deve espirare in un analizzatore, è veloce e facile da eseguire mediante un dispositivo specifico (chemiluminescence assay). Esiste una evidenza (preliminare) della praticabilità della misurazione dell'ossido nitrico espirato (in primary care) nella diagnosi e follow-up dell'asma (21), mentre non è stata valutata la fattibilità dell'uso dell'ossido nitrico nasale nella routine clinica. Livelli molto bassi di ossido nitrico nasale possono indicare una discinesia ciliare primitiva, ma può anche esistere un'irrelevante ostruzione sinusale (22). Livelli elevati possono invece suggerire la presenza di infiammazione purché venga mantenuta la pervietà ostiomeatale. Un recente studio pilota ha suggerito che il monitoraggio dei livelli di ossido nitrico nasale può essere utile nella diagnosi e nella gestione dell'ARS, ma sono necessarie ulteriori e approfondite ricerche.

Altri esami dettagliati della funzionalità respiratoria nasale come trasporto muco ciliare, rinomanometria e rinometria acustica, olfattometria sono effettuati raramente per la diagnosi di ARS.

3.1.5 CRS

I sintomi della CRS sono sovrapposti a quelli della ARS ma tipicamente di minore intensità. Oltre ai sintomi cardine per la diagnosi (blocco/ostruzione/congestione nasale, rinorrea anteriore/posteriore, dolore/pressione facciale, ipo/anosmia), ci sono parecchi sintomi minori che includono dolore/pressione auricolare, vertigini, alitosi, odontalgia, sintomi distanti e sistemici quali irritazione nasale, faringea, laringea e tracheale, disfonìa e tosse, sonnolenza, malessere, disturbi del sonno, che possono presentarsi in innumerevoli combinazioni (1-5).

L'ostruzione nasale è uno dei sintomi di CRS più comunemente riferiti; consta di tre principali componenti: congestione dovuta a dilatazione dei sinusoidi venosi come risultato della flogosi e dell'edema, fibrosi nasale e poliposi nasale, e può essere solo parzialmente reversibile mediante decongestionanti topici. Lo scolo nasale può essere anteriore o posteriore e può variare altamente nella composizione (i pazienti possono riferire un profuso gocciolamento acquoso o scolo di secrezioni purulente viscoso). Il dolore facciale è forse uno dei sintomi più variabili, con una prevalenza variabile dal 18% (9) al 77,9% (10) nei pazienti con CRS. Il disturbo dell'olfatto è comune, dovuto all'ostacolo fisico che le molecole odorose incontrano nel raggiungere la fessura olfattoria e all'edema in quest'area.

3.1.6 Esami diagnostici nella CRS

Rinoscopia anteriore: da sola ha un valore limitato; ciò nonostante rimane il primo step nella valutazione del paziente con rinosinusite.

Endoscopia nasale: fornisce un'illuminazione e una visualizzazione significativamente migliori rispetto alla rinoscopia anteriore per l'ispezione del meato medio e superiore così come del rinofaringe e delle vie di drenaggio muco-ciliare. Bhattacharyya e al. confermano l'utilità aggiunta dell'endoscopia nasale nella diagnosi di rinosinusite cronica (23).

Comunque, nel post-operatorio di pazienti con CRS, l'esame endoscopico non necessariamente si correla con la sintomatologia (24).

Citologia nasale, biopsia e batteriologia: generalmente la citologia non si è dimostrata essere un utile strumento nella diagnosi di rinosinusite, sebbene una semplice biopsia può trovare indicazione per escludere condizioni più severe e minacciose quali neoplasie e vasculiti. Tamponi, aspirati, lavaggi e biopsie possono anche essere usati per ottenere campioni microbiologici. Parecchi studi microbiologici (25,26) hanno mostrato una ragionevole correlazione fra i campioni prelevati dal meato medio sotto controllo endoscopico e puntura del seno mascellare o tamponi dall'etmoide acquisiti preoperatoriamente, portando alla possibilità di una conferma microbiologica sia dei patogeni che della risposta alla terapia. Esistono tecniche più sofisticate per il rilevamento e l'identificazione dei batteri comprendenti l'immunoistochimica e la PCR (per rilevamento e identificazione di RNA e DNA microbico). La Fish e il microscopio confocal sono utilizzati per dimostrare i batteri nei biofilms (27).

Transilluminazione: questa tecnica era sostenuta negli anni settanta come un metodo di screening economico ed efficace per la patologia sinusale. Tuttavia la mancanza di sensibilità e specificità la rende inaffidabile per la diagnosi di rinosinusite.

Imaging: l'Rx dei seni paranasali nonostante il basso costo e disponibilità ha un'utilità limitata per la diagnosi di rinosinusite poiché tende a sottostimare l'entità della patologia a carico di tessuti molli e ossei rispetto alla TC e alla RMN. La TC è l'indagine di scelta per i seni paranasali grazie all'ottimale visualizzazione di osso e tessuti molli. Tuttavia, non dovrebbe essere considerata il primo step nella diagnosi di rinosinusite, eccetto in presenza di segni e sintomi unilaterali o altri segni minacciosi; piuttosto, dovrebbe avvalorare la storia clinica e l'esame endoscopico dopo il fallimento della terapia medica.

La RMN non presenta il rischio dell'esposizione a radiazioni, ha migliorato la definizione dei tessuti molli rispetto alla TC con un'abilità nel differenziare fra masse di tessuti molli e secrezioni ritenute. Così, la RMN integra la TC nel controllo di sospetti processi neoplastici.

Dovrebbe essere sottolineato che anomalie accidentali vengono ritrovate nelle scansioni TC/RMN in circa un quinto della popolazione normale (106). Perciò, in assenza di sintomi, la diagnosi di CRS basata unicamente sulle indagini radiologiche risulta inappropriata.

Sono stati descritti una serie di sistemi di stadiazione basati sulle scansioni TC, ma il più comunemente usato, è il sistema di Lund-Mackay che è basato sulla localizzazione della malattia con punteggi assegnati per grado di opacizzazione: 0 = normale, 1 = parziale opacizzazione, 2 = totale opacizzazione. Questi punteggi successivamente sono applicati al seno mascellare, all'etmoide anteriore, all'etmoide posteriore, al seno sfenoidale e al seno frontale di ciascun lato. Il complesso osteomeatale è valutato come 0 = non occluso, 2 = occluso derivando un massimo punteggio di 12 per lato (28). Questo sistema di punteggio è stato validato da diversi studi (29,30).

Un'ampia serie di altri tests diagnostici sono disponibili per supportare la diagnosi differenziale e per definire fattori predisponenti ed eziologici; tuttavia, molti sono soltanto disponibili nei dipartimenti di ricerca ed alta specializzazione. Tra questi ricordiamo: trasporto muco-ciliare, misurazione della frequenza del battito ciliare, microscopia elettronica, ossido nitrico, misurazione del picco di flusso inspiratorio nasale, rinomanometria (attiva anteriore e posteriore), rinometria acustica, rinostereometria, olfattometria.

In casi specifici, come parte integrante della diagnosi differenziale, possono essere effettuati altri tests ematochimici quali emocromo con formula leucocitaria, indici di flogosi (VES, PCR), indici di funzionalità epatica, renale e tiroidea, markers immunologici per la risposta umorale (immunoglobuline totali, sottoclassi IgG, IgE ed IgG per Aspergillus, anticorpi specifici per il tetano, Haemophilus, Pneumococo) e per la risposta cellulo-mediata (linfociti T e B e rapporto T/B), HIV, ANCA (31).

3.2 American Accademy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation Guidelines

3.2.1 ARS: Sintomatologia

La rinosinusite acuta è definita dalla presenza, fino a 4 settimane, di scolo nasale purulento associato a ostruzione nasale, dolore/pressione/tensione facciale, o entrambi. Quando questo complesso sintomatologico è presente, i clinici dovrebbero distinguere fra rinosinusite virale (VRS) e presunta rinosinusite batterica acuta (ABRS) (32-35). Questa classificazione è basata sulle caratteristiche e sulla durata della malattia, poiché la rinorrea purulenta come unico criterio, non può distinguere fra infezione virale e batterica (36). Il razionale per la selezione dei tre sintomi cardinali è basato sulla loro alta sensibilità e relativamente alta specificità per ABRS, soprattutto quando si considera il tempo di persistenza per 10 giorni o più (3-37). Lo scolo nasale purulento predice la presenza di batteri nell'aspirato antrale quando riferito come rinorrea purulenta dal paziente, quando si manifesta come scolo purulento posteriore nel faringe o quando lo si osserva nella fossa nasale o in prossimità dell'ostio del seno (2,39). La rinorrea purulenta predice anche l'evidenza radiografica di ABRS (2,39). Anche il dolore facciale o dentale predice l'ABRS (2,3,39) ma la localizzazione si correla male con lo specifico seno coinvolto (42). Infine, l'ostruzione nasale lamentata dal paziente si correla con misurazioni oggettive quali la rinomanometria e la percentuale di picco di flusso nasale (43). L'emicrania migrante, la cefalea muscolo-tensiva e l'ascesso dentale possono mimare il dolore rinosinusitico ma l'assenza di scolo nasale purulento esclude la diagnosi basata sulla nostra definizione. Altri segni e sintomi di ABRS includono febbre, tosse, astenia, malessere, ipo-anosmia, odontalgia e sensazione di ovattamento auricolare (55). Sebbene, combinazioni di sintomi maggiori e minori siano state usate per definire la sinusite in precedenti reports di consenso (55), quelli più recenti (33,43) hanno abbandonato questo sistema e si sono focalizzati invece sui tre sintomi cardinali pocanzi menzionati.

3.2.2 ARS: Valutazione clinica

La valutazione diagnostica iniziale per la rinosinusite acuta dovrebbe includere una rilevazione dei parametri vitali ed un'esame obiettivo della testa e del collo. Particolare attenzione dovrebbe essere data alla presenza o assenza dei seguenti sintomi e/o segni indicanti "fullness of the sinuses": tumefazione/rigonfiamento, eritema o edema localizzati sopra lo zigomo o regione periorbitaria coinvolti, dolorabilità alla palpazione dello zigomo o alla percussione dei denti delle arcate superiori, scolo purulento nasale o posteriore nel rinofaringe, segni di coinvolgimento extrasinusale (cellulite orbitaria o facciale, protrusione oculare, alterazioni nel movimento degli occhi, rigidità nucale) è la presenza di materiale purulento nella cavità nasale o posteriormente nel rinofaringe come precedentemente enunciato. Non è stato dimostrato che la coltura delle secrezioni raccolte dalla cavità nasale o dal rinofaringe possa differenziare una ABRS da una VRS perché le colture nasali correlano male con le colture del seno maxillare ottenute mediante aspirazione diretta (44). Le colture di materiale raccolto direttamente per via endoscopica dal meato medio hanno una migliore correlazione ma non è stato ancora certificato un ruolo ben definito nella gestione routinaria della ABRS non complicata (45). La febbre è presente in alcuni pazienti con VRS nei primi pochi giorni di malattia ma non predice un'infezione batterica se utilizzata come unico criterio diagnostico. La febbre ha una sensibilità e specificità di solo circa il 50% per ABRS (3,38,46). Per questa ragione noi non consideriamo la febbre come un segno cardinale nella diagnosi di ABRS.

3.2.3 Diagnostica per immagini e ARS

L'imaging radiologica dei seni paranasali non è necessaria per la diagnosi in pazienti che già rispondono ai criteri clinici diagnostici per ARS menzionati in precedenza (47-48). Le tecniche di imaging per i seni paranasali comprendono la radiografia tradizionale, la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica nucleare (RMN). L'utilità degli ultrasuoni è inconcludente ai fini diagnostici (49) e non sarà trattata. Una meta-analisi di sei studi ha mostrato che la radiografia dei seni ha una moderata sensibilità (76%) e specificità (79%) in confronto con la puntura del seno nella diagnosi di ABRS (49). Quando si sospetta una complicanza di ARS (orbitaria, intracranica, interessamento dei tessuti molli) o una diagnosi alternativa (neoplasie e altre cause non infettive di dolore facciale) bisogna eseguire uno studio radiologico. L'imaging radiografica deve essere acquisita anche quando il paziente presenta fattori modificanti o comorbidità che predispongono allo sviluppo di complicanze, includendo diabete, stato di immunodepressione, storia pregressa di trauma o chirurgia facciale. Le radiografie dei seni consistono in tre proiezioni: laterale, Caldwell o antero-posteriore e Waters o occipito-mentale. Una singola proiezione di Waters può risultare adeguata in alcuni pazienti soprattutto se vi è la probabilità di una sinusite mascellare (54). I radiogrammi dovrebbero essere ottenuti con il paziente in posizione verticale per consentire la visualizzazione dei livelli idro-aerei. L'opacamento del seno, i livelli idro-aerei o un ispessimento mucosale moderato o severo sono in accordo con la presenza di un'ARS pur non essendo diagnostici. La TC dei seni paranasali è una scelta alternativa da preferirsi quando si sospetta una complicazione di ARS. Come per la radiografia, i reperti TC che si correlano con la sinusite includono opacizzazione, livelli idro-aerei e ispessimento moderato o severo della mucosa. Un grande vantaggio della TC rispetto alla radiografia è una migliore visualizzazione delle cavità paranasali (in particolare del sistema etmoidale, del recesso frontale, dei tessuti molli, del contenuto orbitario e dell'encefalo). Le principali limitazioni della TC comprendono l'alto costo e l'esposizione a dosi massicce di radiazioni. Altre limitazioni sono rappresentate dall'assenza di specificità per infezione batterica e relativa assenza di correlazione fra localizzazione dei sintomi e patologia sinusale (50-52). Le rinosinusiti complicate, con sospetta estensione orbitaria, intracranica o facciale profonda basate su cefalea severa, proptosi, paralisi dei nervi cranici o tumefazione facciale dovrebbero essere valutate con contrasto iodato alla TC o gadolinio alla RMN per identificare l'estensione extra-sinusale e il coinvolgimento delle strutture adiacenti (53,54). Le complicanze sospette di ARS sono l'unica indicazione per la RMN nella valutazione di una rinosinusite acuta.

3.2.4 CRS e ARS Ricorrente

La CRS e la rinosinusite acuta ricorrente vanno distinte dagli episodi isolati di ABRS (33,55,56). In entrambi i casi, la presentazione clinica, l'impatto della malattia, la successiva valutazione diagnostica e la terapia differiscono in maniera significativa dall'ABRS. Oltretutto, a causa della cronicità e varietà di sintomi che accompagnano la CRS e la rinosinusite acuta ricorrente, queste entità dovrebbero essere distinte da altre comuni patologie causa di sintomatologia rinosinusale.

Rinosinusite Cronica (CRS): i sintomi variano in gravità e prevalenza. L'ostruzione nasale è la più comune (81-95%), seguita da dolore/pressione/tensione facciale (70-85%), scolo nasale giallastro (51-83%) e iposmia (61-69%) (139-140). La presenza di ≥ 2 segni o sintomi persistenti oltre le 12 settimane è altamente sensibile per la diagnosi di CRS mentre i criteri basati sui soli sintomi sono relativamente non specifici (52,59,60,62). Conseguentemente la diagnosi di CRS richiede che la flogosi sia documentata in aggiunta alla persistenza dei sintomi (56,61,62). Raramente la CRS può essere sospettata

principalmente sulla base di reperti obbiettivi (es. polipi nasali o immagini TC) quando altre condizioni siano state escluse. Distinguere la CRS da altre entità con sintomatologia simile è difficile ma estremamente importante. Utilizzando le immagini TC come criterio standard, la vera prevalenza della CRS (in pazienti inviati a valutazione per probabile in relazione ai sintomi riferiti) varia dal 65 al 80% (62). Questa prevalenza può essere più bassa ancora al momento della prima valutazione dal medico di medicina generale. La CRS può essere accompagnata da cefalea, febbre, tosse, alitosi, astenia, odontalgia e altri segni e sintomi non specifici. La diagnosi differenziale include la rinite allergica, la rinopatia vasomotoria non specifica, la NARES, il dimorfismo settale, e cause non rinogene di dolore facciale quali disturbi neurologici (cefalea vascolare, emicrania, nevralgia trigeminale) e altre sindromi algiche facciali (63-65).

Rinosinusite Acuta Ricorrente: è diagnosticata quando occorrono 4 o più episodi di ABRS per anno senza segni e sintomi di rinosinusite fra i singoli episodi (55). Nel corso degli anni il numero minimo di episodi da considerare per la diagnosi di rinosinusite acuta ricorrente è variato in letteratura da due a 4 episodi per anno (66,67). Un recente lavoro redatto da un gruppo multidisciplinare ha riaffermato un cut-off minimo di 4 o più episodi per anno di ABRS (56). Una diagnosi appropriata di rinosinusite acuta ricorrente richiede che ciascun episodio risponda ai criteri diagnostici per ABRS. La presenza di materiale purulento in un naso decongestionato deve fortemente suggerire un ABRS e consentire un prelievo per esame colturale guidato endoscopicamente (68). Polipi nella fossa nasale devono suggerire una sottostante diagnosi di esacerbazione acuta di CRS piuttosto che una rinosinusite acuta ricorrente. L'indagine TC durante una rinosinusite acuta non è raccomandata poiché non può distinguere una ABRS da una VRS (50). Il peso della sintomatologia della rinosinusite acuta ricorrente è simile a quello della CRS ma l'impiego di antibiotici è più alto (67). I pazienti con entrambe le condizioni possono trarre benefici sia dalla coltura nasale che dallo studio radiologico. Per la forma acuta ricorrente, l'esame colturale appare più utile se eseguito durante un episodio acuto mentre l'imaging dovrebbe essere effettuata nell'intervallo temporale fra gli episodi per individuare variazioni anatomiche che possono predisporre alla ricorrenza della malattia. Una valutazione allergologica e immunologica deve essere considerata al fine di scoprire una concomitante rinite allergica o una sottostante immunodeficienza. Per ultimo, l'intervento chirurgico non è appropriato per un'ABRS non complicata mentre può avere un ruolo importante nella gestione della CRS e dell'episodio di rinosinusite acuta ricorrente (69). I test diagnostici che devono essere utilizzati per suffragare la diagnosi o indagare sottostanti cause di CRS e rinosinusite ricorrente acuta comprendono l'endoscopia nasale, la diagnostica per immagini e tests allergologici ed immunologici. L'utilità di ciascuna indagine, basata sulla tipologia di malattia, è riassunta nella sottostante tabella.

Table 11

Diagnostic tests for chronic rhinosinusitis and recurrent acute rhinosinusitis

| | Nasal endoscopy | Radiographic imaging | Allergy and immune testing |
|--------------------------------|---|--|---|
| Chronic rhinosinusitis | Evaluate inflammatory mucosal disease, obstructions, and masses; obtain middle meatal cultures | Evaluate inflammatory disease and anatomic obstruction | Detect allergies and immunodeficient states |
| Recurrent acute rhinosinusitis | Confirm purulent discharge for diagnosis; evaluate obstructions and obtain middle meatal cultures | Evaluate anatomic obstruction | Detect allergies and immunodeficient states |

Endoscopia nasale: la valutazione endoscopica è generalmente una “ procedura d’ufficio” usata per valutare lo stato infiammatorio della mucosa rinosinusale e per confermare la presenza di masse o lesioni nasali che vengono evidenziate all’esame obiettivo (70). Inoltre colture del meato medio possono essere ottenute sotto guida endoscopica per indirizzare la scelta dell’antibiotico (45,68). I reperti endoscopici possono essere divisi in infiammatori, neoplastici ed anatomici. Sono stati utilizzati sistemi di score al fine di quantificare la patologia infiammatoria ed è stato dimostrato che gli scores endoscopici correlano con gli scores TC (71,72).

La TC è considerato l’esame gold standard per una valutazione radiologica dei seni paranasali e consente di documentare la pervietà degli ostii naturali dei seni e come la malattia flogistica, le variazioni anatomiche o entrambe, incidano sulla pervietà ostiale (107). La TC può quantificare l’estensione della malattia infiammatoria basandosi sull’opacizzazione delle cavità paranasali (70); comunque, la sintomatologia del paziente e la qualità di vita non sono necessariamente correlate all’estensione della patologia evidenziata alla TC (59,62,108).

Valutazione allergologica ed immunologica: varie evidenze sostengono l’associazione di allergia e rinosinusite negli adulti (109,110-114). Più pazienti con malattia sinusale estesa, quantificata dalla TC, hanno manifestato un’allergia (115,116) e circa il doppio dei pazienti con rinite allergica, confrontati con soggetti normali, presentano scansioni TC alterate (67% vs 33%) (117). L’identificazione di allergie, comunque, non implica che esse siano la sola causa di sinusite; altri fattori dovrebbero essere necessariamente considerati. Uno stato di immunodeficienza dovrebbe essere sospettato in pazienti con CRS o rinosinusite acuta ricorrente quando altre cause siano state escluse (118), specialmente quando la rinosinusite sia associata a otite media, bronchite, bronchi ectasie o polmonite. Allo stesso modo pazienti con infezioni purulente ricorrenti, al di là dell’intervento chirurgico, dovrebbero eseguire dei tests immunologici. Una batteria di tests potrebbe includere una misurazione quantitativa delle concentrazioni sieriche di IgG, IgA e IgM e una stima degli anticorpi specifici che rispondono ad antigeni proteici e polisaccaridici, quali tossoide tetanico o vaccino pneumococcico polisaccaridico (35).

3.3 Canadian Clinical Practice guidelines for Acute and Chronic Rhinosinusitis

3.3.1 ARS

I sintomi di rinosinusite batterica acuta vengono distinti in maggiori e minori (tabella 2). Al primo gruppo appartengono dolore/pressione/tensione facciale, ostruzione nasale, rinorrea purulenta/scolo nasale posteriore, ipo-anosmia; al secondo gruppo appartengono invece cefalea, alitosi, astenia, odontalgia, tosse e otalgia/ovattamento auricolare. Sebbene i sintomi minori possano essere clinicamente utili non sono usati per la diagnosi di ABRS. La diagnosi di ABRS richiede la presenza di almeno 2 sintomi maggiori (tabella 3). Tuttavia, almeno un sintomo deve essere ostruzione nasale o rinorrea purulenta/scolo nasale posteriore. Una ABRS va considerata quando un’infezione virale delle vie aeree superiori persiste per oltre 10 giorni o peggiora dopo 5-7 giorni con sintomatologia simile (73). Un’eziologia batterica dovrebbe essere sospettata se i sintomi sinusali persistono per più di 10 giorni senza alcun miglioramento clinico (74).

Table 2. Symptoms of Acute Bacterial Rhinosinusitis

| <i>Major</i> | <i>Minor</i> |
|---|-------------------|
| Facial pain/pressure/fullness | Headache |
| Nasal obstruction | Halitosis |
| Nasal purulence/discoloured postnasal discharge | Fatigue |
| Hyposmia/anosmia | Dental pain |
| | Cough |
| | Ear pain/pressure |

Table 3. ABRS Diagnosis Requires the Presence of at Least 2 Major Symptoms*

| <i>Major Symptom</i> | |
|----------------------|---|
| P | Facial P ain/pressure/fullness |
| O | Nasal O bstruction |
| D | Nasal purulence/discoloured postnasal D ischarge |
| S | Hyposmia/anosmia (S mill) |

*At least one symptom must be nasal obstruction or nasal purulence/discoloured postnasal discharge. Thus, a diagnosis requires at least two PODS, one of which must be O or D.

Consider ABRS when a viral URTI persists beyond 10 days or worsens after 5 to 7 days with similar symptoms.²² Bacterial etiology should be suspected if sinus symptoms persist for more than 7 days without improvement.²⁰

Sebbene l'aspirato dei seni sia considerato essere il gold standard per la diagnosi, tale procedura invasiva non è raccomandata nel corso di un trattamento primario (75). Il medico deve basarsi su anamnesi ed esame obiettivo per una valutazione iniziale di ABRS. In studi sull'aspirato dei seni si è potuto notare che sintomi persistenti per più di 10 giorni erano più probabilmente dovuti ad ABRS (76). I centri per la prevenzione e controllo della patologia (Centers for Disease Control and Prevention) raccomandano di riservare la diagnosi di ABRS per pazienti con i seguenti requisiti:

- Dolore mascellare
- Dolorabilità facciale (soprattutto unilaterale)
- Odontalgia (soprattutto unilaterale) (74)

Due studi su pazienti con sintomi di rinosinusite hanno portato allo sviluppo di regole di previsione (Prediction Rules). In uno studio, Berg e Carenfelt riportano che due o più reperti positivi forniscono il 95% di sensibilità e il 77% di specificità per sinusite (tabella 4) (2). Nel secondo studio, Williams e colleghi identificano cinque fattori predittivi indipendenti di sinusite risultati concordi con i reperti radiologici (tabella 5) (3). Utilizzando o i criteri di Berg o quelli di Williams la probabilità di ABRS aumenta per sommazione dei sintomi. Sebbene nessuno di questi sintomi, preso singolarmente, sia sensibile o specifico per la diagnosi, il numero riportato di fattori diagnostici è percepito come ben correlato con la probabilità di infezione batterica. Una review evidence based della Canadian Medical Association raccomanda lo score di Williams e colleghi (77).

La transilluminazione non è considerata accurata nella diagnosi di ARS (82) mentre la visualizzazione di secrezioni purulente nel meato medio è stato riportato essere altamente predittiva di ARS (3). Young e colleghi suggeriscono che lo scolo nasale purulento, segni/tracce di pus nella cavità nasale e faringodinia sono dei criteri migliori rispetto ai reperti radiologici per selezionare pazienti che potrebbero beneficiare di antibiotico terapia (79).

Table 4. Berg Prediction Rule Based on Signs and Symptoms of ABRS²⁴

| <i>Sign or Symptom</i> | <i>Positive Predictive Value (%)</i> |
|--|--------------------------------------|
| Purulent rhinorrhea with unilateral predominance | 50 |
| Local pain with unilateral predominance | 41 |
| Pus in nasal cavity | 17 |
| Bilateral purulent rhinorrhea | 15 |

ABRS = acute bacterial rhinosinusitis.

The presence of three or more symptoms has a positive likelihood ratio of 6.75.

Table 5. Williams Prediction Rule Based on Signs and Symptoms of ABRS²⁵

| <i>Sign or Symptom</i> | <i>Likelihood Ratio (present)</i> |
|---|-----------------------------------|
| Maxillary toothache | 2.5 |
| Poor response to antihistamines/ decongestants | 2.1 |
| Purulent nasal secretions | 2.1 |
| Abnormal transillumination | 1.6 |
| Coloured nasal discharge | 1.5 |

ABRS = acute bacterial rhinosinusitis.

The presence of four or symptoms has a positive likelihood ratio of 6.4.

La diagnostica per immagini non è richiesta per la diagnosi di ABRS non complicata. Quando eseguite le indagini radiologiche devono sempre essere interpretate alla luce dei dati clinici, dal momento che le immagini radiologiche non possono differenziare altre infezioni dall'infezione batterica e variazioni nei radiogrammi possono verificarsi anche in corso di infezione virale delle alte vie aeree. L'ispessimento della mucosa da solo non è considerato diagnostico. La TC è principalmente usata per valutare le potenziali complicanze o laddove le tradizionali radiografie dei seni non sono più disponibili. La diagnostica per immagini dovrebbe essere considerata per confermare la diagnosi di ABRS in pazienti con episodi ricorrenti multipli o per escludere altre cause.

TAKE HOME POINTS

ABRS è un'infezione batterica dei seni paranasali caratterizzata da:

- Esordio improvviso di infezione sinusale sintomatica
- Durata dei sintomi > 7 giorni
- Durata complessiva dell'episodio < 4 settimane

Sintomi maggiori sono:

- Dolore/pressione/fullness facciale
- Ostruzione nasale
- Scolo nasale o retro nasale muco-purulento
- Ipo/anosmia

La diagnosi richiede la presenza di 2 o più sintomi maggiori, uno dei quali deve essere ostruzione nasale o scolo nasale/postnasale e durata dei sintomi > 7 giorni senza alcun miglioramento.

La diagnosi è basata su anamnesi ed esame obiettivo. Non sono raccomandati né gli aspirati sinusali né l'esame colturale delle secrezioni nasali. La diagnostica per immagini non è richiesta per BRS non complicata.

La gravità della sinusite, se virale o batterica, dovrebbe essere basata sull'intensità e durata dei sintomi e sul loro impatto sulla qualità di vita del paziente. Poiché le complicazioni di ABRS possono costituire un'emergenza medica, i soggetti con sospette complicanze dovrebbero essere urgentemente indirizzati alle cure dello specialista.

“Red flags” per consulenza specialistica urgente includono:

- Tossicità sistemica
- Alterato stato mentale
- Cefalea grave/intensa
- Tumefazione orbitaria o variazione del visus

3.3.2 CRS

La CRS è diagnosticata sulla base di elementi clinici ma deve essere confermata con almeno un reperto obiettivo all'esame endoscopico o alla TC. I sintomi di CRS da soli non sono sufficienti per la diagnosi poiché essi possono essere non specifici e mimati da parecchie entità patologiche (es. infezione virale delle vie aeree superiori, emicrania). È richiesta la conferma di patologia rinosinusale usando un metodo di valutazione obiettivo. Al contrario, in assenza di sintomi, la diagnosi di CRS basata sulla sola radiologia non è appropriata a causa di un'alta incidenza di anomalie radiologiche alla TC in soggetti del tutto sani. Sicché, per la diagnosi definitiva, è necessaria la presenza di sintomi e reperti obiettivi.

TAKE HOME POINTS

Sintomi maggiori di CRS:

- Congestione/fullness facciale
- Dolore/pressione/fullness nasale
- Ostruzione/blocco nasale
- Scolo nasale purulento anteriore/posteriore (lo scolo può anche non essere purulento, “not discoloured”)
- Ipo/anosmia

La diagnosi di CRS richiede tutti i seguenti dati:

- Presenza di uno o più sintomi maggiori
- Documentata flogosi dei seni paranasali o della mucosa nasale all'esame endoscopico o alla TC (preferibilmente in proiezione coronale)

CRS sottotipi

CRSsNP è caratterizzata frequentemente da:

- Scolo mucopurulento
- Ostruzione nasale

- Dolore/pressione/fullness facciale

La diagnosi di CRSsNP richiede la presenza di:

- Almeno 2 sintomi e
- Flogosi (mucosa iperemica, edema del meato medio o della regione etmoidale) documentata dall'endoscopia e
- Assenza di polipi nel meato medio (all'endoscopia) e/o
- Secrezione purulenta a partenza dal complesso ostiomeatale all'endoscopia o rinosinusite confermata alla TC.

CRSwNP è caratterizzata frequentemente da:

- Scolo muco-purulento
- Ostruzione nasale
- Iposmia

La diagnosi di CRSwNP richiede la presenza di:

- Almeno 2 sintomi e
- Polipi bilaterali nel meato medio confermati all'endoscopia e
- Patologia della mucosa bilaterale confermata alla TC.

La valutazione clinica include:

- Esame obiettivo delle fosse nasali con strumentario dotato di buona illuminazione
- Fonte luminosa, rinoscopi, otoscopi

Ispezione:

- Setto nasale
- Identificazione crostosità, ulcerazioni sanguinanti e non, perforazioni, ostruzioni anatomiche, aspetti inusuali della mucosa nasale e/o presenza di secrezioni o masse nasali.
- Documentare: deflessioni settali significanti, colore della mucosa nasale, presenza di secchezza o ipersecrezione nasale. La mucosa normale è rosa-arancio, con un leggera lucentezza a testimonianza di una buona idratazione.
- La presenza di superfici irregolari, croste, aree emorragiche diffuse, malformazioni o ectasie vascolari o sanguinamento in risposta a minimi traumi è anormale; il paziente in questi casi dovrebbe essere inviato dallo specialista ORL.
- Turbinati inferiori (valutarne l'ipertrofia)

Regione del meato medio:

- Ispezionare l'area del turbinato medio e del meato medio per identificare la presenza di secrezioni o masse come i polipi nasali. La visualizzazione di queste aree può essere migliorata eseguendo una vasocostrizione nasale mediante decongestionanti topici (es. Otrivin). L'endoscopia rinosinusale può migliorare la visualizzazione di tutte queste strutture. Inoltre può mostrare edema o ostruzione del meato medio (80); permette di identificare il recesso sfenoetmoidale, una deviazione settale posteriore e polipi o secrezioni nella porzione posteriore della fossa nasale; consente di guidare l'aspirazione di secrezioni per un esame colturale.

Diagnostica per immagini: la metodica radiologica d'elezione per i seni paranasali nella CRS è la TC, preferibilmente in proiezione coronale. L'imaging dovrebbe sempre essere

interpretato nel contesto della sintomatologia clinica in virtù di un'alta percentuale di falsi positivi. Le radiografie convenzionali non illustrano adeguatamente i seni etmoidali o i COM che sono i punti chiave per lo sviluppo e la persistenza di CRS. Reperti TC positivi, da soli, non sono indicativi di CRS in assenza di segni e sintomi considerando l'alta prevalenza delle variazioni mucosali che accompagnano le infezioni virali delle alte vie aeree e/o variazioni asintomatiche nella popolazione normale. La TC è un importante strumento nel fornire evidenze obiettive per la diagnosi di CRS ma deve assolutamente essere correlata ai reperti clinici ed endoscopici per interpretarli in modo significativo. Diversi studi hanno dimostrato che la TC non può essere usata come unico indicatore di CRS (81-83). La TC dovrebbe essere impiegata come strumento obiettivo per confermare la diagnosi di CRS e per pianificare il trattamento chirurgico. Inoltre dovrebbe essere prescritta dopo il fallimento della terapia medica. Le scansioni dovrebbero essere idealmente a risoluzione minima di 3 mm nelle fette coronali, se non addirittura più sottili. La ricostruzione sul piano sagittale può essere d'aiuto all'esecuzione dell'intervento, soprattutto nella chirurgia del seno frontale.

3.4 BSACI (British Society for allergy and Clinical Immunology) Guidelines

3.4.1 ARS

La diagnosi di rinosinusite è principalmente clinica ed è basata su anamnesi ed esame obiettivo con un ruolo soltanto limitato per la radiologia.

Segni e sintomi

Rinorrea: può essere o anteriore o manifestarsi come scolo nasale posteriore; aspetto chiaro/limpido (infezione improbabile); unilaterale (è insolita; in questo caso si dovrebbe escludere una rinoliquorrea) (84); colore: giallo (allergia o infezione), verde (solitamente infezione), striata di sangue (se unilaterale: tumori, corpi estranei, decrostazione, abuso di spray nasali; se bilaterale: abuso di spray nasali, malattie granulomatose, diatesi emorragica o decrostazione).

Ostruzione nasale: unilaterale (in genere deviazione settale ma considerare anche corpi estranei, polipo antrocoanale e neoplasie); bilaterale (può essere da deviazione settale sigmoidale ma più probabilmente da rinite allergica o polipi nasali); alternante (rinite generalizzata coinvolgente il ciclo nasale) (85).

Iposmia-Anosmia: lieve transitoria (rinite allergica, infezione virale); intermittente (patologia della mucosa: polipi nasali, rinosinusite infettiva o raramente malattie granulomatose); completa (dopo trauma cranico, infezioni da alcuni virus neuropatici, poliposi nasale severa, raramente tumori della fossa cranica anteriore, reazioni avverse a farmaci, deficit di zinco, disfunzione endocrina, esposizione a gas volatili, "funzionale", problemi neuropsichiatrici e idiopatica); progressiva (può essere associata a Morbo di Parkinson o a storia familiare o personale di Malattia di Alzheimer).

Dolore: Isolato (raramente dovuto a rinosinusite; in questo caso dovrebbero essere considerate altre cause di dolore facciale) (9); con scolo e iposmia (può accompagnare una rinosinusite infettiva in cui può interessare denti, mascella, emivolto, regione retro orbitaria o fronte; solitamente risponde ad appropriata antibiotico terapia; in assenza di evidenza di sinusite all'endoscopia o alla TC, è improbabile che il dolore possa essere attribuito a patologia rinosinusale) (9); sintomi bilaterali simmetrici di pressione senza altri sintomi o segni nasali sono dovuti a dolore segmentario all'emivolto, una variante di cefalea tensiva (86); un indolenzimento nella regione vestibolare può essere dovuto a vestibolite infettiva

Basse vie aeree: patologie delle alte e basse vie aeree spesso coesistono. Molti asmatici hanno una rinite; nell'asma da intolleranza all'ASA, il 36-96% dei soggetti presenta polipi nasali con rinosinusite (87); i pazienti con discinesia ciliare possono sviluppare una rinosinusite cronica infettiva, bronchiectasie e ridotta fertilità (88); i pazienti con BPCO

possono anche avere flogosi delle vie aeree superiori. Le esacerbazioni di BPCO sono maggiori in quelli con frequenti raffreddori (89,90); polipi nasali possono svilupparsi in circa il 50% dei pazienti con fibrosi cistica (91).

Valutazione clinico-strumentale

Esame Obiettivo:

- piramide nasale depressa (post-chirurgica, granulomatosi di Wegener o abuso di cocaina)
- piramide nasale slargata (polipi nasali)
- punta nasale viola nel lupus pernicio dovuto a sarcoidosi
- valutazione del flusso aereo nasale (es. appannamento di una spatola metallica)

Endoscopia:

Per diagnosticare una rinosinusite, è necessaria la valutazione del meato medio mediante un'esame endoscopico nel corso del quale si valuterà:

- Aspetto dei turbinati
- Presenza/assenza di secrezioni purulente
- Presenza/assenza di polipi nasali
- Noduli sottomucosi giallastri con aspetto a "ciottoli" suggeriscono una sarcoidosi (92)
- Croste e granulazioni indicano la possibilità di una vasculite
- Una perforazione settale può verificarsi dopo intervento chirurgico, può essere dovuta a vasocostrizione (cocaina, α -agonisti), granulomatosi di Wegener, decrostazione, più raramente a corticosteroidi nasali.

Indagini allergologiche

IgE allergene specifici possono essere rilevati mediante skin prick tests o immunoassay su siero.

Skin Prick Tests (SPTs) dovrebbero essere eseguiti routinariamente in tutti i casi al fine di determinare se la rinosinusite è allergica o non allergica. I risultati devono poi essere interpretati alla luce della storia clinica.

IgE sieriche totali (PRIST) e specifiche (RAST): le IgE allergene specifiche solitamente si correlano con i risultati degli SPTs e stimolazioni nasali; possono essere richiesti allorché non sia possibile eseguire gli skin prick tests o quando gli skin prick tests e la storia clinica diano dei risultati ambigui.

Indagini di laboratorio

Altre indagini che possono essere d'aiuto nella gestione iniziale di pazienti con rinosinusite sono guidate dai dati che scaturiscono dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e dai risultati degli STPs. Fra queste ricordiamo:

- Emocromo con formula leucocitaria;
- PCR;
- ANCA e, se positivi, anticorpi anti-proteinasi-3 per la Granulomatosi di Wegener (positivi in almeno il 60% dei pazienti con granulomatosi di Wegener limitata) e o mieloperossidasi o anticorpi anti-proteinasi-3 per la Sdr di Churg-Strauss (positivi approssimativamente nel 50% dei pazienti) (93);
- ACE (Angiotensin Converting Enzyme) può essere rialzato nella sarcoidosi (92)
- Indici di funzionalità tiroidea e anticorpi anti-tiroidei;
- Altri autoanticorpi: ANA, ENA, se si sospetta una Sdr di Sjogren o Lupus Eritematoso Sistemico;
- Se si sospetta una rinosinusite fungina allergica dovrebbero essere eseguiti SPTs e dosati i livelli di anticorpi IgE specifici verso l'aspergillus;
- Livelli totali e specifici di immunoglobuline e risposte post-vaccinazione per il tetano, haemophilus e pneumococco se dalla storia clinica c'è il forte sospetto di un'immunodeficienza anticorpale (es. rinosinusite cronica o ricorrente

purulenta con ricorrenti infezioni in altri distretti, soprattutto del tratto respiratorio);

- Citologia nasale per ricerca di eosinofili;
- Esame microbiologico dell'espettorato e dei tamponi sinusali;
- Secrezioni nasali e CSF asialotransferrina per rinoliquorrea.

Tests olfattometrici

Lo University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) è ben validato, può identificare gli affetti da disosmia ed è accettato da un punto di vista medico-legale.

Citologia nasale

Le tecniche per ottenere cellule per l'esame citologico delle secrezioni dal lavaggio, allo scraping o al brushing non sono state standardizzate né possiedono i criteri per valutare la conta delle cellule (94). Tuttavia la presenza di eosinofili è un indice di infiammazione e può risultare utile nel predire la risposta ai corticosteroidi.

Trasporto muco-ciliare

Il prolungamento del tempo di clearance della saccarina suggerisce una disfunzione muco-ciliare, o primitiva (rara) o secondaria a infezione, allergia o inquinamento ambientale (95). Comunque, una misurazione più accurata è quella del pattern e della frequenza del battito ciliare ottenuta mediante brushing nasale.

Ossido nitrico nasale

Le misurazioni di ossido nitrico dalle vie aeree superiori (FnNO, fractional nasal nitric oxide) sono in fase di valutazione e sono suscettibili di essere impiegate nella diagnosi di discinesia ciliare primaria (96). Tali misurazioni possono anche essere utili nel valutare la risposta al trattamento nella CRS ed, eventualmente, per definire la pervietà ostiomeatale (97). Bassi livelli possono anche essere trovati in caso di grave ostruzione nasale; alti livelli si apprezzano in corso di infiammazione.

Ossido nitrico esalato

La misurazione dell'ossido nitrico esalato (eNO) (FeNO, fractional eNO) può essere utile clinicamente nella diagnosi e monitoraggio dell'asma (98).

Radiologia tradizionale

L'Rx dei seni paranasali non trova posto nella gestione clinica della rinosinusite.

Tomografia Computerizzata

- Dovrebbe essere utilizzata ed interpretata alla luce dei sintomi e dei reperti endoscopici. Non è un'indagine di primo livello nella rinosinusite.
- Nella diagnosi di rinosinusite l'uso esclusivo della TC può essere fuorviante (99,100) perché approssimativamente un terzo della popolazione presenta anomalie alle scansioni TC.
- Ha un ruolo inestimabile nel definire l'anatomia ossea quando viene pianificato l'intervento chirurgico (es. in caso di fallimento della terapia medica) (101).
- E' indicata in caso di dubbio diagnostico (es. in presenza di sintomi nasali unilaterali per escludere una neoplasia).
- Ha un importante ruolo nella gestione delle complicanze di rinosinusite (102) o nei casi in cui ci sono immagini suggestive di malattia atipica o severa (es. sintomi unilaterali, scolo nasale striato di sangue, dislocazione dell'orbita, dolore severo) (103).

Risonanza Magnetica Nucleare

- La prevalenza di alterazioni casuali alla RMN è considerevole e pertanto la RMN ha soltanto un uso limitato nella diagnosi di rinosinusite.
- Può essere necessaria per escludere tumori della fossa cranica anteriore quale causa di un'anosmia inspiegabile.

Test per l'Asma

Misurazioni della funzione polmonare dovrebbero essere considerate in tutti i pazienti con CRS (picco di flusso espiratorio e prove spirometriche come descritto dettagliatamente nelle linee guida della British Thoracic Society sulla gestione dell'asma) (104).

Biopsia ed istologia nasale

Può essere utile in casi sospetti di vasculite, Granulomatosi di Wegener, Sindrome di Churg-Strauss e sarcoidosi. L'esame istologico può modificare la diagnosi dell'1% dei polipi nasali rimossi chirurgicamente (105).

3.4.2 Poliposi Nasale (Rinosinusite Cronica Polipoide)

Segni e sintomi

- Ostruzione nasale
- Rinorrea
- Iposmia/aosmia, diminuzione del gusto (disgeusia)
- Scolo mucoso posteriore
- Infezioni batteriche secondarie possono verificarsi quando i polipi ostruiscono gli ostii naturali dei seni.

Diagnosi

- Grandi formazioni polipoidi possono essere notate a livello delle narici e sono distinguibili dai turbinati inferiori per via della loro mancanza di sensibilità, colore grigio-giallastro e capacità di passare fra loro e la parete laterale del naso.
- Piccoli polipi possono essere visibili solo in rinoscopia
- Neoformazioni polipoidi monolaterali possono essere un segno di neoplasia e dovrebbero sempre essere sottoposti alla visione di uno specialista ORL.
- Alla comparsa iniziale, tutti i pazienti con polipi dovrebbero essere esaminati da un chirurgo rinologo.
- I bambini con polipi nasali dovrebbero essere indirizzati verso l'esecuzione di indagini per la fibrosi cistica.

3.4.3 Rinosinusite Fungina Allergica

E' rara in Gran Bretagna, più comune nei paesi più caldi (Stati Uniti del Sud e Australia).

Criteri per la diagnosi:

- Rinosinusite cronica polipoide
- IgE anti-fungine specifiche
- Eterogeneità/espansione/erosione alla TC
- Mucina eosinofila con invasione fungina
- Funghi nelle secrezioni sinusali

Capitolo 4

TERAPIA MEDICA

4.1 BSACI (British Society for Allergy and Clinical Immunology) Guidelines

4.1.1 Trattamento della CRS

Basandosi sulle evidenze a disposizione la terapia iniziale è medica e dovrebbe mirare a ridurre segni e sintomi, migliorare la qualità di vita e prevenire la progressione o la ricorrenza della malattia. La CRS in genere non risponde completamente alla terapia e potrebbe essere necessario continuarla a lungo termine (1-3). L'evidenza per le varie modalità di trattamento è fornita nella tabella 2 (adattata da Fokkens et al.) (3).

Table 2. Therapy in nasal polyposis adapted from Fokkens et al. [45]

| Therapy | Grade of recommendation | Clinically relevant |
|---|-------------------------|---|
| Topical steroids [139-141] | A | Yes |
| Oral antihistamine in allergic patients [142] | A | Yes for itching, sneezing and rhinorrhoea |
| Nasal douche | A | Yes |
| Oral steroids [143-146] | A | Yes |
| Antileucotrienes [147-149] | C | Yes |
| Oral antibiotic long-term ~12 weeks [68, 123] | D | Yes for late relapse |
| Capsaicin [150, 151] | B | No |
| Proton pump inhibitors [152] | C | No |
| Oral antibiotic short-term < 2 weeks | D | No |
| Antimycotics - topical [100, 153] | D | No |
| Decongestant topical/oral | D | No |
| Mucolytics | D | No |
| Antimycotics - systemic | D | No |
| Immunotherapy | D | No |
| Phytotherapy | D | No |
| Topical antibiotics | D | No |

Ci sono anche altre linee guida pubblicate recentemente circa la gestione medica della CRS negli adulti (3-6).

- Lavaggi nasali: l'irrigazione nasale è un trattamento sicuro, economico comunemente usato nel continente europeo. Esiste un'evidenza per cui il lavaggio con soluzione salina riduce i sintomi di CRS (7-12). Collocazione terapeutica: in aggiunta alla terapia nella CRS, poliposi nasale e rinite; efficace nella discinesia ciliare primitiva (13).
- Corticosteroidi topici intranasali: agiscono sopprimendo l'infiammazione in più punti nella cascata infiammatoria (14); le gocce nasali sono preferibili per la poliposi nasale e probabilmente anche per la CRS; dovrebbero essere usate nella posizione a testa in giù al fine di raggiungere il COM; la biodisponibilità varia considerevolmente. L'assorbimento sistemico è trascurabile con mometasone e fluticasone, modesto per i rimanenti e alto per betametasone e desametasone che dovrebbero essere utilizzati solo nella short term therapy (15-17). Studi a lungo termine sulla crescita nei bambini usando fluticasone, mometasone e budesonide presentano dati rassicuranti a differenza del beclometasone. (1,18-21). Un trattamento concomitante con inibitori del CYP3A come itraconazolo o ritonavir possono aumentare la biodisponibilità

sistemica dei corticosteroidi intranasali (22,23). Effetti collaterali: irritazione nasale locale, mal di gola ed epistassi colpiscono circa il 10% dei soggetti utilizzatori; il benzalconio cloruro è usato come conservante in quasi tutti i corticosteroidi topici, e può irritare la mucosa nasale senza influire negativamente sulla clearance muco ciliare (24); una riduzione degli effetti avversi locali con gli spray nasali può probabilmente essere raggiunta tramite un loro uso corretto; la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario può verificarsi quando più sedi dell'organismo sono trattate con corticosteroidi topici (es. cute, naso, torace); è consigliabile monitorare la crescita nei bambini (25); è stato descritto un rialzo della pressione oculare con cortisonici topici (26) sicchè i pazienti con storia di glaucoma dovrebbero essere monitorati più strettamente. Collocazione terapeutica: terapia di prima linea per rinosinusite; le gocce di steroide topico dovrebbero essere usate inizialmente nella poliposi nasale e nei casi con ostruzione severa.

- Antibiotici: antibiotici a breve termine (2 settimane) possono essere usati per le esacerbazioni acute di rinosinusite. Trials su antibiotici orali a lungo termine (Z12), soprattutto macrolidi, hanno dimostrato un miglioramento sintomatologico e obiettivo simile alla chirurgia sinusale endoscopica (27).
- Antimicotici: studi clinici controllati con placebo di irrigazioni nasali con amfotericina sono risultati negativi (28-31). La terbinafina orale ha anche fallito nel mostrare qualsiasi attività in condizioni di doppio-cieco (32).
- Decongestionanti intranasali: l' α 1-agonista efedrina (come gocce nasali) e l' α 2-agonista xylometazolina (disponibile come gocce nasali o spray per adulti e bambini sopra i tre anni di età) sono simpatico mimetici che aumentano la vasocostrizione nasale. Associati ad un corticosteroide topico, l'uso a breve termine è vantaggioso nelle esacerbazioni di rinosinusite con blocco/ostruzione nasale (27). Effetti collaterali: l'uso regolare può portare a rinite medicamentosa con tachifilassi verso il farmaco e spiccata ostruzione nasale cronica (33); irritazione nasale; possibile incremento della rinorrea. Collocazione terapeutica: è consigliabile un uso breve < 10 giorni al fine di evitare un effetto rebound; per la disfunzione tubarica quando si vola; nei bambini con otite media acuta per alleviare l'otalgia; post-infezione delle vie aeree superiori per ridurre la congestione naso-sinusale; per aumentare la pervietà nasale prima della somministrazione intranasale di steroidi.
- Glucocorticoidi sistemici: i corticosteroidi orali dovrebbero essere usati brevemente e sempre in associazione con un corticosteroide topico nasale. Un regime suggerito per gli adulti è 0.5 mg/kg per os la mattina a stomaco pieno per 5-10 giorni. Sono usati per: ostruzione nasale severa; farmaco di salvataggio a breve termine per sintomi incontrollati con la farmacoterapia tradizionale; polipectomia medica.

4.1.2 Trattamento della Poliposi Nasale (Rinosinusite cronica polipoide)

- Polipectomia medica: tutti i pazienti dovrebbero ricevere un protocollo di trattamento medico prima di essere indirizzati verso la chirurgia a meno che la natura del polipo non sia dubbia. I polipi di piccole dimensioni possono rispondere ai soli corticosteroidi topici, inizialmente gocce nasali di betametasona (34-36). I polipi più grandi possono invece rispondere ad una polipectomia medica (vedi tabella).

Text box 4: *Medical polypectomy*

- Prednisolone 0.5 mg/kg each morning for 5–10 days
PLUS
- Betamethasone nasal drops two drops per nostril tds in the 'head upside down' position (see Fig. 1b) for 5 days, then twice daily until the bottle runs out

La terapia di mantenimento con fluticasone (gocce o spray) o mometasone (spray) è raccomandata avendo queste molecole una bassa biodisponibilità, a differenza delle gocce nasali di betametasone (37-40). Tutte le formulazioni di steroidi intranasali (spray, gocce) possono ritardare la ricomparsa dei polipi nasali (41,42). Siccome i polipi possono recidivare, si raccomanda che il trattamento venga continuato per lungo tempo. Tuttavia, non vi sono prove per quanto tempo il trattamento debba essere proseguito sebbene esso possa variare, come nel caso di polipi infiammatori più aggressivi ricchi in eosinofili ed IL-5 che richiedono sicuramente un trattamento più prolungato.

- Anti-leucotrienici: non esistono studi randomizzati controllati sull'uso degli anti-leucotrieni nella rinosinusite mentre è stata dimostrata la loro efficacia nella poliposi nasale (43). Effetti collaterali: solitamente ben tollerati; cefalea, disturbi gastrointestinali o rush cutanei sporadicamente; segnalazione occasionale di Sdr di Churg-Strauss che può essere in relazione più alla sospensione dello steroide piuttosto che ad un effetto diretto del farmaco, sebbene sia necessaria un'ulteriore valutazione a lungo termine. Collocazione terapeutica: possono essere usati in pazienti con rinosinusite associata a intolleranza all'ASA, asma (44) e polipi nasali. Alcuni pazienti con intolleranza all'ASA sembrano mostrare un marcato miglioramento (45,46), anche se al momento non è possibile prevedere altri responders senza provare un ciclo di trattamento.

Altre modalità di trattamento

- Antibiotici: studi in corso in Giappone suggeriscono che i macrolidi possono ridurre i polipi nasali quando usati per più settimane o mesi (47), possibilmente attraverso un'attività antiinfiammatoria (27).
- Azelastina: uno studio in corso suggerisce che possa dare qualche beneficio nella poliposi nasale (48).
- Desensibilizzazione all'ASA.
- L'intervento chirurgico può rimuovere il tessuto iperplastico ostruente ma non controllare i sintomi della rinite. L'iposmia può non essere migliorata dalla chirurgia. Uno studio prospettivo randomizzato ha dimostrato che il trattamento medico è superiore a quello chirurgico quando si prendono in considerazione gli effetti sulle vie aeree inferiori (27).

4.1.3 *Trattamento della Rinosinusite fungina allergica*

Questa forma di rinosinusite richiede un trattamento chirurgico con la rimozione di tutti i tessuti colpiti dalla patologia seguita da una terapia con corticosteroidi topici. Gli antimicotici orali sono talvolta utilizzati ma la prova di una loro efficacia è di scarsa qualità (49).

4.2 Belgian Guidelines for the treatment of acute rhinosinusitis in general practice

Le raccomandazioni terapeutiche per l'ARS sono riassunte nella fig. 1 e nella tabella 2

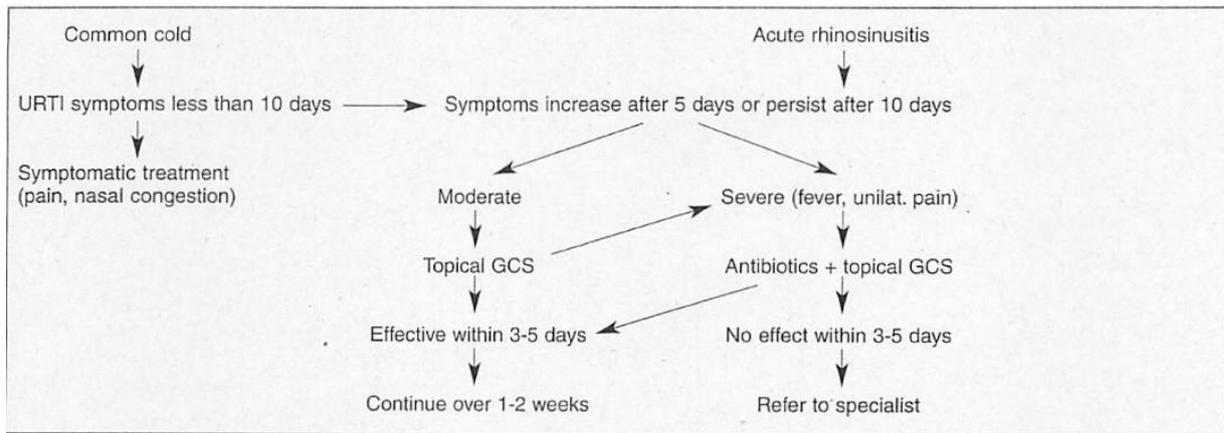


Figure 1
Treatment recommendations for ARS

Table 2
Treatment evidence and recommendations for adult patients with ARS

| Therapy | Clinical relevance |
|--------------------|---|
| Oral antibiotics | yes, in severe cases |
| Topical GCS | yes, as monotherapy in moderate ARS or add-on therapy in severe ARS |
| Oral GCS | yes, to reduce pain in severe ARS |
| Oral antihistamine | yes, only in allergic subjects |
| Nasal douche | no |
| Nasal decongestant | symptomatic, to reduce nasal congestion |
| NSAID | symptomatic, to reduce pain and fever |
| Mucolytics | no |

Nell'ARS moderata l'uso di glucocorticosteroidi (GCS) topici per 2-3 settimane ha dimostrato essere più efficace del placebo o di un trattamento antibiotico nell'adulto (50). I GCS topici con la loro bassa biodisponibilità sistemica dovrebbero essere preferiti mentre i farmaci di associazione non sono raccomandati. Un trattamento a lungo termine con GCS topici può prevenire o ritardare la ricorrenza degli episodi di ARS.

Nell'ARS severa bisognerebbe considerare un trattamento antibiotico in accordo con le raccomandazioni nazionali. Patterns di resistenza di patogeni predominanti come *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* e *Moraxella Catharralis* variano notevolmente e dovrebbero essere presi in considerazione. Inoltre, l'uso degli antibiotici è direttamente correlato alla prevalenza delle resistenze batteriche. Non sono state riscontrate differenze in termini di efficacia terapeutica confrontando l'impiego di vari antibiotici. L'aggiunta di GCS topici alla terapia antibiotica dell'ARS si è dimostrata valida e superiore al trattamento antibiotico isolato in parecchi studi (51). I GCS topici possono essere somministrati insieme agli antibiotici o tre-quattro giorni prima di essi qualora vi siano dubbi sulla necessità di un'antibioticoterapia.

Non ci sono ancora evidenze che indichino l'impiego di GCS topici per la ARS nei bambini al di sotto dei 12 anni di età.

4.3 Singapore Guidelines

4.3.1 Gestione del raffreddore comune e uso degli antibiotici nell'ABRS

Rinosinusite virale acuta (Common Cold):

- Gli antibiotici non sono raccomandati per il trattamento del raffreddore comune sia nei bambini che negli adulti;
- Il destrometorfano dovrebbe essere considerato come opzione terapeutica per quegli adulti con tosse causata dal raffreddore comune;
- I decongestionanti nasali topici (intranasali) o orali, usati per un massimo di tre giorni, sono raccomandati per adolescenti e adulti con raffreddore comune;
- L'ipratropio topico può essere considerato come opzione terapeutica per la congestione nasale nei bambini con più di 6 anni e negli adulti con raffreddore comune da moderato a severo;
- La codeina e altri narcotici, il destrometorfano, gli antistaminici e l'associazione antiistaminico/decongestionante non sono raccomandati per il trattamento della tosse e di altri sintomi da raffreddamento nei bambini;
- Gli antiistaminici di prima generazione e l'associazione antiistaminico/decongestionante può essere presa in considerazione negli adulti se i benefici superano gli effetti avversi;
- La vitamina C, lo zinco e l'ecchinacea non sono raccomandati per il trattamento del raffreddore comune a causa della mancanza di efficacia nel prevenire il raffreddore comune.

Uso degli antibiotici nell'ARS:

- Gli antibiotici non sono raccomandati per gli adulti con ARS non severa (lieve dolore e febbre < 38.3 C°) fino a 10 giorni dopo l'esordio dei sintomi;
- Oltre alla gravità della malattia, l'età del paziente, le condizioni generali, lo stato cardiopolmonare e altre condizioni di co-morbidità dovrebbero essere considerate nella decisione di iniziare l'antibioticoterapia in pazienti con ARS;
- L'antibiotico empirico di prima scelta per gli adulti con ARS è l'amoxicillina. Se il paziente è allergico all'amoxicillina, possono essere usati il trimetoprim-sulfametossazolo o i macrolidi;
- Per gli adulti con ARS, la durata raccomandata di un'appropriata antibioticoterapia orale è di 7 giorni; è raccomandata una valutazione clinica dopo sette giorni; il trattamento antibiotico può essere esteso a 14 giorni se la sintomatologia del paziente non si risolve
- Un antibiotico di seconda scelta, come amoxicillina-acido clavulanico ad alte dosi, ampicillina-sulbactam o un fluorochinolone, dovrebbe essere considerato negli adulti con ARS se non c'è alcuna risposta clinica dopo almeno sette giorni di antibiotico di prima scelta.

Bambini:

- Appropriati regimi antibiotici si raccomandano per i bambini che presentano le seguenti condizioni: **a.** ARS batterica non severa in un bambino con sintomi prolungati con asma, bronchite cronica o otite media acuta; **b.** ARS batterica severa (usare un antibiotico per os resistente alle beta-lattamasi quale amoxicillina-ac.clavulanico o una cefalosporina di seconda generazione quale cefuroxima axetil); **c.** patologia severa o condizioni tossiche, in un bambino con sospetta o provata complicanza suppurativa;
- Un antibiotico per via endovenosa efficace contro ceppi di Streptococcus Pneumoniae penicillino-resistente, Haemophilus Influenzae produttori di beta-

lattamasi e Moraxella Catarrhalis dovrebbe essere utilizzato in bambini con ARS batterica severa;

- L'amoxicillina (45 mg/kg/die, a dosaggio raddoppiato se l'età < 2 anni o in presenza di fattori di rischio per resistenze) è raccomandata per un bambino con ARS batterica non severa con sintomatologia protratta. Se i sintomi non migliorano entro 72 ore, bisognerebbe prendere in considerazione un antibiotico efficace contro i ceppi resistenti prevalenti nella comunità. L'azitromicina o la claritromicina come antibioticoterapia di prima scelta è raccomandata in caso di allergia alla penicillina.

4.3.2 Gestione della rinosinusite infettiva negli adulti

Trattamento della rinosinusite acuta

- Alleviare i sintomi di una forma lieve di ARS, nell'adulto, con le seguenti possibilità: decongestionanti, lavaggi e/o spray nasali con soluzioni saline, antistaminici (solo in pazienti con concomitante rinite allergica), analgesici.
- Trattare il processo infiammatorio nelle forme di ARS moderate o severe, nell'adulto con: steroidi intranasali, antibiotici (terapia empirica 7-14 giorni); alleviare i sintomi mediante decongestionanti, lavaggi e/o spray nasali con soluzioni saline, antistaminici (nei soggetti con concomitante rinite allergica), analgesici.

Si raccomanda che i pazienti con rinosinusite acuta dovrebbero essere rivalutati per confermare la risoluzione dei sintomi. I pazienti, i cui sintomi peggiorano o persistono nonostante la terapia, dovrebbero essere indirizzati ad uno specialista per un'ulteriore valutazione e gestione.

- Per gli adulti con ARS non risolta dopo cinque giorni dall'esordio si raccomanda anche l'uso di un corticosteroide intranasale spray due volte al giorno.
- I corticosteroidi orali non sono raccomandati per gli adulti con ARS.
- Gli antistaminici non sono raccomandati per il trattamento della ARS batterica negli adulti; possono, tuttavia, essere impiegati come co-adiuvanti all'antibioticoterapia nei soggetti con ARS batterica e concomitante rinite allergica; gli antistaminici di nuova generazione sono da preferirsi per via del loro favorevole rapporto efficacia/sicurezza e proprietà farmacocinetiche. Si consiglia di astenersi dall'impiego di antistaminici di prima generazione per evitare sedazione ed effetti collaterali anti-colinergici.
- I decongestionanti topici possono essere usati per gli adulti con ARS i cui sintomi non tendono a risolversi dopo dieci giorni dall'esordio; la durata del trattamento dovrebbe essere limitata a meno di dieci giorni per evitare lo sviluppo di una rinite medicamentosa.
- I lavaggi nasali con soluzione salina ipertonica, da sola o associata ad altre modalità di trattamento, possono essere utilizzati per ridurre i sintomi e l'uso di altri medicinali/farmaci in soggetti con frequenti rinosinusiti acute.
- Non è raccomandata la prescrizione routinaria di mucolitici in adulti con ARS.

Trattamento della rinosinusite cronica senza poliposi nasale (CRSsNP)

- Alleviare i sintomi servendosi di lavaggi nasali con soluzioni saline.
- Trattare il sottostante processo flogistico con: steroidi intranasali, antibiotici (in pazienti con riacutizzazione di CRS) seguendo l'indicazione dell'esame colturale per 10-14 giorni; una antibioticoterapia orale short-term è raccomandata per l'esacerbazione acuta di CRSsNP.
- Possono essere prescritti corticosteroidi intranasali.
- Steroidi orali, decongestionanti orali/topici, mucolitici o antistaminici non sono raccomandati.

Trattamento della rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRS_wNP)

- Alleviare i sintomi con le seguenti opzioni: lavaggi nasali con soluzioni saline, antistaminici (in pazienti con concomitante rinite allergica).
- Trattare il sottostante processo infiammatorio con steroidi intranasali.

I pazienti, i cui sintomi peggiorano o persistono nonostante la terapia, dovrebbero essere indirizzati ad uno specialista per un'ulteriore valutazione e gestione.

- Un'antibioticoterapia orale short-term è raccomandata per migliorare i sintomi nei pazienti con riacutizzazione di CRS_sNP.
- Può essere considerata anche una terapia con macrolidi a lungo termine e a basso dosaggio per soggetti con CRS_sNP, ma in questo caso se ne raccomanda la gestione da parte di uno specialista in virtù degli effetti collaterali di questi farmaci.
- Può essere impiegato un trattamento con corticosteroidi intranasali.
- Gli antistaminici non sono raccomandati.

4.3.3 Gestione della rinosinusite infettiva nei bambini

- I corticosteroidi topici possono essere usati nei bambini in aggiunta agli antibiotici. Possono ridurre la tosse e lo scolo nasale più precocemente nella ARS batterica.
- I decongestionanti topici dovrebbero essere usati nei bambini per non più di 4-5 giorni al fine di evitare effetti tossici e la comparsa di rinite medicamentosa.
- Gli sprays o le gocce nasali di soluzioni saline possono essere utilizzate per ridurre il ristagno mucoso e le crostosità associate ad ARS.
- Il nostro gruppo di lavoro raccomanda l'uso degli antibiotici solo in caso di riacutizzazione di CRS, seguendo le raccomandazioni del Consensus Meeting in Brussels del 1996. Per la CRS, soprattutto con frequenti esacerbazioni, si consiglia un'antibioticoterapia orale per due settimane. L'antibiotico va cambiato se non c'è risposta entro 5-7 giorni. In caso di fallimento bisogna prendere in considerazione la raccolta di secrezioni sinusali per esame colturale o altre indagini per escludere eventuali resistenze terapeutiche. Se c'è una risposta lenta al trattamento, può essere prescritto un secondo ciclo di antibioticoterapia per due settimane. In rari casi di netto miglioramento clinico ma con persistenza dei sintomi, si può considerare la prescrizione di un terzo ciclo di antibioticoterapia prima di sottoporre il paziente a chirurgia. In caso di insuccesso degli antibiotici orali può essere opportuna la somministrazione di antibiotici per via parenterale.
- Sono da prendere in considerazione le docce nasali.
- Non si raccomandano lavaggio antrale, l'antrostomia meatale inferiore (tranne forse nella discinesia ciliare primitiva) e l'intervento di Caldwell-Luc (per il rischio di danneggiare denti non erotti).

4.4 American Accademy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation Guidelines.

4.4.1 Trattamento della rinosinusite virale (VRS)

La VRS è una malattia autolimitante caratterizzata da tosse, starnutazioni, rinorrea, faringodinia e congestione nasale (52). Gli antibiotici non sono raccomandati per il trattamento poiché sono inefficaci contro l'infezione virale e non alleviano direttamente i sintomi. La gestione è principalmente sintomatica, con analgesici o antipiretici. I decongestionanti sistemici o topici possono offrire un sollievo sintomatologico aggiuntivo ma la loro capacità di prevenire lo sviluppo di un'ABRS non è dimostrata. Teoricamente, un decongestionante (soprattutto topico) può ripristinare la pervietà degli osti dei seni. Tuttavia, questo effetto è limitato alle fosse nasali senza estendersi alle cavità paranasali (53). La mancanza di risposta sintomatica ad un decongestionante topico è stata proposta quale indicatore di ABRS (54) ma non è stata ancora dimostrata. I decongestionanti topici, più spesso quelli a lunga durata d'azione come l'ossimetazolina idrocloride, forniscono più sollievo dai sintomi rispetto ai decongestionanti orali a causa della maggiore potenza. Questo vantaggio, comunque, è compensato in parte dal rischio di sviluppare una congestione nasale "rebound" dopo che il farmaco viene interrotto. Per tale ragione, si limita l'uso dei decongestionanti topici a soli tre giorni. La terapia con steroidi sistemici non si è dimostrata efficace per la VRS e ci sono deboli evidenze che supportano l'uso degli steroidi topici nasali (55).

La terapia antistaminica è stata impiegata nel trattamento della VRS a causa di un "drying effect" ma non sono stati pubblicati studi che valutino l'impatto degli antistaminici specificatamente sugli outcomes della VRS.

4.4.2 Trattamento della rinosinusite acuta batterica (ABRS)

1. Valutazione del dolore: il sollievo dal dolore è uno dei principali obiettivi nella gestione dell'ABRS ed è spesso la ragione principale per cui il paziente con questa condizione cerca assistenza sanitaria (56,57). La severità del dolore può essere valutata utilizzando una "faces pain scale" (58), o una semplice scala visuale-analogica (6), o chiedendo al paziente di valutare qualitativamente la percentuale del disagio come "lieve" rispetto a "moderato/severo". Il dolore da lieve a moderato solitamente risponde a paracetamolo o ad altri FANS somministrati da soli o in associazione fissa ad un oppioide (paracetamolo con codeina, ossicodone o idrocodone; ibuprofene con ossicodone). Convenienza, facilità d'impiego e costo degli analgesici orali, quando possibile fanno preferire la via orale per la somministrazione.
2. Sollievo sintomatologico da ABRS: Trattamenti aggiuntivi per la rinosinusite che possono portare un sollievo dalla sintomatologia comprendono decongestionanti (alfa-adrenergici), corticosteroidi, lavaggi nasali e mucolitici. La maggior parte degli studi clinici sui corticosteroidi topici per ABRS sono sostenuti dall'industria farmaceutica e includono studi sul mometasone (6,50,59,60), fluticasone (61), flunisolide (62) e beclometasone. L'evidenza migliore viene da Meltzer e colleghi (60) che ha mostrato una media significativamente ridotta degli scores sintomatologici dal 2° al 15° giorno di terapia per pazienti con ABRS non grave che hanno ricevuto mometasone furoato spray nasale due volte al giorno rispetto ai pazienti che hanno ricevuto amoxicillina o placebo. In un altro studio (61) pazienti con ABRS e storia di sinusite ricorrente o cronica traevano beneficio dall'aggiunta di fluticasone propionato spray nasale a cefuroxima axetil due volte al giorno per dieci giorni e xylometazolina idrocloride per tre giorni. Contrariamente alla terapia topica non sono stati pubblicati studi clinici controllati sui corticosteroidi sistemici per il trattamento dell'ABRS.

I lavaggi nasali con soluzioni saline, da soli o in associazione ad altri presidi, possono migliorare la qualità di vita, ridurre i sintomi e l'uso di medicinali per l'ABRS, soprattutto in pazienti con frequenti rinosinusiti. Confrontata con la soluzione isotonica, la soluzione ipertonica può avere un maggior effetto antiinfiammatorio e una migliore capacità di asciugare la mucosa e di migliorare temporaneamente la clearance muco ciliare (63-65). Tuttavia, uno studio randomizzato di pazienti con rinosinusite acuta non ha evidenziato differenze in termini di outcomes fra la soluzione ipertonica, quella isotonica o la semplice osservazione del paziente (66). I decongestionanti topici e sistemici (simpatico mimetici) per molti anni sono stati impiegati per il trattamento della congestione nasale associata a raffreddore comune (67-71). Non esistono studi randomizzati controllati che abbiano studiato specificatamente l'efficacia dei decongestionanti per l'ABRS, ma due piccoli studi hanno mostrato che la xylometazolina spray nasale riduce la congestione della mucosa rinosinusale visibile alle immagini radiologiche ed è superiore ad una singola dose orale di pseudo efedrina (53). Un altro piccolo e non randomizzato studio ha evidenziato dei risultati migliori quando la xylometazolina spray veniva associata all'antibiotico per ABRS (72). I decongestionanti topici non dovrebbero essere usati per più di tre giorni consecutivi senza un prolungato periodo di sospensione a causa della loro tendenza a provocare una congestione nasale per effetto rebound (rinite medicamentosa). Gli antiistaminici non hanno alcun ruolo in pazienti non atopici (6,73,74). Non ci sono studi che supportino il loro uso e, inoltre, possono peggiorare la congestione asciugando eccessivamente la mucosa nasale. Contrariamente, uno studio randomizzato controllato in pazienti allergici con ABRS ha mostrato una riduzione della starnutazione e della congestione nasale con loratadina rispetto al placebo quando usata in associazione ad antibiotici e corticosteroidi orali (75). La terapia con antiistaminici, pertanto, può essere considerata in pazienti con ABRS i cui sintomi sostengano la presenza di una significativa componente allergica.

3. Attesa vigile per ABRS; opzione osservazione per ABRS non grave: l'opzione osservazione per ABRS si riferisce al deferimento del trattamento antibiotico a pazienti selezionati fino a 7 giorni dopo la diagnosi limitando la gestione al solo sollievo dai sintomi. I pazienti con malattia non grave all'esordio (dolore leggero e temperatura < 38,8°C) sono i candidati all'osservazione quando sia possibile assicurare un follow-up ed un sistema diagnostico tale da consentire la rivalutazione del paziente se la patologia persiste o peggiora. Gli antibiotici vengono iniziati se le condizioni del paziente non riescono a migliorare dopo sette giorni o peggiorano in qualsiasi momento. L'osservazione di un'ABRS non severa è conforme alle altre linee guida sulla rinosinusite (6,76,77). Invece, i pazienti con patologia severa (dolore da moderato a severo o temperatura ≥ 38,3°C) sono trattati inizialmente con antibiotici orali. Sebbene la gravità della patologia sia un fattore determinante primario per l'opportunità di un'osservazione, i medici dovrebbero anche considerare l'età del paziente, lo stato di salute generale, le condizioni cardio-polmonari e altre condizioni di comorbidità come parte del processo decisionale. Il razionale per l'osservazione di un'ABRS è basato su un alta percentuale di miglioramento spontaneo quando il paziente riceve il placebo in studi randomizzati controllati e soltanto un modesto incremento dei benefici con la terapia antibiotica. Tre meta-analisi (78-80) che confrontano un trattamento antibiotico con il placebo per rinosinusite acuta mostrano un miglioramento spontaneo nel 62-69% dei pazienti dopo 7-14 giorni, guarigione spontanea nel 19-39% e un aumento assoluto dal 13 al 19 % nei risultati favorevoli quando vengono impiegati gli antibiotici. Questi dati, tuttavia, sono limitati da sottoinsiemi ristretti di articoli considerati e dalla mancata inclusione di vari studi randomizzati controllati che sono stati successivamente pubblicati.

4. Outcomes placebo vs antibioticoterapia: la review sistematica di Medline (93) e il registro degli studi Cochrane a gennaio 2007 hanno rivelato 13 studi randomizzati a doppio cieco placebo-controllati (tabella 6,50,82,83) sull'antibioticoterapia per ABRS negli adulti (tre studi contengono dati relativi ad alcuni adolescenti). I criteri diagnostici e la durata della malattia variano a seconda dello studio, con la maggior parte che include almeno alcuni pazienti con meno di dieci giorni di sintomi). I risultati delle metanalisi per i 13 studi randomizzati controllati della tabella 6 sono illustrati nella tabella 7 (81). I risultati clinici sono definiti come "guarita" (assenza o quasi assenza di tutti i segni e sintomi di rinosinusite acuta) o "migliorata" (parziale o completo sollievo dalla sintomatologia). Da 3 a 5 giorni dopo l'inizio del trattamento meno di un terzo dei pazienti che avevano ricevuto il placebo erano guariti o migliorati e l'impatto degli antibiotici sugli outcomes non era significativo. Tuttavia, dal 7° al 12° giorno, il 35% dei pazienti erano guariti e il 73% erano migliorati (o guariti) con un incremento assoluto in termini di outcomes (differenza percentuale, RD) del 14-15% quando venivano somministrati gli antibiotici (numero necessario da trattare, (NNT) di circa 7 pazienti). Dal 14° al 15° giorno, la percentuale di guarigione nel gruppo placebo era del 45% e l'impatto dell'antibioticoterapia diventava non significativo. Negli studi randomizzati della tabella 6 veniva riportata soltanto una complicazione suppurativa di rinosinusite: ad un paziente che inizialmente aveva ricevuto il placebo, veniva somministrata amoxicillina-acido clavulanico al 14° giorno e 7 giorni dopo sviluppava un ascesso cerebrale (82). Comunque, questa percentuale (di una complicanza), su più di 1100 pazienti trattati con placebo, non differisce statisticamente dalla percentuale nulla osservata nei gruppi trattati con antibiotico.

Table 6

Double-blind randomized controlled trials of antibiotic vs placebo for acute rhinosinusitis*

| Author year, country | Primary care | N | Age, y (male, %) | Diagnostic criteria | Illness duration, days | Antibiotic | Industry funding |
|--|--------------|-----|------------------|---------------------|------------------------|-----------------|------------------|
| Bucher ⁹⁴ 2003, Switzerland | yes | 252 | ≥18 (46) | clinical si/sx | 4.5 median | amox/clav | yes |
| de Sutter ⁹⁵ 2002, Belgium | yes | 408 | ≥12 (45) | clinical si/sx | 7.4 median | amox | ns |
| Ganança ⁹⁶ 1973, Brazil | no | 50 | ≥18 (60) | pos. nasal cx | ns | cyclacillin | ns |
| Hansen ⁹⁷ 2000, Denmark | yes | 139 | ≥18 (25) | algorithm† | 6.0 median | pcn | no |
| Haye ⁹⁸ 1998, Norway | yes | 169 | ≥18 (26) | neg. imaging‡ | 10 to 30 | azithro | ns |
| Kaiser ⁹⁹ 2001, Switzerland | ns | 269 | ≥18 (48) | clinical si/sx | 4.0 median | azithro | ns |
| Lindbaek ¹⁰⁰ 1996, Norway | yes | 130 | ≥16 (35) | pos. imaging§ | <30 | pcn, amox | no |
| Lindbaek ¹⁰¹ 1998, Norway | yes | 70 | ≥16 (39) | neg. imaging‡ | ≥7 | pcn, amox | no |
| Meltzer ⁷⁴ 2005, 14 countries | ns | 981 | ≥12 (35) | clinical si/sx | 7 to 28 | amox | yes |
| Merenstein ¹⁰² 2005, USA | yes | 135 | ≥18 (31) | clinical si/sx | 11.2 median | amox | no |
| Stalman ¹⁰³ 1997, Holland | yes | 192 | ≥16 (34) | clinical si/sx | ≥5 | doxy | yes |
| van Buchem ¹⁰⁴ 1997, Holland | yes | 214 | ≥18 (37) | pos. imaging†† | 15.4 mean | amox | ns |
| Varonen ¹⁰⁵ 2003, Finland | yes | 150 | ≥18 (30) | clinical si/sx | >5d for 73% | pcn, doxy, amox | yes |

amox, amoxicillin; azithro, azithromycin; clav, clavulanate; cx, culture; doxy, doxycycline; neg, negative; ns, not stated; pcn, penicillin V; pos, positive; si/sx, signs and symptoms.

*Data from Rosenfeld, Singer, and Jones.⁸³

†Combined symptoms with C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate (68% positive predictive value).

‡Patients had clinical signs and symptoms of acute rhinosinusitis, but baseline radiograph/scan did not show complete opacity, air-fluid level, or mucosal thickening >5-6 mm.

§Baseline radiograph/scan showed fluid level or total opacification in any sinus.

††Baseline radiograph showed fluid level, opacity, and/or mucosal thickening >5mm.

Table 7
Meta-analysis of antibiotic vs placebo for acute rhinosinusitis*

| Analysis performed outcome: studies combined (reference numbers) | N | Placebo (95% CI)† | Absolute RD (95% CI)‡ | RR | P | Hetero- geneity§ |
|--|------|----------------------|--------------------------|------|-------|---------------------|
| Antibiotic efficacy, clinical cure | | | | | | |
| 1. Cured 3-5d: 97-98,100 | 397 | 0.08 (0.05, 0.14) | 0.01 (-0.02, 0.05) | 1.59 | 0.451 | 0 |
| 2. Cured 7-12d: 94-101,103 | 1607 | 0.35 (0.24, 0.48) | 0.15 (0.04, 0.25) | 1.28 | 0.007 | 80 |
| 3. Cured 14-15d: 74,94,102,104 | 1104 | 0.45 (0.23, 0.70) | 0.04 (-0.02, 0.11) | 1.09 | 0.214 | 27 |
| Antibiotic efficacy, clinical improvement†† | | | | | | |
| 4. Improved 3-5d: 98,100 | 258 | 0.30 (0.00, 0.99) | 0.10 (-0.03, 0.24) | 2.40 | 0.129 | 65 |
| 5. Improved 7-12d: 96,98,100-101,103 | 543 | 0.73 (0.56, 0.85) | 0.14 (0.01, 0.28) | 1.18 | 0.037 | 74 |
| 6. Improved 14-15d: 74,104-105 | 800 | 0.73 (0.67, 0.78) | 0.07 (0.02, 0.13) | 1.10 | 0.013 | 0 |
| Adverse events | | | | | | |
| 7. Diarrhea: 74,95-96,98,100,102-103,105 | 1583 | 0.06 (0.03, 0.12) | 0.05 (0.01, 0.09) | 1.74 | 0.027 | 69 |
| 8. Any adverse event: 74,96-100,102-105 | 1853 | 0.14 (0.08, 0.24) | 0.11 (0.05, 0.16) | 1.83 | 0.001 | 55 |

CI, confidence interval; P, P value; RD, rate difference; RR, relative risk.

*Data from Rosenfeld, Singer, and Jones.⁹³

†Estimated rate of spontaneous resolution based on random-effects meta-analysis of outcomes in placebo groups.

‡Absolute change in outcomes for antibiotic vs placebo groups, beyond the placebo rate (spontaneous resolution), based on random-effects meta-analysis (same as the absolute risk reduction, ARR, for treatment failure).

§Percentage of total variation across studies caused by heterogeneity (25% is low, 50% moderate, 75% high).

††Clinical improvement includes patients who were cured or improved.

5. Scelta dell'antibiotico per ABRS. Amoxicillina come "first-line therapy": il razionale per l'antibioticoterapia per ABRS è eradicare l'infezione batterica dai seni, accelerare la risoluzione dei sintomi e migliorare la qualità di vita. L'antibioticoterapia dovrebbe essere efficace, poco costosa/conveniente e determinare il minor numero di effetti indesiderati. Non sono state trovate differenze significative nei risultati clinici per ABRS fra diversi antibiotici. Una review sistematica (80) e due trials randomizzati controllati (84,85) su pazienti con rinosinuite, confermata sia dall'esame radiologico che da quello colturale, non hanno trovato differenze significative nelle percentuali di guarigione clinica per soggetti trattati con amoxicillina o amoxicillina-a.clavulanico rispetto a quelli trattati con cefalosporine o macrolidi. La ragione per definire l'amoxicillina terapia di prima scelta per la maggior parte dei pazienti con ABRS è in relazione alla sua sicurezza, efficacia, basso costo e limitato (narrow) spettro microbiologico (76,80,86-89). Per i pazienti allergici ai beta-lattamici, gli inibitori della sintesi dell'ac.folico (trimetoprim-sulfametossazolo) così come i macrolidi sono un'alternativa vantaggiosa all'amoxicillina (73,79,87,88,90).
6. Altre considerazioni: molti studi sull'ABRS somministrano antibiotici per 10 giorni. Comunque, non sono state riscontrate importanti differenze nelle percentuali di risoluzione dell'ABRS con un ciclo di 6-10 giorni di antibioticoterapia rispetto ad un ciclo di 3-5 giorni (azitromicina, telitromicina o cefuroxima) fino a tre settimane dopo il trattamento (78,115,116). Un'altra review sistematica non ha evidenziato alcuna relazione fra la durata dell'antibioticoterapia e l'efficacia della stessa per otto studi randomizzati controllati (78). Al contrario, più brevi cicli di antibioticoterapia sono associati a meno effetti collaterali. Gli effetti avversi sono piuttosto comuni con l'antibioticoterapia ma le discordanze fra i vari studi precludono un significativo raffronto delle percentuali tra differenti classi di antibiotici (78). E' stata osservata una percentuale media di eventi dal 15 al 40 % con le segnalazioni più frequenti risultate essere nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, cefalea, rash cutaneo e fotosensibilità. Alcune donne (per ciascuna classe di antibiotici) riferiscono di aver avuto una moniliasi vaginale. Comunque, gli effetti collaterali raramente sono così gravi da imporre una variazione terapeutica. Deve anche essere considerato il potenziale impatto degli antibiotici

sulla resistenza batterica. I pattern di resistenza locale variano ampiamente; circa il 15% di *S. Pneumoniae* ha una resistenza media alle penicilline mentre il 25% è altamente resistente (86). Quando impiegata a dosi sufficienti, l'amoxicillina è efficace contro gli pneumococchi sensibili e mediamente resistenti. L'amoxicillina è inefficace, tuttavia, contro i ceppi di *M. Catarrhalis* e *H. Influenzae* produttori di beta-lattamasi (circa l'80% e il 30% di germi isolati, rispettivamente). L'impatto della resistenza all'amoxicillina sui risultati clinici verrà, comunque, ridotto dalla favorevole storia naturale della rinosinusite acuta osservata negli studi clinici quando i pazienti ricevono il placebo (tabella 9).

Table 9
Clinical efficacy of amoxicillin vs placebo for initial, empiric treatment of acute rhinosinusitis*

| Author year | Cured at 10-15 days | | | Improved at 10-15 days† | | |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------|
| | Amoxicillin n/N (%) | Placebo n/N (%) | Absolute RD (95% CI)‡ | Amoxicillin n/N (%) | Placebo n/N (%) | Absolute RD (95% CI)‡ |
| de Sutter ⁹⁵ 2002 | 59/202 (29) | 47/206 (23) | 0.06 (-0.02, 0.15) | — | — | — |
| Lindbaek ¹⁰⁰ 1996 | 20/45 (44) | 5/44 (11) | 0.33 (0.16, 0.50) | 39/45 (87) | 25/44 (57) | 0.30 (0.12, 0.48) |
| Lindbaek ¹⁰¹ 1998 | 9/22 (41) | 9/21 (43) | -0.02 (-0.31, 0.28) | 17/22 (77) | 14/21 (67) | 0.11 (-0.16, 0.37) |
| Meltzer 2005 ⁷⁴ | 54/251 (22) | 56/252 (22) | -0.01 (-0.08, 0.07) | 207/251 (82) | 192/252 (76) | 0.07 (0.00, 0.14) |
| Merenstein ¹⁰² 2005 | 32/67 (46) | 25/68 (37) | 0.11 (-0.06, 0.28) | — | — | — |
| van Buchem ¹⁰⁴ 1997 | 68/108 (63) | 53/106 (50) | 0.13 (-0.01, 0.19) | 87/108 (81) | 78/106 (74) | 0.07 (-0.04, 0.18) |
| Varonen ¹⁰⁵ 2003 | — | — | — | 18/23 (78) | 39/60 (65) | 0.13 (-0.08, 0.34) |
| Combined§ | | | 0.10 (0.01, 0.19) | | | 0.11 (0.03, 0.19) |

CI, confidence interval; *RD*, absolute rate difference.

*Data from Rosenfeld, Singer, and Jones.⁹³

†Includes patients who were cured or improved.

‡Absolute change in outcomes for amoxicillin vs placebo group, beyond the placebo rate (spontaneous resolution); the result is statistically significant if the 95% CI does not include zero.

§Combined absolute rate difference for the above studies based on random-effects meta-analysis.

Quando si sceglie un antibiotico per il trattamento dell'ABRS è importante considerare altri fattori che potrebbero modificare la scelta dell'iniziale antibioticoterapia:

- il paziente con allergia alla penicillina può ricevere un macrolide o il trimetoprim-sulfametossazolo;
- l'uso recente di antibiotici è un fattore di rischio per la presenza di ceppi antibiotico-resistenti; in questo caso, dovrebbe essere selezionato un antibiotico differente se il soggetto ha assunto antibiotici nelle ultime 4-6 settimane con le linee guida della Sinus and Allergy Partnership che raccomandano un fluorochinolone o amoxicillina-ac.clavulanico ad alte dosi (4 g/250 mg al giorno);
- avere in casa un bambino che frequenta l'asilo nido rappresenta un fattore di rischio per ceppi di *S. Pneumoniae* penicillino-resistenti; considerare alte dosi di amoxicillina come opzione terapeutica;
- Non ci sono evidenze che indicano differenze nei risultati clinici associate a schemi terapeutici differenti per dose o durata. Comunque, le percentuali di compliance per antibiotici somministrati una sola volta al giorno e per brevi periodi sono generalmente più alte e assicurano una maggiore probabilità di completamento dell'intera durata del trattamento.

I pazienti che iniziano l'antibioticoterapia per ABRS dovrebbero essere adeguatamente informati sull'impiego del farmaco, sui potenziali effetti collaterali e sull'importanza della loro stretta adesione al regime terapeutico. Informazioni sulla storia naturale dell'ABRS possono aiutare i pazienti nella comprensione della sintomatologia e delle realistiche

aspettative concernenti il trattamento. Dovrebbero, infine, essere evidenziate altre misure quali idratazione, analgesici e altre terapie di supporto.

7. Valutazione dei fallimenti terapeutici di presunta ABRS: se il paziente peggiora o non migliora con la scelta gestionale iniziale dopo 7 giorni dalla diagnosi, i medici dovrebbero rivalutare il paziente per confermare l'ABRS, escludere altre cause di malattia e individuare la presenza di complicazioni. Il *peggioramento* è definito come progressione della sintomatologia o esordio di nuovi segni o sintomi. Il *mancato miglioramento* è l'assenza di riduzione della sintomatologia dal settimo giorno dopo la diagnosi che non sarebbe applicabile se il paziente ha sintomi persistenti ma gradualmente miglioranti. Il rationale per l'uso di un limite (cut point) di 7 giorni dopo la diagnosi per valutare il fallimento terapeutico per ABRS si basa sugli outcomes clinici degli studi randomizzati controllati. Infatti fra 7 e 12 giorni dopo l'arruolamento allo studio il 73% dei pazienti randomizzati a placebo avevano un miglioramento clinico che saliva all'85% quando venivano somministrati gli antibiotici (tabella 7). Le percentuali di miglioramento a 3-5 giorni sono soltanto del 30% per il placebo con un incremento non significativo al 41% con gli antibiotici (tabella 7). Un limite (cut point) di 5 giorni, pertanto, sovrastimerebbe il fallimento terapeutico. Analogamente, utilizzando un criterio più rigoroso di guarigione clinica (invece di miglioramento) si potrebbe avere un tasso di fallimento di oltre il 50% da 7 a 12 giorni. I pazienti inclusi negli studi randomizzati controllati possono non avere gli stessi fattori di rischio o la stessa gravità di patologia quando confrontati con pazienti non inclusi o esclusi dagli studi. Dunque, un limite di 7 giorni per un miglioramento non si può applicare a pazienti con malattia severa, sinusite complicata, immunodeficienza, pregressa chirurgia o concomitante patologia infettiva. I medici devono anche considerare l'età del paziente, le sue condizioni generali, lo stato cardiopolmonare e altre condizioni di comorbidità nel determinare un appropriato *cut point* per la valutazione del fallimento terapeutico. I soggetti con fallimento della terapia, in particolare quelli con un peggioramento del pattern di patologia, dovrebbero essere esaminati per evidenziare complicazioni di ABRS che comprendono una diffusione orbitaria o intracranica dell'infezione.
8. Gestione fallimenti terapeutici iniziali di ABRS: se la diagnosi di ABRS è confermata ed il fallimento terapeutico avviene in un paziente gestito inizialmente con l'osservazione, i medici dovrebbero iniziare una terapia con amoxicillina. Per i pazienti allergici alla penicillina possono essere impiegati gli inibitori della sintesi dell'ac.folico (trimetoprim-sulfametossazolo) o un macrolide. Se si osserva un fallimento dopo sette giorni di antibioticoterapia, dovrebbe essere considerata l'ipotesi di una causa non batterica o di un'infezione sostenuta da batteri farmaco-resistenti e si dovrebbe passare ad un'antibioticoterapia alternativa rivalutando successivamente il paziente. Quando si effettua una variazione nella terapia antibiotica, i medici dovrebbero considerare i limiti di copertura dell'antibiotico iniziale (86). Pochi studi hanno studiato il pattern microbiologico nell'ABRS nei casi di fallimento terapeutico; comunque, quelli in cui è stato eseguito un esame colturale delle secrezioni sinusali, hanno identificato una grande percentuale di batteri con ridotta sensibilità all'antibiotico iniziale (94-97). Per esempio, nei pazienti che ricevono amoxicillina, è piuttosto comune isolare ceppi di *M. Catarrhalis* o *H. Influenzae* produttori di beta-lattamasi. E' anche comune l'isolamento di *S. Pneumoniae* con ridotta sensibilità a beta-lattamici, macrolidi, tetracicline e trimetoprim-sulfametossazolo e ciò è stato strettamente correlato alla precedente antibioticoterapia. La terapia antibiotica ottimale per pazienti con fallimento terapeutico non è stata studiata, ma la scelta dell'antibiotico dovrebbe basarsi su un'adeguata copertura dei sopracitati e noti batteri. Questa decisione prenderebbe in considerazione l'impiego del precedente antibiotico, la prevista sensibilità dei batteri e la capacità degli antibiotici di produrre un'adeguata

penetrazione nel sito d'infezione. La terapia ottimale per i ceppi di *S.Pneumoniae* multi resistenti e per i ceppi di *M.Catarrhalis* ed *H. Influenzae* produttori di beta-lattamasi includerebbe un alto dosaggio di amoxicillina-ac.clavulanico (4 g al giorno di amoxicillina equivalente) o di un fluorochinolone respiratorio (levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin). Questi antibiotici garantirebbero anche una copertura verso i patogeni meno comuni, come *S. Aureus* e anaerobi. Al contrario, cefalosporine e macrolidi offrono una copertura inadeguata per *S. Pneumoniae* o *H. Influenzae*. I pazienti con allergie potrebbero ricevere un fluorochinolone.

4.5 IDSA (Infectious Disease Society of America) Guidelines

4.5.1 Raccomandazioni per il trattamento iniziale

1. L'antibiotico terapia empirica deve essere iniziata non appena si sia posta la diagnosi di ABRS;
2. Si raccomanda come antibiotico terapia empirica per ABRS sia nei bambini che negli adulti l'uso di amoxicillina-ac. clavulanico piuttosto che dell'amoxicillina da sola;
3. Si raccomanda un alto dosaggio di amoxicillina-acido clavulanico (2 g o 90 mg/kg per os due volte al giorno) per bambini e adulti con ABRS residenti in regioni geografiche ad alta endemia ($\geq 10\%$) di ceppi di *S.Pneumoniae* invasivi non penicillino-sensibili, per quelli con infezione severa (es. evidenza di tossicità sistemica con febbre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ e la minaccia di complicanze suppurative), che frequentano asili nido, di età < 2 o > 65 anni, con recente ospedalizzazione, che abbiano fatto uso di antibiotici nel mese precedente o che siano immunocompromessi;
4. Per l'antibiotico terapia empirica iniziale si raccomanda l'impiego di un beta-lattamico piuttosto che di un fluorochinolone respiratorio;
5. I macrolidi (claritromicina e azitromicina) non sono raccomandati per la terapia empirica a causa dell'alta percentuale di resistenze fra i ceppi di *S.Pneumoniae* (~30%);
6. Il trimetoprim-sulfametossazolo non è raccomandato per la terapia empirica a causa dell'alta percentuale di resistenze sia fra ceppi *S.Pneumoniae* che di *H.Influenzae* (~30-40%);
7. La doxiciclina può essere usata come alternativa all'amoxicillina-ac. clavulanico per una iniziale antibiotico terapia empirica nell'adulto perché rimane altamente attiva contro i patogeni respiratori e possiede eccellenti proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche;
8. Le cefalosporine orali di seconda e terza generazione non sono raccomandate a lungo per una monoterapia empirica a causa delle percentuali variabili di resistenza fra ceppi di *S.Pneumoniae*. L'associazione tra clindamicina e una cefalosporina di terza generazione (cefixime o cefpodoxime) può essere impiegata come terapia di seconda scelta per bambini con allergia alla penicillina non di tipo I o provenienti da aree geografiche ad alta endemia per *S.Pneumoniae* non penicillino-sensibili;
9. Si raccomanda doxiciclina (non adatto ai bambini) o un fluorochinolone respiratorio (levofloxacin o moxifloxacin) come farmaco alternativo per un'antibiotico terapia empirica nell'adulto con allergia alla penicillina;
10. La levofloxacin è raccomandata per bambini con storia di ipersensibilità alla penicillina di tipo I; l'associazione clindamicina con cefalosporina orale di terza generazione (cefixime o cefpodoxime) è raccomandata in bambini con storia di ipersensibilità alla penicillina non di tipo I;

11. Sebbene lo *S. Aureus* (inclusi i ceppi meticillino-resistenti MRSA) sia un potenziale patogeno nell'ABRS, sulla base dei dati a nostra disposizione, durante un'antibioticoterapia empirica non si raccomanda una copertura di routine per *S. Aureus* o per MRSA.
12. La durata raccomandata della terapia per l'ABRS non complicata negli adulti è di 5-7 giorni;
13. Nei bambini con ABRS si raccomanda un trattamento più lungo della durata di 10-14 giorni;
14. I lavaggi nasali con soluzioni saline isotoniche o ipertoniche sono raccomandati come trattamento co-adiuvante negli adulti con ABRS;
15. I corticosteroidi intranasali sono raccomandati quali adiuvanti agli antibiotici nel trattamento empirico, soprattutto nei soggetti con storia di rinite allergica;
16. I decongestionanti orali o topici e/o gli antistaminici non sono raccomandati quali adiuvanti al trattamento empirico nei pazienti con ABRS.

4.5.2 Raccomandazioni per i pazienti non responsivi

1. Si raccomanda una strategia gestionale alternativa se i sintomi peggiorano dopo 48-72 ore di antibioticoterapia empirica iniziale o non migliorano nonostante 3-5 giorni di trattamento empirico;
2. I pazienti che peggiorano clinicamente dopo 72 ore o non mostrano alcun miglioramento dopo 3-5 giorni di antibioticoterapia empirica con un farmaco di prima scelta dovrebbero essere valutati per la possibilità di avere dei patogeni resistenti, un'eziologia non infettiva, anomalie strutturali o altre cause di fallimento terapeutico;
3. Si raccomanda di ottenere campioni per esame colturale mediante aspirazione diretta dal seno piuttosto che mediante tampone nasofaringeo in pazienti con sospetta infezione rinosinusale che non rispondono alla terapia antibiotica empirica;
4. Le colture di secrezioni del meato medio, raccolte sotto guida endoscopica, possono essere considerate un'alternativa negli adulti, ma la loro affidabilità nei bambini non è stata certificata;
5. Le colture di secrezioni prelevate dal nasofaringe non sono affidabili e non sono raccomandate per la diagnosi microbiologica di ABRS;
6. Nei pazienti con sospetta ABRS che presentano complicanze suppurative sono raccomandate scansioni assiali e coronali TC con contrasto piuttosto che le scansioni RMN per localizzare l'infezione e guidare un ulteriore trattamento;
7. Pazienti che sono seriamente malati e immunocompromessi, che continuano a peggiorare clinicamente nonostante estesi cicli di antibioticoterapia o che hanno attacchi ricorrenti di rinosinusite acuta senza risoluzione fra i vari episodi, dovrebbero essere inviati ad uno specialista (quale otorinolaringoiatra, infettivologo o allergologo) per una valutazione.

4.6. Canadian Clinical Practice Guidelines for Acute and Chronic Rhinosinusitis

4.6.1 Trattamento dell'ABRS

Ruolo degli antibiotici: Prima di introdurre i principi di antibioticoterapia è opportuno ricordare brevemente la microbiologia riscontrabile nell'ABRS. I principali batteri responsabili sono *S. Pneumoniae* ed *H. Influenzae* mentre agenti minori sono la *M. Catarrhalis* e lo *S. Aureus*. *M. Catarrhalis* è infrequente nella popolazione adulta ma rappresenta circa il 25 % dei batteri nei bambini; i germi anaerobi sembrano predominare nella sinusite acuta di origine odontogena.

Gli antibiotici possono essere prescritti per l'ABRS dopo 14 giorni e dovrebbero essere considerati laddove la qualità di vita sia compromessa, o in soggetti con rinosinusite severa o con comorbidità. In soggetti con sintomi di ABRS lievi o moderati, se la qualità di vita non costituisce un problema e non coesistono criteri di severità o comorbidità, l'antibioticoterapia può non essere presa in considerazione. Gli obiettivi del trattamento dell'ABRS sono di alleviare i sintomi attraverso il controllo dell'infezione, ridurre l'edema tessutale e risolvere l'ostruzione degli ostii dei seni in modo tale da permettere il drenaggio delle secrezioni purulente (98). Non esistono prove a sostegno dell'antibioticoterapia a scopo profilattico. Molti studi sostengono l'efficacia degli antibiotici per la sinusite acuta. I risultati di una meta-analisi di sei studi randomizzati placebo-controllati sull'impiego di amoxicillina o inibitori della sintesi del folato per la rinosinusite acuta o per le esacerbazioni di CRS riportano che gli antibiotici riducono il rischio di fallimento clinico della metà (risk ratio [RR]= 0.54; 95% CI 0.37-0.79) in confronto al trattamento con placebo (79). Una meta-analisi del 2009 di sei studi placebo-controllati riferisce un RR=66% (95% CI 0.44-0.98) per l'uso di antibiotici rispetto al placebo osservando, al tempo stesso, una discutibile significatività clinica dei risultati dal momento che entrambi i gruppi hanno alte percentuali di guarigione (805 placebo Vs 905 antibiotici) (99). Le loro conclusioni concordano con la precedente meta-analisi nella quale il fallimento clinico era significativamente meno frequente con gli antibiotici rispetto al placebo a 7 e 15 giorni di follow-up (RR=0.74; 95% CI 0.65-0.84). Sebbene l'antibioticoterapia sia raccomandata per la gestione dell'ABRS, tale raccomandazione non è comunque scevra di controversie (99-103). Uno studio recente ha suggerito che anche in caso di rinosinusite batterica confermata mediante esame colturale di aspirato dal seno, gli antibiotici non sono migliori rispetto al placebo. In questo studio, i pazienti con colture batteriche positive per ABRS, mettono in evidenza che sebbene cinque giorni di trattamento con moxifloxacinina portino a delle percentuali di fallimento clinico numericamente inferiori rispetto al placebo (19.2% Vs 33.3% rispettivamente), questa differenza non è statisticamente significativa (104). Nonostante i risultati suggeriscano un trend di una più veloce risoluzione dei sintomi e delle percentuali di fallimento più basse negli individui trattati con antibiotici, non confermano, tuttavia, l'assoluta utilità dell'antibioticoterapia rispetto al placebo.

Scelta dell'antibiotico: l'amoxicillina è l'antibiotico di prima scelta nel trattamento dell'ABRS. Nei pazienti con allergia ai beta-lattamici, il trimetoprim-sulfametossazolo o un macrolide possono costituire un'alternativa. Una terapia di seconda scelta, con l'impiego di amoxicillina-ac.clavulanico o un chinolonico con maggiore attività sui gram positivi, dovrebbe essere usata nei pazienti in cui il rischio di resistenza batterica è alto o le conseguenze di un fallimento terapeutico sono superiori alla norma, così come in quelli non responsivi all'antibioticoterapia di prima scelta. Dovrebbe essere acquisita un'accurata anamnesi che confermi la probabilità di resistenze e tale anamnesi dovrebbe includere l'esposizione ad antibiotici nei precedenti tre mesi, l'esposizione all'asilo nido e sintomi cronici. Alcune importanti considerazioni per la scelta dell'antibiotico comprendono l'eziologia sospetta o confermata, la storia clinica, i pattern canadesi di resistenza batterica, la tollerabilità, i vantaggi della molecola ed il costo del trattamento. I pazienti che presentano un aumentato rischio per resistenze batteriche e/o complicazioni dovute a

patologie sottostanti (es. diabete, insufficienza renale cronica, immunodeficienza) non dovrebbero essere trattati come adulti altrimenti sani con ABRs. Malattie sistemiche sottostanti classificano i pazienti con ABRs come soggetti ad alto rischio per ricorrenza, resistenza antibiotica e complicanze. Diversi studi hanno riportato come antibiotici costosi non fossero più efficaci dell'amoxicillina o degli inibitori del folato per la rinosinusite acuta non complicata in adulti altrimenti sani (79). I dati attuali basati su studi randomizzati controllati suggeriscono un'efficacia paragonabile fra gli antibiotici che sono stati approvati per l'ABRS in Canada (100, 101, 105-109). Questi includono amoxicillina, amoxicillina-acido clavulanico, cefuroxima axetil, clindamicina, trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX), claritromicina, ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina (110). La scelta fra queste diverse opzioni farmacologiche può essere difficile. Le attuali raccomandazioni sono state redatte sulla base della presunta efficacia, del rischio di resistenza batterica, della presenza di complicanze e del costo della terapia. Si è già detto che la terapia di prima scelta è rappresentata dall'amoxicillina. Ebbene, studi di sorveglianza hanno dimostrato che le percentuali di resistenza batterica all'amoxicillina da parte dello streptococco rimangono basse e una risposta consistente rimane predittiva. Si suggeriscono, in casi sospetti sostenuti da ceppi di *S. Pneumoniae* penicillino-resistenti, alti dosaggi di amoxicillina (111). L'impiego dei macrolidi, come terapia di prima linea, dovrebbe probabilmente essere limitato ai pazienti allergici alla penicillina.

Si può pensare che i soggetti che non mostrano alcuna risposta clinica entro 72 ore possano non essere responsivi alla terapia. In questo caso dovrebbe essere sospettata la possibilità di resistenze batteriche e si dovrebbe virare sulla scelta di un'antibiotico di seconda linea. In base alla regione geografica e all'ambiente, lo *S. Pneumoniae* può essere resistente ai macrolidi e al TMP-SMX in quasi un terzo dei casi (112). È stato dimostrato che i soggetti con infezioni streptococciche invasive e utilizzo di antibiotici negli ultimi tre mesi presentano una più alta percentuale di resistenza antibiotica, soprattutto in quelli trattati con TMP-SMX o con azitromicina (113). I soggetti che abbiano fatto uso di antibiotici negli ultimi 3 mesi, quelli con sintomi cronici superiori a 4 mesi o i genitori di bambini che frequentino l'asilo nido, hanno un più alto rischio di ospitare batteri penicillino e macrolido-resistenti e, per tale ragione, dovrebbero essere trattati di conseguenza. Le rinosinusiti batteriche dei seni frontale e sfenoidale si caratterizzano per un alto rischio di complicanze rispetto alle sinusiti mascellari o etmoidali e richiedono una gestione ed un monitoraggio più attento, con la terapia di prima scelta consistente nell'impiego di una molecola di seconda linea (es. chinolonico) (101). Gli individui con sottostanti malattie immunosoppressive, o che facciano uso di farmaci immunodepressivi, o con patologie croniche mostrano un rischio più alto di complicanze qualora si verifichi un fallimento terapeutico. Esiste, infine, una crescente evidenza per un'associazione fra resistenze antibiotiche e risultati negativi nei pazienti (114,115).

Quando si prescrive un antibiotico, la durata del trattamento dovrebbe essere di 5-10 giorni. Trattamenti ultra-brevi non sono attualmente raccomandati dal nostro gruppo. È opinione del nostro gruppo che dieci giorni di antibioticoteraia siano sufficienti. L'evoluzione della malattia e risoluzione della sintomatologia rimangono simili indipendentemente dal ciclo, più corto o più lungo, di antibioticoteraia (78). La mancata guarigione completa (miglioramento nella sintomatologia senza completa scomparsa dei sintomi) alla fine della terapia è una possibilità che dovrebbe essere prevista e non dovrebbe tradursi nell'immediata prescrizione di un secondo antibiotico.

Alternative agli antibiotici. Corticosteroidi Intranasali come monoterapia.

I corticosteroidi topici intranasali (INCSs) possono essere utili come unica terapia nell'ARS da lieve a moderata. Essi offrono un approccio per accelerare la risoluzione degli episodi sinusitici e l'eliminazione degli agenti infettivi promuovendo il drenaggio e la riduzione dello scolo mucoso (116). Sono anche usati per ridurre la frequenza e la severità degli episodi ricorrenti (61). Due studi hanno identificato un effetto positivo derivante

dall'uso di INCSs quale sola modalità di trattamento sulla risoluzione dell'ARS (50,117,118). Sebbene via siano evidenze limitate sia pro che contro l'uso di INCSs come monoterapia nel trattamento dell'ABRS rimane comunque un approccio interessante. Nell'ambito di risultati contrastanti fra differenti studi può essere preferibile l'utilizzo di INCSs con i requisiti di dosaggio stabiliti per l'ABRS.

Gestione dei fallimenti della terapia di prima scelta: il fallimento terapeutico dovrebbe essere considerato quando il paziente non risponde all'iniziale terapia entro 72 ore dalla somministrazione dell'antibiotico. Se il fallimento si verifica a seguito dell'uso di INCS come monoterapia, dovrebbe essere somministrata un'antibioticoterapia. Se, invece, il fallimento si palesa dopo la somministrazione dell'antibiotico (imputabile alla mancanza di sensibilità o ad una resistenza batterica o all'antibiotico impiegato) bisognerebbe cambiare la classe di antibiotico. L'antibioticoterapia deve essere modificata virando su antibiotico di seconda linea come la moxifloxacina o l'amoxicillina-acido-clavulanico, o in caso di fallimento della terapia di seconda scelta, verso un'altra classe di antibiotici. Studi che utilizzano cateteri a permanenza per il campionamento seriale delle secrezioni sinusali hanno riportato che la durata del ciclo di antibiotici necessaria all'eradicazione dei germi patogeni varia da 24 a 72 ore (119-121).

Terapie aggiuntive: una terapia aggiuntiva dovrebbe essere prescritta nei soggetti con ABRS. Analgesici, decongestionanti orali e topici, INCSs topici, lavaggi o spray nasali, possono essere d'aiuto nell'alleviare i sintomi di infezioni sia batteriche che virali delle alte vie aeree e tutti possono essere proposti come sollievo alla sintomatologia.

Terapie alternative ed adiuvanti: recenti reviews suggeriscono che l'evidenza per l'impiego di terapie adiuvanti è relativamente scarsa dal momento che sono stati effettuati pochi studi clinici, randomizzati e prospettici, per valutarne l'efficacia. Ciò non significa assolutamente che queste terapie sono prive di benefici giacché sono state a lungo parte importante della pratica clinica e possono, indubbiamente, offrire dei vantaggi. Basandosi sui loro effetti sul processo infiammatorio, è stato accertato che i corticosteroidi intranasali in associazione all'antibioticoterapia sono efficaci nel determinare un miglioramento nella risoluzione dei segni e sintomi della rinosinusite. In una review Cochrane, tre studi randomizzati e placebo-controllati sull'efficacia di cicli di 15-21 giorni di mometasone furoato, fluticasone propionato e budesonide per un'ARS confermata endoscopicamente, hanno riscontrato dati limitati ma comunque positivi per INCSs quali adiuvanti agli antibiotici (116). Dunque, i corticosteroidi intranasali topici sembrano essere sicuri e capaci di fornire un beneficio aggiuntivo all'antibioticoterapia. E' stato dimostrato che i decongestionanti topici migliorano la congestione nasale e possono essere impiegati fino alla risoluzione dei sintomi sempre che non vi siano controindicazioni al loro uso. L'uso di questi farmaci è comunque controverso e non dovrebbero essere utilizzati per più di 72 ore a causa dei loro potenziali effetti avversi (in particolare una congestione rebound) (122). Non esistono studi clinici che supportino l'uso degli antiistaminici nell'ABRS (103). Sebbene uno studio randomizzato controllato su pazienti affetti da HIV con rinosinusite acuta o cronica riporti dei benefici con l'impiego del mucolitico guaifenesina (123), nessun vantaggio è stato dimostrato in un altro studio randomizzato controllato in pazienti sani (124). L'impatto degli sprays di soluzioni saline sulla pervietà delle fosse nasali è poco chiaro, con studi che riportano variamente o alcun effetto (63) o al contrario una migliore pervietà (125). Allo stesso modo è incerto il loro reale effetto sul miglioramento della sintomatologia, con uno studio su spray di soluzione ipertonica che non riporta miglioramenti né dei sintomi né della durata della malattia (66). La terapia a base di soluzioni saline, sottoforma di spray o lavaggi nasali, ha avuto un uso diffuso come trattamento adiuvante nonostante i dati limitati della letteratura, giacché capace di procurare un modesto beneficio sintomatologico e presentando una buona tollerabilità.

Medicina Alternativa e Complementare: recenti reviews hanno riscontrato una limitata evidenza per le forme di medicina alternativa e complementare per l'ABRS (103,126). Alcune di queste terapie comprendono alimenti preparati a domicilio quali minestre, succhi di frutta, tè, integratori alimentari e prodotti erboristici. Pratiche alternative che non hanno mostrato alcuna efficacia sotto prova scientifica includono l'agopuntura, la chiropratica, la naturopatia, l'aromaterapia, i massaggi e altre manipolazioni terapeutiche. I preparati a base di vitamina C e le pasticche di zinco appaiono essere, nell'opinione comune, piuttosto controversi (103,126). Una recente meta-analisi su preparati a base di Ecchinacea ha mostrato alcuni effetti positivi nel ridurre la durata dei sintomi respiratori (127). Un'altra recente review sistematica che confronta il placebo con le medicazioni erboristiche Sinupret e la bromelina (quali terapie adiuvanti) ha riportato un'evidenza limitata sul miglioramento dei sintomi. Un ulteriore studio randomizzato controllato su Esberitox, Mytrol, Cineole e Bi Yuan Shu ha mostrato qualche iniziale positiva evidenza (128). Comunque, prima che possano essere raccomandati, sono necessari ulteriori studi di conferma sull'efficacia e sulla sicurezza dei medicinali erboristici. I medici sono chiamati a indagare scrupolosamente sull'uso di terapie complementari a causa delle potenziali interazioni farmacologiche con i trattamenti convenzionali e delle potenziale tossicità delle terapie alternative e complementari stesse.

Prevenzione: il lavaggio delle mani, riducendo la trasmissione dei virus respiratori, può ridurre l'incidenza delle rinosinuiti virali e batteriche. I vaccini e la profilassi antibiotica non portano nessun beneficio.

4.6.2 Trattamento della CRS

Una volta stabilita la diagnosi, basata sulla sintomatologia e confermata mediante l'imaging o l'endoscopia, le strategie di gestionali per la CRS sono:

- Identificare fattori scatenanti o predisponenti;
- Corticosteroidi orali o topici con o senza antibiotici;
- L'antibioticoterapia dovrebbe essere a spettro più ampio rispetto all'ABRS: la terapia empirica dovrebbe indirizzarsi verso batteri gram-negativi di origine enterica, *S. Aureus* ed anaerobi in aggiunta ai più comuni germi capsulati associati ad ABRS (*S. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis*); sono da preferire pertanto l'amoxicillina-ac. Clavulanico o fluorochinoloni come la moxifloxacina);
- la durata della terapia antibiotica deve essere leggermente più lunga rispetto a quella per l'ABRS;

In assenza di complicazioni o patologia severa, il trattamento iniziale è medico.

- CRSsNP: corticosteroidi topici nasali o orali e antibiotici orali;
- CRSwNP: corticosteroidi intranasali topici (INCSs) e brevi cicli di steroidi orali;
- Gli antibiotici orali simultanei sono indicati solo in presenza di sintomi che suggeriscano un'infezione.

Terapia medica

Antibiotici: l'antibioticoterapia è considerata un importante elemento nella gestione delle esacerbazioni della CRS ma dovrebbe essere associata ad una terapia antiinfiammatoria per gestire al meglio sia la componente flogistica che quella infettiva che contribuiscono allo sviluppo e alla persistenza della CRSsNP. Per la CRS non esistono studi sugli antibiotici placebo-controllati, su larga scala e di alta qualità. Una serie di studi hanno riportato che un trattamento a lungo termine (es. tre mesi) con macrolidi a basso dosaggio (es. roxitromicina, claritromicina) è efficace nel migliorare i sintomi di CRS negli adulti

(129,130). Tuttavia, questa serie di studi era piuttosto piccola e, con l'eccezione di uno studio, non includeva un braccio placebo. Inoltre, il meccanismo d'azione non è ben compreso ma può essere messo in relazione alla capacità dei macrolidi di inibire la risposta immune locale dell'ospite e ridurre la virulenza batterica (51) piuttosto che determinare l'eradicazione dei batteri. Nonostante il potenziale interesse di questo approccio terapeutico, la terapia con macrolidi attualmente ha significative limitazioni e non è raccomandata come terapia standard in queste linee-guida. L'uso degli antibiotici topici è stato studiato con risultati variabili (da modesto a nessun beneficio) (131,132).

Corticosteroidi intranasali: i benefici degli INCSs nella CRS sono attribuibili alle loro proprietà antiinfiammatorie e ai loro effetti nell'alleviare la congestione nasale e limitare l'accrescimento dei polipi nasali. I primi studi sui INCSs in pazienti con CRSwNP, riportavano benefici nella riduzione delle dimensioni delle neoformazioni polipoidi e nel miglioramento dei sintomi nasali (133,134). Studi più recenti randomizzati e su larga scala hanno confermato l'efficacia dei INCSs (es. mometasone furoato, budesonide) in pazienti con CRSwNP (38,135). Risultati inconsistenti sono stati riportati, invece, in pazienti con CRSsNP. Gli studi sui INCSs per il trattamento della CRSsNP sono poco numerosi e soffrono della mancanza di definizioni standardizzate dei pazienti e di progettazione, rendendo difficili i raffronti. Per la patologia poliposa severa che non risponde ai INCSs, gli studi hanno riportato che un breve ciclo (due settimane) di prednisone è efficace nel ridurre le dimensioni dei polipi purché seguito da un lungo trattamento con INCSs per conservare il beneficio ottenuto (136,137). Un breve ciclo di steroidi sistemici si è rivelato essere anche vantaggioso prima di una chirurgia endoscopica. La dose minima efficace di corticosteroidi sistemici dovrebbe essere scelta in modo tale da minimizzare i potenziali e seri effetti collaterali di questi farmaci (51).

Terapie aggiuntive: molte terapie aggiuntive comunemente impiegate nella CRS presentano una limitata evidenza a sostegno del loro uso.

- Soluzioni saline: i lavaggi nasali con soluzioni saline tamponate facilitano il meccanismo di rimozione delle secrezioni mucose, riducono la formazione di croste, e si pensa possano agevolare l'allontanamento degli agenti infettivi e dei mediatori dell'infiammazione nonché aumentare la frequenza del battito ciliare (138). Per queste ragioni risulta essere una preziosa terapia addizionale che è impiegata in una varietà di condizioni rinosinusal, dalla CRS e dalla rinite allergica, al follow-up post-operatorio. Sebbene siano carenti studi ben progettati sulla CRS, una recente review Cochrane ha riportato che il lavaggio nasale con soluzione salina è efficace nell'alleviare i sintomi della CRS (138).
- Mucolitici: è stato dimostrato che la guaifenesina è un efficace espettorante e teoricamente dovrebbe agevolare la rimozione delle secrezioni viscosi dai seni. Tuttavia, nessuno studio clinico ha valutato l'uso dei mucolitici nei pazienti con CRS, sicché l'impiego di questa molecola rimane solo empirico. Le dosi raccomandate di mucolitici sono alte (es. guaifenesina 2400 mg/die) (139) e non sono disponibili in queste concentrazioni in Canada.
- Antiistaminici: non ci sono studi clinici che abbiano dimostrato che queste molecole migliorino i sintomi nei pazienti con CRS ma sono riportati benefici nei pazienti con documentate allergie ad inalanti (75).
- Decongestionanti: i decongestionanti orali non sono stati adeguatamente valutati nella CRS e permangono le preoccupazioni legate agli effetti sistemici di un uso a lungo termine. Essi possono, comunque, essere di beneficio durante le esacerbazioni di breve durata da presunti episodi virali.
- Antileucotrienici: un miglioramento sintomatologico è stato riportato nei pazienti con asma e poliposi nasale trattati con montelukast (140), come del resto una prevenzione della recidiva polipoide nei pazienti con intolleranza all'ASA (141,142). Tuttavia, ampi studi randomizzati sono necessari per conoscere meglio i sottotipi di pazienti che potrebbero trarre dei benefici da

questo tipo di approccio. Gli antileucotrieni non sono attualmente raccomandati per il trattamento della CRS.

- Antimicotici: questi farmaci non hanno evidenziato alcuna efficacia nel trattamento di pazienti con CRS con o senza poliposi nasale (28,30). Un recente ampio studio placebo-controllato e randomizzato in soggetti con CRSsNP non ha riportato differenze, in termini di miglioramento della sintomatologia, fra l'amfotericina B intranasale e le irrigazioni nasali con soluzioni saline (143).
- Antiinfiammatori: non è stato dimostrato che gli inibitori della COX-1 e COX-2 siano efficaci nella CRS a parte la modulazione del dolore associato. E' stato dimostrato che i macrolidi hanno proprietà antiflogistiche in altre condizioni respiratorie e dati limitati suggeriscono che essi possono essere utili nella CRS. In tutti i modi, sono necessari ulteriori studi per chiarire ciò.
- Immunomodulatori: esistono scarsi dati circa l'impiego di molecole come l'interferon- γ (144). Al momento non ci sono dati che supportino l'utilizzo di qualche citochina o anticitochina specifica nella CRS.

Prevenzione: le misure preventive dovrebbero essere discusse con i pazienti. L'obiettivo della prevenzione nei pazienti con CRS è quello di evitare le esacerbazioni acute. I pazienti dovrebbero essere istruiti ad usare una corretta igiene mediante lavaggio delle mani per minimizzare le rinosinusiti virali (145), evitare di fumare (146) ed eseguire lavaggi nasali con soluzioni saline (138).

4.7 EPOS 2012

4.7.1 Management dell'ARS negli adulti

E' stato chiaramente stabilito nei position papers e nelle varie meta-analisi che l'ARS si risolve senza trattamento antibiotico in molti casi (77,147,148,149). Il trattamento sintomatologico e la rassicurazione costituiscono la strategia gestionale iniziale preferita per i pazienti con sintomi lievi. L'antibioticoterapia dovrebbe essere riservata ai pazienti con febbre alta e algia facciale (unilaterale) severa. Per il trattamento iniziale dovrebbe essere usato il farmaco a spettro più stretto attivo contro i più probabili patogeni (*S. Pneumoniae* e *H. Influenzae*) piuttosto che una molecola ad ampio spettro.

Trattamento dell'ARS con antibiotici

Secondo i dati del National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) negli Stati Uniti, la rinosinusite rappresenta la quinta più comune diagnosi per la quale viene prescritto un antibiotico. Nel 2002 la rinosinusite ha rappresentato il 9 % ed il 21 % di tutte le prescrizioni antibiotiche nei bambini e negli adulti rispettivamente (150), sebbene sia stato dimostrato da più studi randomizzati controllati (Tabella 3.4.1) che l'uso degli antibiotici nel trattamento delle forme lievi, moderate o non complicate di ARS non sia utile e non raccomandato da quasi tutte le linee guida (77,147,148,149,150). Nonostante gli antibiotici dovrebbero essere riservati a pazienti selezionati con notevole probabilità di patologia batterica, è spesso difficile ottenere un'accurata diagnosi clinica di malattia. Un breve ciclo di antibioticoterapia ha un'efficacia comparabile ad un ciclo di più lunga durata. Un trattamento breve, in particolare per pazienti senza malattia severa e fattori complicanti, potrebbe portare a meno effetti collaterali, ad una migliore compliance del paziente, ad una più bassa percentuale di possibili resistenze e a costi minori (151).

Un confronto fra i vari antibiotici in termini di dosaggio e durata della terapia, efficacia ed effetti collaterali sono riassunti in tre tabelle nelle quali sono elencate un totale di 42 studi prospettici, randomizzati, a doppio-cieco, placebo controllati (n=9, tabella 3.4.2), o

confronti fra antibiotici (n=25, tabella 3.4.3), o confronti di differenti dosaggi (n=5) o durata (n=3) di trattamento (tabella 3.4.4).

Table 3.4.1. Evidence from systemic review or meta-analysis for antibiotics in treatment of Acute Rhinosinusitis (ARS).

| Authors, year, ref. | Inclusion criteria | Number of | | Conclusion |
|--|------------------------------------|-----------|----------------------|---|
| | | Studies | Patients/ placebo | |
| Falagas, et al. 2009 ⁽²²⁸⁾ | RCTs | 12 | 4,430 | Short-course antibiotic treatment had comparable effectiveness to a longer course of therapy |
| Falagas, et al. 2008 ⁽²⁴¹⁾ | RCTs | 17 | 2,648 | Antibiotics should be reserved for carefully selected patients with a higher probability for bacterial disease |
| Burton, et al. 2008 ⁽²⁴⁶⁾ | Extracts from the Cochrane library | NA | NA | A small treatment efficacy in patients with uncomplicated ARS |
| Ahovuo-Saloranta, et al. 2008 ⁽²⁵⁷⁾ | RCTs | 5 | 631 | Antibiotics have a small treatment efficacy in patients with uncomplicated ARS. 80% patients improve within two weeks without antibiotics |
| Young, et al. 2008 ⁽²⁴⁵⁾ | RCTs | 9 | 2,547 | Antibiotics are not justified even if a patient reports symptoms for longer than 7-10 days |
| Williams JW Jr, et al. 2008 ⁽²⁵⁹⁾ | RCTs | 49 | 13,660 | For acute maxillary sinusitis confirmed radio-graphically or by aspiration, current evidence is limited but supports the use of penicillin for 7 to 14 days |
| Rosenfeld, et al. 2007 ⁽²⁶⁷⁾ | DBPC randomized trials | 13 | NA | Over 70% of patients with ARS are improved after 7 days, with or without antimicrobial therapy |
| Arroll B. 2005 ⁽²⁴⁸⁾ | Review of the Cochrane reviews | 4 | NA | The use of antibiotics for acute purulent rhinitis and acute maxillary sinusitis seems to be discretionary rather than prohibited or mandatory, at least for non-severe cases |
| Stalman, et al. 1997 ⁽²⁴⁹⁾ | DBPC randomized trials | 3 | NA | The effectiveness of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis in a general practice population is not based sufficiently on evidence |

RCTs: randomized controlled trials; DBPC: double-blind, placebo-controlled; NA: not applicable

Table 3.4.2. Studies on "short-term" antibiotics, compared to placebo, used in the treatment of Acute Rhinosinusitis (ARS). Only studies with a design of prospective, randomized, double-blind, and placebo-controlled (lb) were selected.

| Author, year, ref. | Drug | Dose / Duration | Number of patients | Effects Outcomes | % | Side effects % | Level of evidence |
|--------------------------------|--|------------------------------------|--------------------|--|-------------------------------------|----------------|-------------------|
| Hadley 2010 ⁽¹²⁰⁾ | Moxifloxacin | 5 days | 73 | Clinical success rates | 78.1 | 38.2 | lb |
| | Placebo | | 45 | | 66.7 | 40.7 | |
| Wald 2009 ⁽¹⁵¹⁾ | Amoxicillin/ potassium clavulanate | 90mg/kg + 6.4mg/ kg for 14 days | 28 | Cure | 50 | | lb |
| | Placebo | | 28 | | 14 | | |
| Kristo 2005 ⁽¹²²⁾ | Cefuroxime axetil | 125mg BD/10 days | | Complete cure, absence of prolonged symptoms/complications | Difference of 6% | | lb |
| Bucher 2003 ⁽¹²³⁾ | Amoxicillin/clavulanic acid | 875/125mg BD /6 days | 252 | Time to cure, number of days of activity restriction, frequency of adverse effects | Adjusted hazard ratio = 0.99 | | lb |
| | Placebo | 6 days | | | | | |
| Varonen 2003 ⁽¹²⁴⁾ | Antibiotics (amoxicillin, doxycycline or penicillin V) | 750 mg, 100mg, 1500 mg BD/7 days | 146 | Clinical cure rates at test-of-cure visit | 80 | | lb |
| | Placebo | BD/7 days | | | 66 | | |
| Hansen 2000 ⁽¹²⁵⁾ | Penicillin V | | 133 | Pain score, illness score, CRP/ESR | 71 | | lb |
| | Placebo | | | | 37 | | |
| Stalman 1997 ⁽¹²⁶⁾ | Doxycycline | | | Resolution of facial pain and resumption of daily activities | Adjusted hazard ratio of 1.17, 1.31 | 17% | lb |
| | Placebo | | | | | | |
| Lindbaek 1996 ⁽¹²⁷⁾ | Penicillin V and amoxicillin | | 83 | Subjective status, difference in clinical severity score | 86 | | lb |
| | Placebo | | 44 | | 57 | | |
| Wald 1985 ⁽¹²⁷⁾ | Amoxicillin | | 30 | Clinical assessment at 3 and 10 days | 67 | | lb |
| | Amoxicillin-clavulanate potassium | | 28 | | 64 | | |
| | Placebo | | 35 | | 43 | | |

BD: twice daily; CRP: C-Reactive Protein; ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate

Table 3.4.3. Studies on "short-term" antibiotics, compared to other antibiotics, used in the treatment of ARS. Only studies with a design of prospective, randomized, double-blind (lb) were selected.

| Author, year, ref. | Drug | Dose/Duration | Number of Patients | Effects | | Side-Effects % | Level of Evidence |
|--|-----------------------------|-----------------------|--------------------|--|-------|--|-------------------|
| | | | | Outcomes | % | | |
| Marple, et al. 2007 ⁽³²⁶⁾ | Azithromycin ER | Single 2g dose | 270 | Resolution of > or = 3 rhinosinusitis symptoms | 32.6 | 23.3 | lb |
| | Levofloxacin | 500 mg QD/10 days | 261 | | 23.4 | | |
| Upchurch, et al. 2006 ⁽³⁶⁴⁾ | Faropenem medoxomil | 300mg BD/10 days | 861 | Clinical response | 81.8 | similar | lb |
| | Cefuroxime axetil | 250mg BD/10 days | | | 74.5 | | |
| Tellier, et al. 2005 ⁽³⁶⁵⁾ | Telithromycin | 800mg OD/5 days | 256 | Clinical cure and bacteriologic eradication rates | 80.9% | Similar, mostly GIT | lb |
| | Amoxicillin - clavulanate | 500/125mg TDS/10 days | | | 77.4% | | |
| | Cefuroxime axetil | 250mg BD/10 days | | | | | |
| Murray, et al. 2005 ⁽³⁶¹⁾ | Azithromycin microsphere | Single 2g dose | 256 | Clinical efficacy at the test-of-cure visit | 94.5 | | lb |
| | Levofloxacin | 500mg OD/10 days | 251 | | 92.8 | | |
| Henry, et al. 2004 ⁽³⁶²⁾ | Cefdinir | 600mg OD/10 days | 123 | Clinical and radiologic response at Test-of-cure visit | 83 | 8 | lb |
| | Levofloxacin | 500mg OD/10 days | 118 | | 86 | | |
| Gehanno, et al. 2004 ⁽³⁶³⁾ | Pristinamycin | 1g bid/4 days | 220 | Clinical cure rates | 91.4 | | lb |
| | Cefuroxime axetil | 250mg bid/5 days | 214 | | 91.1 | | |
| Ferguson, et al. 2004 ⁽³⁶⁴⁾ | Telithromycin | 800mg OD/5 days | 349 | Clinical cure rates at test-of-cure visit | 87.4 | | lb |
| | Moxifloxacin | 400mg OD/10 days | | | 86.9 | | |
| Buchanan, et al. 2003 ⁽³⁶⁵⁾ | Telithromycin | 800mg OD/5 days | 593 | Clinical cure rates at test-of-cure visit | 85.2 | | lb |
| | Cefuroxime axetil | 250mg BD/10 days | | | 82 | | |
| Luterman, et al. 2003 ⁽³⁶⁶⁾ | Telithromycin | 800mg OD/5 days | 434 | Clinical cure rates at test-of-cure visit | ~75 | Similar frequency, GIT | lb |
| | Telithromycin | 800mg OD/10 days | | | ~75 | | |
| | Amoxicillin/clavulanic acid | 500/125mg TDS/10 days | | | ~75 | | |
| Henry, et al. 2003 ⁽³⁶⁷⁾ | Azithromycin | 500mg OD/3 days | 312 | NA | 88.8 | Azithromycin was better tolerated than amoxicillin/clavulanic acid | lb |
| | Azithromycin | 500mg OD/6 days | 311 | NA | 89.3 | | |
| | Amoxicillin/clavulanic acid | 500/125mg TDS/10 days | 313 | NA | 84.9 | | |
| Siegert, et al. 2003 ⁽³⁶⁸⁾ | Faropenem daloxate | 300mg BD/7 days | 452 | Clinical cure rates at test-of-cure visit | 89 | 2.2 (diarrhoea) | lb |
| | Cefuroxime axetil | 250mg BD/7 days | | | 88.4 | | |
| Klossek, et al. 2003 ⁽³⁶⁹⁾ | Moxifloxacin | 400mg OD/7 days | 452 | Clinical cure rates at test-of-cure visit | 96.9 | 16.9 | lb |
| | trovafloxacin | 200mg OD/10 days | | | 92.1 | | |
| Siegert, et al. 2000 ⁽³⁷⁰⁾ | Moxifloxacin | 400mg OD/10 days | 242 | Clinical cure rates at test-of-cure visit | 96.7 | 5.7 | lb |
| | Cefuroxime axetil | 250mg BD/10 days | 251 | | 90.7 | | |
| Burke, et al. 1999 ⁽³⁷¹⁾ | Moxifloxacin | 400mg OD/10 days | 223 | Clinical cure rates at test-of-cure visit | 90 | 37 | lb |
| | Cefuroxime axetil | 250mg BD/10 days | 234 | | 89 | | |

| Author, year, ref. | Drug | Dose/Duration | Number of Patients | Effects | | Side-Effects % | Level of Evidence |
|---|--------------------------|--------------------------------------|--------------------|--|-------|------------------------|-------------------|
| | | | | Outcomes | % | | |
| Henry, et al. 1999 ⁽¹⁷³⁾ | Cefuroxime axetil | 250mg BD/10 days | 132 | Clinical cure rates at test-of-cure visit | equal | 29 | Ib |
| | Amoxicillin/clavulanate | 500/125mg TDS/10 days | 131 | | 17 | | |
| Clifford, et al. 1999 ⁽¹⁷⁴⁾ | Ciprofloxacin | 500mg BD/10 days, placebo 4 days | 236 | Clinical success observed 6-10 days after therapy | 84 | | Ib |
| | Clarithromycin | 500mg BD, 14 days | 221 | | 91 | | |
| Henry, et al. 1999 ⁽¹⁷⁵⁾ | Sparfloxacin | 400mg dose on day 1, 200mg OD/9 days | 252 | Clinical success observed 6-10 days after therapy | 83.1 | 59.7 | Ib |
| | Clarithromycin | 500mg BD/14 days | 252 | | 83.4 | 48.4 | |
| Lasko, et al. 1998 ⁽¹⁷²⁾ | Levofloxacin | 500mg OD/10-14 days | 117 | Clinical cure rates at test-of-cure visit | 93.9 | 22.5 | Ib |
| | Clarithromycin | 500mg BD/10-14 days | 221 | | 93.5 | 39.3 | |
| Hayle, et al. 1996 ⁽¹⁷⁶⁾ | Azithromycin | 500mg OD/3 days | 221 | Clinical success at the end of therapy (D25) | 79 | 33 | Ib |
| | Phenoxy methylpenicillin | 1.3g TDS/10 days | 217 | | 76 | 40.1 | |
| Gehanno, et al. 1996 ⁽¹⁷⁷⁾ | Sparfloxacin | 200mg OD/5 days after 400mg on day 1 | 193 | Clinical symptoms + bacteriological or radiological data | 82.6 | 2.6 | Ib |
| | Cefuroxime axetil | 250mg BD/8 days | 189 | | 83.2 | 3.8 | |
| Von Sydow, et al. 1995 ⁽¹⁷⁸⁾ | Cefpodoxime proxetil | | 117 | | 96 | 20 | Ib |
| | Amoxicillin | | 113 | | 91 | 16 | |
| Kohler, et al. 1995 ⁽¹⁷⁹⁾ | Cefcanal daloxate | 300mg BD/10 days | 229 | Clinical cure or improvement | 83.3 | 15.7 | Ib |
| | Cefaclor | 250mg TDS/10 days | 119 | | 89.3 | 13.4 | |
| Unknown author, 1993 ⁽¹⁸⁰⁾ | Loracarbef | 400mg BD/10 days | 168 | Clinical cure or improvement | 98.2 | 11.7 | Ib |
| | Doxycycline | 200mg first dose, 100mg OD/10 days | 164 | | 92.2 | 10.6 | |
| Husfeldt, et al. 1993 ⁽¹⁸¹⁾ | Ofloxacin | 400mg OD/7-14 days | 136 | Clinical cure | 94.9 | 11.6 | Ib |
| | Erythromycin | 500mg BD/7-14 days | 144 | | 94.4 | 19.5 | |
| Schedl, et al. 1986 ⁽¹⁸²⁾ | Cyclacillin | 500mg TDS/10 days | 26 | Clinical cure | 91 | Infrequent and similar | Ib |
| | Amoxicillin | 500mg TDS/10 days | 27 | | 91 | | |
| | Bacampicillin | 1200mg BD | 22 | | 86.3 | | |

OD: once daily; BD: twice daily; TDS; three times daily.

Table 3.4.4. Studies on “short-term” antibiotics, comparing different duration and dosages, used in the treatment of Acute Rhinosinusitis (ARS). Only studies with a design of prospective, randomized, double-blind (lb) were selected.

| Author, year, ref. | Drug | Dose / Duration | Number of patients | Effects | | Side effects % | Level of evidence |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------|---|--------------------|----------------|-------------------|
| | | | | Outcomes | % | | |
| Poole, et al. 2006 ⁽³⁸³⁾ | Levofloxacin | 750mg/5 days | 152 | Clinical success | 91.4 | Similar | lb |
| | Levofloxacin | 500mg/10 days | 149 | | 88.6 | | |
| Gehanno, et al. 2004 ⁽³⁸⁴⁾ | Cefotiam hexetil | 200mg BD/5 days | 1018 | Clinical cure rates | 85.5 | Similar, 3.36 | lb |
| | Cefotiam hexetil | 200mg BD/10 days | | | 85.3 | | |
| Ferguson, et al. 2002 ⁽³⁸⁵⁾ | Gemifloxacin | 320mg OD/5 days | 218 | Clinical cure rates at test-of-cure visit | Difference = 0.44% | Well tolerated | lb |
| | Gemifloxacin | 320mg OD/7 days | 203 | | | | |
| Roos, et al. 2002 ⁽³⁸⁶⁾ | Telithromycin | 800mg OD/5 days | 123 | Clinical cure rates at test-of-cure visit | 91.1 | Well tolerated | lb |
| | Telithromycin | 800mg OD/10 days | 133 | | 91.0 | | |
| Murray, et al. 2000 ⁽³⁸⁷⁾ | Clarithromycin ER | | 122 | Clinical cure rates at test-of-cure visit | 85 | 1 | lb |
| | Clarithromycin IR | | 123 | | 79 | | |
| Seggev, et al. 1998 ⁽³⁸⁸⁾ | Amoxicillin/clavulanate potassium | 875/125mg 12 hourly/14 days | 134 | Clinical success at the end of therapy | 93 | Similar | lb |
| | Amoxicillin/clavulanate potassium | 500/125mg 8 hourly/14 days | | | 88 | | |
| Zeckel, et al. 1995 ⁽³⁸⁹⁾ | Loracarbef | 200mg BD/10 days | 106 | Favourable clinical responses | 81.1 | Similar | lb |
| | Loracarbef | 400mg BD/10 days | 103 | | 81.6 | | |
| Sorri, et al. 1981 ⁽³⁹⁰⁾ | Bacampicillin | 400mg TDS | 25 | Clinical assessment | 92 | | lb |
| | Bacampicillin | 1200mg BD | 22 | | 86.3 | | |

OD: once daily; BD: twice daily; TDS: three times daily.

E' stato segnalato che l'uso eccessivo di antibiotici in alcune nazioni europee (152,153) ha portato direttamente ad un aumento della prevalenza continentale delle resistenze antibiotiche (154,155). La minaccia globale posta dai microorganismi resistenti è diventata un problema di salute internazionale, il risultato di un incurante abuso di antibiotici. Perciò, per il trattamento iniziale, dovrebbero essere impiegate quelle molecole a spettro più ristretto attive contro i più probabili patogeni (*S. Pneumoniae* e *H. Influenzae*) (77).

Trattamento con corticosteroidi intranasali

Nel documento EPOS del 2007, i corticosteroidi intranasali venivano raccomandati per il trattamento dell'ARS sia nelle forme moderate (monoterapia) che in quelle gravi (in associazione ad antibiotici orali). La maggior parte degli studi sui corticosteroidi nell'ARS hanno definito l'effetto dei corticosteroidi topici quando impiegati come terapia aggiuntiva a quella antibiotica (tabella 3.4.5) (156-160). Recentemente è stato pubblicato uno studio placebo controllato double-blind e double-dummy in cui veniva usata un monoterapia con corticosteroidi topici e confrontata con gli antibiotici (30). In questo studio veniva utilizzato il mometasone furoato (MF) e confrontato sia con amoxicillina che con placebo nell'ARS. Il MF 200 µg due volte al giorno era significativamente superiore al placebo e all'amoxicillina nel miglioramento dello score sintomatologico. Impiegato una volta al

giorno risultava ancora superiore al placebo ma non all'amoxicillina. Questo è il primo studio che dimostra come i corticosteroidi topici, quando usati due volte al giorno, siano efficaci nel trattamento dell'ARS come monoterapia e più efficaci della stessa amoxicillina. I dati di questo studio sono anche suffragati da altri due studi simili (tabella 3.4.5) (123,161). Tuttavia, in un altro studio, nè gli antibiotici nè i cortisonici topici da soli o in associazione risultano efficienti nell'alterare la gravità dei sintomi o la durata dell'ABRS (118). Va sottolineato, comunque, che per questo studio sono stati reclutati pazienti con quattro giorni di sintomatologia soddisfacenti solo i criteri di inclusione per raffreddore comune ma non per ARS. In futuro saranno necessari ulteriori trials clinici randomizzati per studiare l'efficacia e l'appropriato impiego degli antibiotici e dei corticosteroidi intranasali come monoterapia o in associazione nel trattamento dell'ARS con differenti gradi di severità.

Table 3.4.5. Treatment with nasal corticosteroids in Acute Rhinosinusitis (ARS), either in monotherapy or as adjunct therapy to oral antibiotics.

| Author, year, ref. | Drug | Antibiotic | Number of patients | Effect | X-ray | Level of evidence |
|---|----------------------------|-------------------|----------------------|--|--|-------------------|
| 1. Cochrane database systemic review | | | | | | |
| Zalmanovici 2009 ⁽¹¹³⁾ | Intranasal corticosteroids | No | 1,943 (four studies) | Higher doses of intranasal corticosteroids (mometasone furoate 400 mcg versus 200 mcg) had a stronger effect on improvement or complete relief of symptoms | ARS confirmed by radiological evidence or by nasal endoscopy | Ia |
| 2. Monotherapy | | | | | | |
| Keith 2012 ⁽¹³⁶⁷⁾ | Fluticasone furoate | No | 737 | Significant effect on total symptoms score, nasal congestion/stuffiness, and postnasal drip | Not done | Ib |
| Williamson 2007 ⁽¹¹²⁾ | Budesonide | No | 240 | Neither an antibiotic (amoxicillin) nor a topical steroid alone or in combination was effective as a treatment for acute sinusitis in the primary care setting | Not done | Ib |
| Bachert 2007 ⁽¹¹¹⁾ | Mometasone furoate | No | 340 | Significant improvement in mean total symptom score and in all SNOT-20 items compared with placebo | Not done | Ib |
| Meltzer 2005 ⁽¹¹⁸⁾ | Mometasone furoate | No | 981 | Significant effect on total symptoms sinus headache, significantly superior to placebo and amoxicillin | Not done | Ib |
| 3. Adjunct therapy with antibiotics | | | | | | |
| Nayak 2002 ⁽¹⁰⁴⁾ | Mometasone furoate | Amox/clav. | 967 | Total symptom score (TSS) was improved (nasal congestion, facial pain, rhinorrhoea and postnasal drip) | No statistical difference in CT outcome | Ib |
| Dolor 2001 ⁽¹⁰³⁾ | Fluticasone propionate | Cefuroxime axetil | 95 | Significant effect, effect measured as clinical success depending on patients self-judgment of symptomatic improvement | Not done | Ib |
| Meltzer 2000 ⁽¹⁰⁵⁾ | Mometasone furoate | Amox/clav | 407 | Significant effect in congestion, facial Pain, headache and rhinorrhoea. No significant effect in postnasal drip | No statistical difference in CT outcome | Ib |
| Barlan 1997 ⁽¹⁰⁷⁾ | Budesonide | Amox/clav | 89 (children) | Improvement in cough and nasal secretion seen at the end of the second week of treatment in the BUD group | Not done | Ib |
| Meltzer 1993 ⁽¹¹⁶⁾ | Flunisolide | Amox/clav | 180 | Significant effect: overall score for global assessment of efficacy was greater in the group with flunisolide | No effect on x-ray | Ib |
| Qvamberg 1992 ⁽¹⁰⁸⁾ | Budesonide | Erythromycin | 20 | Significant effect on nasal symptoms, facial pain and sensitivity; final clinical outcome did not differ | Mucosal thickening =no effect | Ib |

CT: Computed Tomography.

Terapia aggiuntiva: corticosteroidi orali

Il risultato di una recente analisi Cochrane suggerisce che i corticosteroidi orali, come terapia aggiuntiva agli antibiotici orali, sono efficaci per un sollievo di breve durata dai sintomi nell'ARS. Gehanno e al. (162) hanno saggiato 8 mg di metilprednisolone somministrato tre volte al giorno per 5 giorni in aggiunta a 10 giorni di trattamento con amoxicillina-acido clavulanico in pazienti con ARS in uno studio placebo controllato. Non veniva notata nessuna differenza in termini di outcome terapeutico a 14 giorni fra i gruppi; tuttavia al giorno 4 si rilevava una significativa riduzione della cefalea e del dolore facciale nel gruppo corticosteroidico. Klossek e al. (163) hanno valutato in uno studio multicentrico, a doppio-cieco e randomizzato in gruppi paralleli, l'efficacia e la tolleranza al prednisone somministrato tre volte al giorno in aggiunta a cefpodoxime in pazienti adulti con ARS (certificata mediante esame colturale) con dolore severo. La valutazione eseguita durante i primi tre giorni di trattamento mostrava una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo prednisone per quanto riguarda dolore, ostruzione nasale e consumo di paracetamolo. Non c'era differenza fra i due gruppi dopo la fine del trattamento antibiotico. La tolleranza misurata durante tutto lo studio era paragonabile fra i due gruppi. Il dolore era significativamente ridotto durante il trattamento con prednisone ma dopo 10 giorni di antibiotici non c'era più differenza fra i due gruppi. L'impiego a lungo termine dei corticosteroidi sistemici espone ai ben conosciuti effetti collaterali di questa classe di farmaci. Dal momento che l'evidenza sull'uso dei corticosteroidi in pazienti con ARS è scarsa, dovrebbero essere avviati trials clinici di alta qualità, finalizzati alla valutazione dell'efficacia degli steroidi sistemici sia come monoterapia che come terapia aggiuntiva, in modo tale da fornire risposte più definitive sul loro uso. Questi studi dovrebbero riportare sia gli effetti di una terapia a breve termine (< 2 settimane) che di una a lungo termine (> 2 settimane) così come informazioni sulle percentuali di recidiva e sugli effetti avversi (164).

Trattamento profilattico degli episodi ricorrenti

Esiste un'esigua evidenza a riguardo di un effetto profilattico dei corticosteroidi nasali nella prevenzione della ricorrenza degli episodi di ARS (165).

Altri trattamenti

- 1. Antiistaminici orali:** sono frequentemente prescritti soprattutto per le forme lievi di ARS (166). Possono essere marginalmente più efficaci nel ridurre rinorrea e starnutazioni a due giorni nella rinosinusite virale (VRS) (167). Non c'è alcuna indicazione per il loro impiego (sia orale che topico) nel trattamento dell'ARS post-virale, eccetto che per una rinite allergica co-esistente.
- 2. Decongestionanti nasali:** sono comunemente impiegati nel trattamento dell'ARS per ridurre la congestione nasale nella speranza di migliorare la ventilazione e il drenaggio dei seni, oltre a fornire un sollievo sintomatologico. Studi sperimentali sull'effetto dei decongestionanti topici mediante TC e RMN (168) sulla pervietà degli ostii e del COM, hanno confermato un notevole effetto di riduzione della congestione dei turbinati medi e inferiori nonché della mucosa infundibolare ma nessun effetto su quella dei seni etmoidale e mascellare. Studi sperimentali suggeriscono un benefico effetto antinfiammatorio della xilometazolina e dell'ossimetazolina diminuendo l'attività dell'ossido nitrico sintetasi (169) e la loro azione antiossidante (170). Una singola dose di decongestionante (norefedrina orale, ossimetazolina topica, pseudoefedrina orale, xilometazolina topica) può essere marginalmente più efficace del placebo nel ridurre la congestione da 3 a 10 ore in pazienti con VRS (167). Il trattamento decongestionante non si è dimostrato superiore a quello con soluzioni saline quando associato a terapia con antibiotici ed antistaminici in uno studio randomizzato, a doppio cieco, placebo-controllato sulla

rinosinusite acuta pediatrica (171). In una review Cochrane è stata valutata la validità dell'associazione antiistaminici-decongestionanti-analgesici nel diminuire la durata e alleviare i sintomi del raffreddore comune negli adulti e nei bambini. Gli autori hanno concluso che l'evidenza attuale suggerisce che la combinazione di questi farmaci apporta qualche beneficio generale negli adulti e negli adolescenti, mentre non si è riscontrata alcuna efficacia nei bambini (172). Essi raccomandano di pesare adeguatamente i benefici rispetto al rischio di effetti avversi.

3. **Irrigazioni nasali o antrali:** i lavaggi o le irrigazioni nasali con soluzioni saline isotoniche o ipertoniche sono salutari in termini di sollievo dalla sintomatologia. Secondo alcuni autori statunitensi la soluzione ipertonica è da preferire all'isotonica nel trattamento della rinosinusite; ciò si basa principalmente su una relazione indicante che il lavaggio con ipertonica migliora in maniera significativa la clearance muco-ciliare misurata mediante test alla saccarina in volontari sani (64). L'irrigazione antrale non offre un importante beneficio quando aggiunta ad un'antibioticoterapia standard di 10 giorni nell'ARS (173). E' stata effettuata una review sistematica della letteratura per stabilire se la doccia nasale sia efficace nel trattamento dell'ARS e nella prevenzione delle infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori. I risultati hanno mostrato che la doccia nasale con soluzione salina ha un effetto limitato negli adulti mentre è estremamente efficace nei bambini in aggiunta, comunque, alla terapia convenzionale e può prevenire la ricorrenza delle infezioni (174).
4. **Aria riscaldata e umidificata:** è stata a lungo usata dai soggetti con raffreddore comune. Il principio teorico è che il vapore può aiutare la mucosa congesta a drenare meglio e il calore può distruggere i virus alla stregua di ciò che accade in vitro. L'inalazione di vapore non ha evidenziato alcun beneficio nel trattamento del raffreddore comune, motivo per cui non è raccomandata per la terapia routinaria (175).
5. **Misure e/o provvedimenti per interrompere o ridurre la diffusione dei virus respiratori:** studi randomizzati suggeriscono che la diffusione dei virus respiratori può essere prevenuta da misure igieniche quali il lavaggio delle mani soprattutto fra i bambini più grandi. L'effetto sinergico derivante dall'aggiunta di virucidi o antisettici al normale lavaggio delle mani rimane dubbio. Studi caso-controllo indicano che la promozione di ostacoli alla trasmissione, l'isolamento e le misure igienico-sanitarie sono efficaci nel contrastare l'epidemie dei virus respiratori.
6. **Ipratropio Bromuro:** per i soggetti con raffreddore comune l'evidenza corrente (che ha comunque alcune limitazioni) suggerisce che l'ipratropio bromuro sia probabilmente efficace nel migliorare la rinorrea. Non ha, invece, effetto sulla congestione nasale ed il suo uso è associato a più effetti collaterali rispetto al placebo, sebbene questi appaiano essere ben tollerati e autolimitanti (176).
7. **Probiotici:** è stata redatta una review Cochrane per valutare l'efficacia e la sicurezza dei probiotici nella prevenzione delle infezioni acute delle vie aeree superiori. Gli studi hanno rivelato che i probiotici sono migliori del placebo nel ridurre il numero di soggetti affetti, il rapporto percentuale di episodi infettivi acuti e il consumo di antibiotici (177).
8. **Vaccinazione:** non ha un effetto diretto nel trattamento dell'ARS. Tuttavia la campagna vaccinale dell'infanzia ha sensibilmente modificato la frequenza e la batteriologia dell'otite media acuta (OMA) e della rinosinusite batterica acuta (178). In uno studio è stato evidenziato un significativo cambiamento fra i patogeni della sinusite mascellare acuta nei bambini nei 5 anni successivi all'introduzione del vaccino anti-pneumococcico (PCV-7) in confronto ai precedenti 5 anni. Mentre la percentuale di *S. Pneumoniae* si è ridotta del 18%, quella dell'*H. Influenzae* è aumentata dell'8% (179).
9. **FANS:** gli autori raccomandano l'uso di FANS per alleviare il malessere o il dolore causati dal raffreddore comune (180).

- 10. Zinco:** una review Cochrane sullo zinco e il raffreddore comune ha incluso 15 studi randomizzati controllati a doppio cieco. Si è concluso che lo zinco abbrevierebbe la durata degli episodi di raffreddore comune e potrebbe essere anche usato a scopo profilattico in modo tale che sarebbe ridotto il rischio di sviluppare un episodio di raffreddore. Tuttavia è troppo precoce fornire delle raccomandazioni generali per il suo impiego dal momento che non si dispone di conoscenze sufficienti sulla sua dose ottimale, sulla formulazione e sulla durata del trattamento (181,182).
- 11. Vitamina C:** il ruolo della vitamina C (acido ascorbico) nella prevenzione e nel trattamento del raffreddore comune è stato oggetto di controversie per molti anni;ciònonostante è ampiamente venduta e usata sia come agente profilattico che terapeutico. Da uno studio Cochrane emerge che l'integrazione a scopo profilattico della vitamina C non determina una riduzione dell'incidenza dei raffreddori nella popolazione normale; sicchè il suo impiego non è razionalmente giustificato. Il suo uso potrebbe essere comprensibile in persone esposte per brevi periodi a esercizio fisico severo o ad ambienti freddi (183).
- 12. Mucolitici:** sono impiegati in aggiunta agli antibiotici e/o ai decongestionanti nel trattamento dell'ARS per ridurre la viscosità delle secrezioni naso-sinusalì. Sebbene il loro effetto sia stato ampiamente dimostrato e vengano raccomandati come adiuvanti nel trattamento dell'ARS, il beneficio apportato non è chiaro a causa della mancanza di standardizzazione nella proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche di questa classe di farmaci oltre che di studi che ne dimostrino la reale efficacia.
- 13. Prodotti erboristici:** al momento, sono stati effettuati solo pochi studi randomizzati a doppio-cieco placebo controllati per stabilire l'efficacia di alcuni di questi composti nel trattamento dell'ARS (tabella 3.4.7).

Table 3.4.7. Treatment with herbal compounds or homeopathic in ARS (DBPC studies).

| Author, year, ref. | Drug | Dose / Duration | Number of patients | Effects | | Side effects % | Level of evidence |
|----------------------------------|--|---|--------------------|--|---|--|-------------------|
| | | | | Outcomes | Data | | |
| Pfaar, 2012 ⁽¹³²⁾ | Cyclamen europeum | Spray once daily for 15 days (adjunct to Amoxicillin 500mg/8h, 8 days) | 48 | Change in mean total ARS symptom scores on Day 7 | 3.2±2.3 (better improve pain and endoscopic findings on Days 7 and 15 as compared to placebo) | Nasal burning and mild epistaxis | Ib |
| | | Placebo (adjunct to Amoxicillin 500mg/8h, 8 days) | 51 | | 2.7 ±2.2 | | |
| Bachert 2009 ⁽¹³⁷⁾ | EPs 7630, from Pelargonium sidoides | 60 drops, 3 daily, for 22 days | 51 | Mean changes in sinusitis severity score after 7 days | 5.5 | Well tolerated | Ib |
| | Placebo | matching placebo | 52 | | 2.5 | | |
| Tesche 2008 ⁽¹³¹⁾ | Cineole | 2 capsules (200 mg), 3 daily, for 7 days | 75 | Reduction of symptom-sum-score before and after 4 and 7 days of treatment | Day 4: 6.7±3.4 Day 7: 11±3.0 | Well tolerated | Ib |
| | Placebo (Alternative herbal preparation with five different components) | Alternative herbal preparation | 75 | | Day 4: 3.6±2.8 Day 7: 8.0±3.0 | | |
| Zabolotny 2007 ⁽¹³⁴⁾ | Sinfrontal | 22 days | 57 | (a) Reduction of sinusitis severity score at Day 7 (b) Complete remission at Day 21 | (a): 5.8±2.3 (b): 68.4% | Well tolerated in both groups | Ib |
| | Placebo (saline inhalation, paracetamol and over-the-counter medications, but not antibiotics, were allowed) | 22 days | 56 | | (a): 2.6±1.8 (b): 8.9% | | |
| Friese 2007 ⁽¹³⁵⁾ | Homeopathic | 7 days | 72 | Reduction of sinusitis sum score at Day 7 | 6.2 | Well tolerated in both groups | Ib |
| | Placebo | 7 days | 72 | | 0.7 | | |
| Kehrl 2004 ⁽¹³³⁾ | Cineole | 2 capsules (200 mg), 3 daily, for 7 days | 76 | Reduction of sinusitis sum score at Day 7 | 12.6 | Mild, heart-burn and exanthema | Ib |
| | Placebo | matching placebo | 76 | | 6.4 | | |
| Gabrielian 2002 ⁽¹³⁷⁾ | Andrographis paniculata fixed combination Kan Jang | Andrographis paniculata extract 85 mg and Kan Jang (10 mg/tab) 4 tab, 3 daily, for 5 days | 95 | Reduction in individual mean symptom score | 0.55 | Well tolerated | Ib |
| | Placebo | matching placebo | 90 | | 0.20 | | |
| Federspil 1997 ⁽¹³²⁾ | Myrtol standardized | 4 capsule of 300 mg daily, for 6±2 days | 109 | Difference in symptoms score (the corresponding value) before and after treatment | 10.5 | Similar distribution of undesired events in all 3 study groups | Ib |
| | Essential oil (unregistered) | 4 capsule of 300 mg daily, for 6±2 days | 110 | | 10.9 | | |
| | Placebo | matching placebo | 111 | | 9.2 | | |

Ancora più studi e meta-analisi sono necessari per comprendere le proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche dei principi attivi derivanti dalle erbe e la loro azione nel trattamento dell'ARS. Tutte queste informazioni sono indispensabili per permetterci di elaborare delle raccomandazioni basate sull'evidenza; al momento, infatti, siamo incapaci di accettare o rifiutare erbe medicinali nel trattamento dell'ARS. E' emerso che P. Sidoides può essere efficace nell'alleviare i

sintomi di ARS e il raffreddore comune negli adulti anche se esistono numerosi dubbi (184). Il myrtol è stato raccomandato per il trattamento dell'ARS e della CRS dalle linee guida della German Society of Oto Rhino Laryngology (185). Le erbe medicinali cinesi possono abbreviare la fase sintomatica in pazienti con raffreddore comune. Tuttavia, a causa della mancanza di studi di alta qualità, gli autori non sono in grado di raccomandare alcun tipo di preparazione erboristica cinese per il raffreddore comune (186).

14. *Echinacea*: sono stati effettuati 10 studi randomizzati controllati sull'efficacia dell'Echinacea in 5 dei quali è stato riscontrato che riduceva significativamente tutti gli score sintomatologici rispetto al placebo mentre in altri 5 non veniva rilevata nessuna differenza fra i due gruppi. La debolezza dei metodi di studio e le differenze negli interventi rendono difficile trarre delle conclusioni definitive e chiare circa la sua efficacia (167).

15. *Altri studi senza evidenza scientifica*: non c'è evidenza derivante da studi randomizzati controllati o a doppio-cieco placebo controllati per altri trattamenti quali antimicotici, lisati batterici, capsaicina, furosemide, inibitori di pompa protonica, maggiore assunzione di liquidi (187) e antileucotrienici nell'ARS.

4.7.2 *Trattamento dell'ARS nei bambini*

1. *Antibiotici*: sono i farmaci più frequentemente usati nel trattamento della rinosinusite acuta (tabella 3.6.1). Basandosi sull'evidenza, sembrerebbe ragionevole raccomandare soltanto un trattamento sintomatico per gli episodi non complicati di ARS nei bambini. L'antibioticoterapia dovrebbe essere riservata ai bambini con complicazioni o patologie concomitanti che potrebbero essere esacerbate dall'ARS (asma, bronchite cronica). Considerando le opzioni antibiotiche un'ARS non complicata, in un bambino che non ha effettuato numerosi precedenti cicli antibiotici, può ancora essere trattata con amoxicillina (40 mg/kg/die o 80 mg/kg/die). Altre scelte razionali e sicure sono rappresentate dall'amoxicillina-acido clavulanico e dalle cefalosporine che forniscono una buona copertura nei confronti dei patogeni tipici, soprattutto quelli produttori di β -lattamasi (147). Nel sospetto di un'ipersensibilità verso qualcuno degli antibiotici pocanzi citati, le alternative comprendono trimetoprim/sulfametossazolo, azitromicina o claritromicina. La clindamicina è utile se si sospetta un'infezione da anaerobi ma non fornisce copertura contro i gram negativi. L'antibioticoterapia sembra accelerare la risoluzione dell'ARS; ma se da un lato è positiva l'accelerazione al miglioramento della sintomatologia offerta dagli antibiotici, dall'altro va considerato il pericolo di un'aumento del rischio di resistenze batteriche che rimane indeterminato.

Table 3.6.1. Antibiotics for Acute Rhinosinusitis (ARS) in children.

| Author, study, ref. | Intervention / disease | Outcome | Time to effect | Level of evidence |
|------------------------------------|---|---|--|-------------------|
| Wald 2009 ⁽³⁵¹⁾ | Amox/clav vs. Placebo in ABRS | Significantly higher cure rate on antibiotic (50%) vs. placebo (14%) (p=0.01). | Faster resolution (NS) with antibiotics (2.26 days) vs. placebo (2.6 days) | Ib |
| Falagas 2008 ⁽³⁴⁵⁾ | Antibiotics vs. Placebo Metanalysis in ABRS | Significant, but modestly, higher cure rate (improvement) with antibiotics within 7-15 days | Faster resolution with antibiotics compared to placebo | Ia |
| Poachanukoon 2008 ⁽⁴⁸¹⁾ | Cefditoren vs. Amox/clav in ARS | Comparable rates of improvement for Cefditoren (78.8%) and Amox/clav (84.7%) | Time to improvement was 3 days in both groups | Ib |

NS, non-significant

ABRS, acute bacterial rhinosinusitis

2. **Steroidi intranasali:** in uno studio pediatrico, 89 bambini con ARS ricevevano amoxicillina-acido clavulanico e venivano randomizzati per ricevere sia budesonide che placebo sottoforma di spray nasale per tre settimane (59). Nel gruppo degli steroidi intranasali, alla fine della seconda settimana, si evidenziavano miglioramenti significativi negli scores di tosse e scolo nasale rispetto al gruppo placebo suggerendo il beneficio derivante dall'aggiunta di steroidi topici agli antibiotici nel trattamento dell'ARS. Parecchi studi con popolazioni miste di adulti e bambini (solitamente 12-14 anni o più grandi) hanno dimostrato benefici analoghi derivanti dall'impiego di steroidi topici con antibiotici nel trattamento dell'ARS (62,158). Esiste, pertanto, una ragionevole evidenza a supporto dell'associazione dei corticosteroidi intranasali agli antibiotici nella terapia dell'ARS. C'è anche qualche evidenza che un'alta dose di steroidi intranasali nei bambini più grandi possa essere efficace come monoterapia per l'ARS. Comunque, la generalizzazione ai bambini più piccoli non è giustificata in assenza di ulteriori studi.
3. **Terapia ausiliaria:** le terapie adiuvanti (decongestionanti orali o intranasali, antiistaminici e irrigazioni nasali) non si sono dimostrate utili nei bambini con ARS diagnosticata clinicamente (188). Non c'è davvero nessuna buona evidenza che ne suggerisca l'impiego nel trattamento della rinosinusite in età pediatrica (tabella 3.6.2).

Table 3.6.2. Ancillary therapy for Acute Rhinosinusitis (ARS) in children.

| author | Intervention / disease | Outcome | Age Group | Level of evidence |
|------------------------------|---|---|--|-------------------|
| Shaikh 2010 ⁽³²⁸⁾ | Decongestants, antihistamines, and nasal irrigation Systematic review in ARS | No well conducted studies to address these treatments | Children (<18 yrs.) | 1a (-) |
| Unuvar 2010 ⁽³³⁵⁾ | Erdosteine vs. placebo | No significant difference between the groups | Children (8.5±3.2 yrs.) | 1b (-) |
| Barlan 1997 ⁽³⁰⁷⁾ | Amox/clav with Budesonide or Placebo | Significant improvements in cough and nasal discharge at the end of the second week in the steroid group (p<0.05) | Children (Budesonide: 7.3±3.4 yrs.; Amox/clav: 6.6±2.9 yrs.) | 1b |

(-), evidence of negative studies

4.7.3 Trattamento della CRSsNP

Trattamento della CRSsNP con corticosteroidi

Introduzione: l'introduzione dei glucorticoidi topici ha migliorato il trattamento delle patologie flogistiche delle alte (rinite, poliposi nasale) e basse (asma) vie aeree. L'efficacia clinica può dipendere in parte dalla loro capacità di ridurre l'infiltrazione eosinofila delle vie aeree prevenendo la loro attivazione. Sia i glucorticosteroidi topici che sistemici possono influenzare la funzione eosinofila o direttamente riducendo la loro attivazione e vitalità (189, 190-192) o indirettamente riducendo la secrezione di citochine chemotattiche dalla musosa nasale e dalle cellule epiteliali dei polipi (193-196). Ricordiamo che l'azione biologica dei glucorticoidi è mediata dall'attivazione di recettori intracellulari specifici (197,198). L'abilità di questi farmaci nel raggiungere l'appropriata regione anatomica dei seni paranasali è stata oggetto di moltissime ricerche nel corso degli ultimi anni. A differenza della distribuzione sistemica, l'efficacia della terapia topica si basa su parecchi fattori. La tecnica di diffusione, lo stato chirurgico delle cavità sinusali, il device e la dinamica dei fluidi (volume, pressione, posizione) hanno un impatto significativo sulla distribuzione delle terapie topiche sulla mucosa sinusale. La diffusione della soluzione topica su seni non operati è limitata (199) e nel trattamento della CRS (con l'edema della mucosa) è probabilmente solo nell'ordine del 2% del volume di irrigazione totale (200). Anche la nebulizzazione è inefficace con una penetrazione sinusale < 3% (201). La chirurgia endoscopica sinusale (ESS) migliora la diffusione delle medicazioni topiche alla mucosa naso-sinusale (202,203) anche se esistono solo recenti evidenze a supporto di ciò (199,204). I seni frontale e sfenoidale sono essenzialmente inaccessibili prima della chirurgia ed è richiesto un diametro ostiale di ≥ 4 mm per avviare la penetrazione nel seno mascellare (199). Pre-chirurgicamente, la distribuzione ai seni è estremamente limitata a prescindere dal device (199,200,204) e gli spray sono i meno efficaci di tutti (199). Post-chirurgicamente, la distribuzione è superiore con devices ad alto volume di pressione positiva (199,200,204). Esistono pochi dati sul preciso volume richiesto al fine di consentire una completa distribuzione. Alti volumi sembrano penetrare sia nel seno frontale che mascellare con una buona copertura a partire da circa 100 ml (205). I seni

frontale e sfenoidale non sono ben accessibili agli sprays pressurizzati quando confrontati con devices ad alto volume quali squeeze bottles o neti pots (199). Secondo quanto emerge dalle ricerche in corso l'irrigazione ad alto volume e pressione positiva è probabilmente la migliore forma di distribuzione. Dell'effetto antinfiammatorio dei corticosteroidi, teoricamente, è prevedibile possano beneficiare tutte le forme di rinosinusite.

Corticosteroidi topici (INCSs) nella CRSsNP

L'impiego dei corticosteroidi topici intranasali nel trattamento della CRS è stato ampiamente discusso per molti anni. Nella tabella 6.1.2 è riportata una sintesi dei risultati di numerosi studi randomizzati controllati, la maggior parte dei quali mostra dei benefici sintomatologici.

Table 6.1.2. Summary of outcomes from included studies of INCS on CRSsNP (studies with positive symptom outcomes are shaded. No study had placebo favoured over INCS).

| Study | Type of steroid | Steroid dose | Delivery method of steroid | Comparison | Patients report outcome measures (PROM) (scoring system and scale) | Summary PROM results | Endoscopic outcomes (scoring system and scale) | Summary endoscopic results |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|--|---|---|---|
| Hansen 2010 ⁽¹⁶²³⁾ | fluticasone propionate | 400 mcg bid | with Optinose device | placebo | symptom scores (3 symptoms; 0-3) total symptom VAS RSOM-3 | favour steroid over placebo for combined symptom-score and nasal RSOM subscale | endoscopy scores (Lund-Kennedy;0-2) | favours steroid |
| Jorissen 2009 ⁽¹⁶⁷⁶⁾ | mometasone furoate | 200 mcg bid | spray | placebo | symptom VAS (5 symptoms) | no difference (p=0.09) | 1.endoscopic score (8 variables;0-2) 2.post-hoc combination endoscopic score (3 variables;0-2) | 1.no difference (p=0.34) 2.favour steroid (p=0.02) |
| Furukido 2005 ⁽¹⁶²⁹⁾ | betamethasone | 2ml solution (0.4 mg/ml) weekly | through YAMIK nasal catheter | placebo | symptom scores (4 symptoms;0-3) | comparison not reported | nil | nil |
| Dijkstra 2004 ⁽¹⁶⁶⁸⁾ | fluticasone propionate | Arm1. 400µg bid Arm2.800µg bid | spray | placebo | symptom VAS (6 symptoms) | not reported at the endpoint | polyp recurrence | no difference (p-value not shown) |
| Lund 2004 ⁽¹⁶⁷³⁾ | budesonide | 128 mcg bid | spray | placebo | 1. symptom scores (4 symptoms;0-3) 2. overall efficacy (0-4) 3. disease-specific quality of life (chronic sinusitis survey) 4. general health quality of life (SF-36) | 1. favours steroid over placebo for all symptoms except facial pain and evening sense of smell 2. favour steroid (p=0.015) 3. no difference 4. favor steroid (p-value not shown) | nil | nil |
| Giger 2003 ⁽¹⁶⁷⁸⁾ | beclomethasone dipropionate | 200 mcg bid | spray | beclomethasone dipropionate 400mcg od | symptom scores (8 symptoms;0-3) | no difference between 2 regimes (p-value not shown) | nil | nil |

Corticosteroidi sistemici nella CRSsNP

Esistono scarsi dati che dimostrano l'efficacia dei corticosteroidi orali nella CRSsNP. Nel 2011 Lai et al (206) hanno redatto una review sistematica di 27 pubblicazioni sull'uso dei corticosteroidi sistemici. In tutti questi studi gli steroidi sistemici venivano impiegati in associazione ad antibiotici e INCS. In tre dei citati studi veniva riscontrato un miglioramento degli outcomes sia soggettivi che obiettivi (207-209).

Raccomandazioni "evidence based"

Vi è una buona evidenza sul fatto che i corticosteroidi intranasali (INCS) apportino dei benefici ai soggetti con CRSsNP. Tuttavia non tutti gli autori hanno dimostrato ciò. Lo stato chirurgico dei seni trattati sembra avere una significativa influenza sulla risposta al farmaco. Il device di diffusione può essere importante ma non si dispone di sufficienti studi per concludere che quelle tecniche che distribuiscono più efficacemente il corticosteroide siano probabilmente anche le più vantaggiose.

Trattamento della CRSsNP con antibiotici

Short-term treatment

In questa review per short-term treatment s'intende un trattamento di durata inferiore a quattro settimane. Sebbene non siano disponibili studi placebo controllati a riguardo, sono stati identificati tre studi randomizzati (due a doppio-cieco ed uno in corso) in cui si confronta l'effetto di due diversi antibiotici e dai quali non emergerebbe alcuna differenza in termini di outcome a breve termine. La terapia "short-term" nella CRSsNP è probabilmente rilevante solo nelle esacerbazioni con coltura positiva.

Long-term treatment

Introduzione: c'è stato un crescente interesse nell'utilizzo dei macrolidi nelle patologie infiammatorie delle vie aeree a partire dalla pubblicazione di un trattamento a lungo termine e basso dosaggio con eritromicina nella panbronchiolite diffusa (DPB). Questo trattamento modificava la percentuale di sopravvivenza a dieci anni dal 25% al 90% e contemporaneamente risolveva la CRS (210,211). E' interessante notare che l'effetto è stato apprezzato a basse dosi quando il farmaco è usato per trattare l'infezione, con un inizio d'azione piuttosto lento e in assenza dei comuni patogeni o in presenza di patogeni non sensibili. Inoltre, dalla letteratura, è evidente come gli pneumologi abbiano avuto molto più successo della comunità otorinolaringoiatrica nell'avviare studi randomizzati controllati e nel raccogliere numerose evidenze sugli effetti dei macrolidi nelle malattie delle vie aeree inferiori (212-214, 215-217).

Discussione: in questa review per long-term treatment s'intende un trattamento di durata superiore alle 4 settimane. Sebbene l'antibioticoterapia sia uno dei cardini del trattamento della CRS, il numero di studi placebo controllati è limitato a due. Ci sono una serie di studi in corso che impiegano macrolidi a vario dosaggio, più spesso metà della dose giornaliera rispetto al trattamento di infezioni acute. Tutti gli studi mostrano una percentuale di risposta (riduzione dei sintomi) variabile dal 60% al 80%. Più studi mostrano anche una riduzione dei markers infiammatori ed alcuni un aumento della frequenza del battito ciliare indicando una minore viscosità delle secrezioni (218-223). Uno studio ha confrontato la il trattamento chirurgico con 12 settimane di eritromicina. Entrambe le modalità di migliorano i sintomi in maniera significativa, eccetto per il volume nasale che risultava migliore nel gruppo chirurgico. Una recente review del giugno del 2011 redatta da Cochrane e intitolata " Systemic antibiotics for chronic rhinosinusitis without nasal polyps" (224) ha identificato soltanto uno studio prospettico randomizzato controllato (Wallwork et al., 130). Recentemente e non incluso nella review Cochrane, è stato pubblicato un altro

studio randomizzato controllato (Videler et al., 205). Questi due studi rappresentano gli unici studi randomizzati placebo controllati disponibili per la CRS (tabella 6.2.2); entrambi hanno investigato l'effetto di un macrolide sui segni, sintomi e qualità di vita nei pazienti affetti da rinosinusite cronica.

Table 6.2.2. Placebo controlled RCTs in long-term treatment with antibiotics in chronic rhinosinusitis without polyps⁽¹⁷¹⁴⁾ and in a mixed population CRS⁽¹⁷²⁰⁾.

| Study | Drug | N= | Time/dose | Effect symptoms | Level of evidence |
|---------------------------------|---------------------------------|----|-----------------------|--|-------------------|
| Wallwork 2006 ⁽¹⁷¹⁸⁾ | Roxithromycin | 64 | 12 weeks/150 mg daily | Significant effect on SNOT-20 score, nasal endoscopy, saccharine transit time, and IL-8 levels. CRSsNP population. Improved or cured in treatment group was 67% vs 22% in placebo group. In a subgroup with normal IgE levels 93% were improved or cured in the treatment group. | 1b |
| Videler 2011 ⁽¹⁷⁰⁴⁾ | Azithromycin placebo controlled | 60 | 12 weeks/500 mg week | No significant effect. Response rate was 44% in treatment group vs 22% in placebo group. | 1b (-) |

Nello studio di Wallwork veniva notato che una sottopopolazione di pazienti con livelli normali di IgE presentava una percentuale di risposta più alta al trattamento antibiotico rispetto ai pazienti con IgE elevate, fra i quali venivano riscontrati molti più non-responders. La discrepanza fra i due studi mette in evidenza la necessità di adattare il giusto paziente al giusto trattamento. Quando si prende in considerazione un trattamento a lungo termine con macrolidi, un dosaggio delle IgE sieriche è utile per cercare di identificare i probabili responders. Un'analisi retrospettiva ha confrontato una popolazione mista con CRS (sia con che senza poliposi) trattata long-term con un macrolide, azitromicina o claritromicina o trimetoprim-sulfametossazolo. Il 53% dei pazienti aveva asma e tutti erano stati sottoposti a intervento chirurgico. La percentuale di risposta era del 78% senza differenze fra i due gruppi di trattamento. Il follow-up per 4.7 mesi mediamente dopo il termine della terapia mostrava che il miglioramento veniva mantenuto nel 68% dei soggetti. È interessante notare che i fumatori erano probabilmente meno responsivi e che c'erano più pazienti allergici nel gruppo dei responders (226).

Conclusioni: nella CRSsNP c'è qualche evidenza favorevole all'uso di macrolidi a basse dosi e a lungo termine per 12 settimane. Per ora, l'antibioticoterapia "long-term" dovrebbe essere riservata a pazienti in cui i corticosteroidi topici e i lavaggi nasali con soluzioni saline non hanno prodotto un'accettabile riduzione dei sintomi. I dati suggeriscono che i soggetti con alti livelli di IgE sieriche sono verosimilmente meno responsivi al trattamento con macrolidi a differenza di quelli con livelli normali (227). La futura fenotipizzazione può anche includere una PCR per Chlamydia e Mycoplasma sebbene ciò non sia stato esplorato nella CRS. Altre scelte, quali un trattamento a lungo termine con doxiaciclina o trimetoprim-sulfametossazolo, potrebbero rivelarsi alternative promettenti e giustificerebbero ulteriori studi.

Trattamento con antibiotici topici nella CRSsNP

Ci sono tre studi placebo-controllati con antibiotici topici e una serie di studi in corso (molti dei quali mostrano un beneficio in termini di segni e sintomi variabile dal 40% al 80%) (228,229,230). Nessuno dei tre studi (tabella 6.2.3) ha mostrato un effetto terapeutico aggiuntivo rispetto a quelli in cui s'impiega la sola soluzione salina.

Table 6.2.3. Placebo controlled RCTs in topical treatment with antibiotics in chronic rhinosinusitis without polyps

| Study | Drug | N | Time/dose | Effect symptoms | Level of evidence |
|--------------------------------------|--|----|--|--|------------------------------------|
| Sykes 1986 ⁽¹⁶⁷⁸⁾ | Dexamethasone (D) neomycine (N) tramazoline (T) vs DT vs propellant alone | 50 | 4x daily for 2 weeks | NDT 14/20 improved DT 12/20 improved Placebo 2/20 improved | 1b (no effect of added antibiotic) |
| Desrosiers 2001 ⁽¹⁷²⁶⁾ | Tobramycin double blind placebo controlled | 20 | 80 mg x3 daily/4 weeks | Significant improvement in both groups in symptoms QoL and endoscopy | 1b (no effect of antibiotic) |
| Videler 2008 ⁽¹⁷²⁷⁾ | Bacitracin/colimycin topical spray with systemic levofloxacin double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over | 14 | bacitracin/colimycin (830/640 µg/ml) x 2 daily / 8 weeks | Improvement in both groups, no significant difference in symptom score and SF-36 | 1b (no effect of antibiotic) |

Conclusioni: l'antibioticoterapia topica non può essere raccomandata nel trattamento della CRS.

Altri trattamenti medici nella CRSsNP

Non sono stati identificati studi randomizzati controllati per il trattamento della CRSsNP negli adulti con antiistaminici, mucolitici ed espettoranti, rimedi omeopatici, inibitori di pompa protonica, surfactanti incluso Johnson's baby shampoo o decongestionanti nasali. Tutte queste modalità di trattamento non sono raccomandate. Nessun beneficio è stato riscontrato, in studi randomizzati controllati o reviews sistematiche, per antimicotici, fitoterapici o probiotici, i quali non sono raccomandati per il trattamento della CRSsNP negli adulti. Basandosi sul risultato di uno studio randomizzato controllato, il trattamento con lisati batterici può essere considerato adiuvante al trattamento standard (231). Una review Cochrane e due studi randomizzati controllati segnalano un effetto benefico delle docce e irrigazioni nasali con soluzioni saline isotoniche o ipertoniche nella CRSsNP.

4.7.4 Trattamento della CRSwNP

Corticosteroidi topici (INCSs) nella CRSwNP

Considerando il cospicuo numero di studi presenti in letteratura, in questo sommario, si farà riferimento soltanto a studi randomizzati controllati (RCTs). L'impiego dei corticosteroidi topici per la CRSwNP prevede un range di differenti regimi terapeutici i quali sono stati attentamente descritti e riportati nella tabella 6.5.1.

Table 6.5.1. Characteristics of included studies on INCS for CRSwNP.

| Study | Study type | Participants (diagnostic criteria) | Number of participants | Age (Mean) | Type of steroid | Steroid dose | Sinus Surgery Status | Delivery method of steroid | Duration of treatment (weeks) | Comparison |
|--------------------------------------|------------|---|------------------------|------------|--|---|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Chur 2010 ⁽¹⁸²²⁾ | RCT | CRSwNP (NS) | 127 | NS | mometasone furoate | 100 mcg (ages 6-11y) 200 mcg (ages 12-17y) arm1. od arm2. bid | without sinus surgery | spray | 16 | placebo |
| Olsson 2010 ⁽¹⁷⁷²⁾ | RCT | CRSwNP (by endoscopy) | 68 | 51.6 | fluticasone propionate | 400mcg bid | with sinus surgery | nasal drop | 10 | placebo |
| Ehnage 2009 ⁽¹⁴²⁸⁾ | RCT | CRSwNP (by endoscopy) | 68 | 51.6 | fluticasone propionate | 400 mcg bid | with sinus surgery | nasal drop | 10 | placebo |
| Jankowski 2009 (1799) | RCT | CRSwNP (by endoscopy) | 242 | 51 | fluticasone propionate | 200mcg bid | without sinus surgery | spray | 4 | placebo |
| Jorissen 2009 ⁽¹⁶⁷⁴⁾ | RCT | mixed CRS (by endoscopy) | 99 | 47.4 | mometasone furoate | 200 mcg bid | with sinus surgery | spray | 24 | placebo |
| Stjarne 2009 ⁽¹⁶¹²⁾ | RCT | CRSwNP (by endoscopy) | 159 | 48.5 | mometasone furoate | 200 mcg od | with sinus surgery | spray | 24 | placebo |
| Vlckova 2009 ⁽¹⁶¹⁴⁾ | RCT | CRSwNP, small to medium size (by endoscopy) | 109 | 47.9 | Fluticasone propionate | 400mcg bid | mixed | spray | 12 | placebo |
| Stjarne 2006 ⁽¹⁶¹⁸⁾ | RCT | CRSwNP (by endoscopy) | 310 | 48.6 | mometasone furoate | arm 1. 200 mcg od arm 2. 200 mcg bid | without sinus surgery | spray | 16 | placebo |
| Stjarne 2006b ⁽¹⁶¹¹⁾ | RCT | CRSwNP (by endoscopy) | 298 | 53 | mometasone furoate | 200 mcg od | mixed | spray | 16 | placebo |
| Aukema 2005 ⁽¹¹⁶⁹⁾ | RCT | CRSwNP (by endoscopy and CT) | 54 | 44 | fluticasone propionate | 400 mcg od | mixed | nasal drop | 12 | placebo |
| Rowe-Jones 2005 ⁽¹⁸²¹⁾ | RCT | CRSwNP (by endoscopy) | 109 | 41 | fluticasone propionate | 200 mcg bid | with sinus surgery | spray | 260 | placebo |
| Small 2005 ⁽¹⁶¹⁰⁾ | RCT | CRSwNP (by endoscopy) | 354 | 47.5 | mometasone furoate | arm 1. 200 mcg od arm 2. 200 mcg bid | without sinus surgery | spray | 16 | placebo |
| Bross-Soriano 2004 ⁽¹¹⁶⁹⁾ | RCT | CRSwNP (NS) | 142 | 40.4 | Arm1.fluticasone propionate Arm2. beclomethasone dipropionate | arm1. FP 400 mcg od arm2. Becl 600 mcg od | with sinus surgery | spray (after saline lavage) | 72 | saline lavage only |
| Dijkstra 2004 ⁽¹⁶⁴⁸⁾ | RCT | mixed CRS (by endoscopy and CT) | 162 | 41 | fluticasone propionate | arm1. 400µg bid arm2.800µg bid | with sinus surgery | spray | 52 | placebo |
| Jurkiewickz 2004 ⁽¹⁶⁷³⁾ | RCT | CRSwNP (NS) | 86 | NS | fluticasone propionate | 400mcg bid | with sinus surgery | spray | 52 | no treatment |

Table 6.5.1. continued.

| Study | Study type | Participants (diagnostic criteria) | Number of participants | Age (Mean) | Type of steroid | Steroid dose | Sinus Surgery Status | Delivery method of steroid | Duration of treatment (weeks) | Comparison |
|----------------------------------|----------------|---|------------------------|------------|---|---|-----------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Passali 2003 ⁽¹⁰⁰⁷⁾ | RCT | CRSwNP, medium to large size (by endoscopy) | 73 | 37.3 | mometasone furoate | 400mcg od | with sinus surgery | spray | 52 (at least) | 1.placebo 2.intra-nasal furosemide |
| Johansson 2002 ⁽¹⁰⁰¹⁾ | RCT | CRSwNP (by endoscopy) | 98 | 56 | budesonide | 128 mcg bid | without sinus surgery | spray | 2 | placebo |
| Jankowski 2001 ⁽¹⁰⁰⁴⁾ | RCT | CRSwNP (by endoscopy) | 183 | 44 | budesonide | arm 1. 128mcg od arm2. 128mcg bid arm3. 256mcg od | without sinus surgery | spray | 8 | placebo |
| Filiaci 2000 ⁽¹⁷⁹⁴⁾ | RCT | CRSwNP (by endoscopy and MRI) | 157 | 47.9 | budesonide | arm 1. 140mcg bid arm 2. 280mcg od arm 3. 140mcg od | without sinus surgery | turbu-haler | 8 | placebo |
| Keith 2000 ⁽¹⁰⁰²⁾ | RCT | CRSwNP, small to medium size (by endoscopy) | 104 | 48 | fluticasone propionate | 400 mcg od | mixed | nasal drop | 12 | placebo |
| Pentilla 2000 ⁽¹⁰⁰⁶⁾ | RCT | CRSwNP, small to medium size (by endoscopy) | 142 | 51 | fluticasone propionate | arm 1. 400 mcg bid arm 2. 400mcg od | mixed | nasal drop | 12 | placebo |
| Holmstrom 1999 ⁽¹⁷⁹⁷⁾ | RCT | CRSwNP, small to medium size (by endoscopy) | 104 | NS | fluticasone propionate | 400 mcg od | without sinus surgery | nasal drop | 12 | placebo |
| Lund 1998 ⁽¹⁷⁹⁶⁾ | RCT | CRSwNP (by endoscopy and CT) | 29 | 49.3 | 1.fluticasone propionate 2.beclomethasone dipropionate | arm 1. FP 400 mcg bid arm 2. Becl 400 mcg bid | mixed | spray | 12 | placebo |
| Tos 1998 ⁽¹⁸¹¹⁾ | RCT | CRSwNP, medium to large size (by endoscopy) | 138 | NS | budesonide | arm 1. spray64 mcg bid arm2. turbu-haler 100 mcg per nominal dose/170 mcg per delivered dose bid | with sinus surgery | spray or turbu-haler | 6 | placebo |
| Holmberg 1997 ⁽¹⁷⁹⁸⁾ | RCT | CRSwNP (by endoscopy) | 55 | 54 | arm 1. fluticasone propionate arm 2. beclomethasone dipropionate | arm 1. FP200 mcg bid arm2. Becl 200 mcg bid | with sinus surgery | spray | 26 | placebo |
| Mastalerz 1997 ⁽¹⁸⁰⁵⁾ | RCT cross-over | mixed CRS, with aspirin sensitivity (NS) | 15 | 44.7 | fluticasone propionate | 400mcg od | without sinus surgery | spray | 4 | placebo |

Table 6.5.1. continued.

| Study | Study type | Participants (diagnostic criteria) | Number of participants | Age (Mean) | Type of steroid | Steroid dose | Sinus Surgery Status | Delivery method of steroid | Duration of treatment (weeks) | Comparison |
|------------------------|------------|---|------------------------|------------|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| El Naggar 1995 (1813) | RCT | CRSwNP (by endoscopy) | 29 | 51.5 | beclomethasone dipropionate | 100mcg bid in one nostril | with sinus surgery | spray | 6 | no treatment in the other nostril |
| Lidholdt 1995 (1604) | RCT | CRSwNP (by rhinoscopy) | 126 | 51 | budesonide | arm1. 200 mcg arm2. 400 mcg bid | without sinus surgery | turbuhaler | 4 | placebo |
| Johansen 1993 (1606) | RCT | CRSwNP, small to medium size eosinophilic polyps (by pathology) | 91 | 52 | budesonide | 200mcg bid | without sinus surgery | spray and aerosol | 12 | placebo |
| Ruhn 1990 (1809) | RCT | CRSwNP (NS) | 36 | 46.6 | budesonide | 400mcg bid | with sinus surgery | spray | 4 | placebo |
| Hartwig 1988 (1795) | RCT | CRSwNP (by endoscopy) | 73 | 54.2 | budesonide | 200 mcg bid | with sinus surgery | aerosol | 24 | placebo |
| Chalton 1985 (1791) | RCT | CRSwNP (by endoscopy) | 30 | 42 | betamethasone | 100mcg bid | without sinus surgery | nasal drop | 4 | placebo |
| Dingsor 1985 (1792) | RCT | CRSwNP (by rhinoscopy) | 41 | 49 | flunisolide | 100mcg bid | with sinus surgery | spray | 52 | placebo |
| Land 1983 (1603) | RCT | CRSwNP, small to medium size (by endoscopy) | 32 | 42 | beclomethasone dipropionate | 400 mcg bid | without sinus surgery | spray | 104 | placebo |
| Drettner 1982 (1793) | RCT | CRSwNP (NS) | 25 | 43.8 | flunisolide | 100mcg bid | with sinus surgery | spray | 12 | placebo |
| Holopainen 1982 (1798) | RCT | CRSwNP, small to medium size (by rhinoscopy) | 19 | 42 | budesonide | 200 mcg bid | with sinus surgery | spray | 16 | placebo |
| Karlsson 1982 (1623) | RCT | CRSwNP, medium to large size (NS) | 40 | 49 | beclomethasone dipropionate | 400mcg od for 1 month then 200mcg od | with sinus surgery | intranasal | 30 | no treatment |
| Mygind 1975 (1172) | RCT | CRSwNP, medium to large size (NS) | 35 | 51 | beclomethasone dipropionate | 100mcg qid | mixed | aerosol | 3 | placebo |

Un riassunto dei risultati è fornito nella tabella 6.5.2 con la maggior parte degli studi che dimostrano un beneficio dall'uso di INCS.

Table 6.5.2. Outcome summary of studies using INCS for Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps (No study had placebo favoured over INCS).

| Study | Type of steroid | Steroid dose | Delivery method of steroid | Comparison | Patients report outcome measures (PROM) (scoring system and scale) | Summary PROM results | Endoscopic outcomes (scoring system and scale) | Summary endoscopic results |
|----------------------------------|------------------------|--|----------------------------|------------|---|---|---|--|
| Chur 2010 ⁽¹⁴²²⁾ | mometasone furoate | 100 mcg (ages 6-11y) 200 mcg (ages 12-17y) Arm1. od Arm2. bid | spray | placebo | symptom scores (2 symptoms;0-4) | favour steroid bid (-40%) over od (-30%) and placebo (-28%) | polyp size reduction (NS) | favour steroid bid (-34%) over od (-26%) and placebo (-24%) |
| Olsson 2010 ⁽¹⁷⁷²⁾ | fluticasone propionate | 400mcg bid | nasal drop | placebo | general health quality of life (SF36;1-5) | favour steroid for mental component (p=0.01) but not physical component (p=0.08) | nil | nil |
| Ehnhage 2009 ⁽¹⁴²⁶⁾ | fluticasone propionate | 400 mcg bid | nasal drop | placebo | nasal and asthma symptom scores (5 symptoms;0-3) | no difference (p>0.05) | polyp score (0-3) | no difference (p-value not shown) |
| Jankowski 2009 ⁽¹⁷⁹⁰⁾ | fluticasone propionate | 200mcg bid | spray | placebo | symptom scores 1. overall score (Likert;0-3) 2.VAS (3 symptoms) | 1.favour steroid (p=0.0001) 2.favour steroid (p-value not shown) | polyp grade (0-3) | favour steroid (p<0.01 for right nostrils, p<0.001 for left nostrils) |
| Jorissen 2009 ⁽¹⁶⁷⁶⁾ | mometasone furoate | 200 mcg bid | spray | placebo | symptom VAS (5 symptoms) | no difference (p=0.09) | 1.endoscopic score (8 variables;0-2) 2.post-hoc combination endoscopic score (3 variables;0-2) | 1.no difference (p=0.34) 2.favour steroid (p=0.02) |
| Stjame 2009 ⁽¹⁷¹²⁾ | mometasone furoate | 200 mcg od | spray | placebo | symptom scores (3 symptoms;0-3) | 1. favour steroid for rhinorrhoea (p=0.04) 2. no difference for congestion and sense of smell (p-value not shown) | polyp relapse 1. percentage of patients 2. time to relapse | 1. favour steroid (33%) over placebo (44%) 2. favour steroid (175 days) over placebo (125 days) |
| Vlckova 2009 ⁽¹⁶¹⁶⁾ | Fluticasone propionate | 400mcg bid | spray | placebo | symptom scores (7 symptoms;0-3) | favour steroid over placebo (p<0.001) | polyp score (0-3) 1. change in polyp score 2. proportion of responders | 1. favour steroid over placebo (p<0.001) 2. favour steroid (57%) over placebo (9%) (p<0.001) |

Table 6.5.2. continued.

| Study | Type of steroid | Steroid dose | Delivery method of steroid | Comparison | Patients report outcome measures (PROM) (scoring system and scale) | Summary PROM results | Endoscopic outcomes (scoring system and scale) | Summary endoscopic results |
|----------------------------------|------------------------|---|----------------------------|------------|--|---|---|--|
| Stjarne 2006 ⁽¹⁸¹⁾ | mometasone furoate | Arm 1. 200 mcg od Arm 2. 200 mcg bid | spray | placebo | symptom scores (4 symptoms; 0-3) | 1. favour steroid od over placebo for obstruction and rhinorrhoea ($p < 0.05$ both). No difference for post nasal drip and loss of smell. 2. favour steroid bid over placebo for obstruction ($p < 0.01$), rhinorrhoea ($p < 0.01$) and post nasal drip ($p < 0.05$). No difference for loss of smell. | polyp score (0-3) | favour steroid bid over placebo ($p = 0.04$). No difference between steroid od and placebo. |
| Stjarne 2006b ⁽¹⁸¹⁾ | mometasone furoate | 200 mcg od | spray | placebo | symptom scores (3 symptoms; 0-3) | favour steroid over placebo ($p < 0.005$) | polyp score (0-3) | favour steroid in proportion of responders (41%) over placebo (27%), $p = 0.003$ |
| Aukema 2005 ⁽¹⁰⁹⁾ | fluticasone propionate | 400 mcg od | nasal drop | placebo | symptom VAS (6 symptoms) | favour steroid over placebo for obstruction ($p = 0.0001$), rhinorrhoea ($p = 0.003$), mucus in throat ($p = 0.03$) and loss of smell ($p = 0.04$). No difference for facial pain (p -value not shown) and headache ($p = 0.76$). | polyp volume estimated by the investigator (NS) | favour steroid over placebo ($p = 0.038$) |
| Rowe-Jones 2005 ⁽¹⁸²⁾ | fluticasone propionate | 200 mcg bid | spray | placebo | symptom VAS (6 symptoms) | no difference ($p = 0.23$ for "How do you feel overall" VAS, $p = 0.39$ for total VAS) | endoscopic score (Lund Kennedy) | 1. favour steroid over placebo for polyp score ($p = 0.02$) 2. no difference for edema score ($p = 0.56$) and discharge score ($p = 0.29$) |

Table 6.5.2. continued.

| Study | Type of steroid | Steroid dose | Delivery method of steroid | Comparison | Patients report outcome measures (PROM) (scoring system and scale) | Summary PROM results | Endoscopic outcomes (scoring system and scale) | Summary endoscopic results |
|------------------------|---|--|-----------------------------|---------------------------------------|--|--|--|---|
| Small 2005 (1670) | mometasone furoate | arm 1. 200 mcg od arm 2. 200 mcg bid | spray | placebo | symptom scores (4 symptoms;0-3) | 1.favour steroid od over placebo for obstruction (p<0.001), rhinorrhea (p<0.05), post nasal drip (p<0.001) and loss of smell (p<0.01). 2.favour steroid bid over placebo for obstruction (p<0.001), rhinorrhea (p<0.001), post nasal drip (p<0.01) and loss of smell (p<0.05) | polyp score (0-3) | favour steroid over placebo (p<0.001 for od and p=0.01 for bid) |
| Bross-Soriano 2004 | arm1.fluticasone propionate Arm2. beclomethasone dipropionate | arm1. FP 400 mcg od arm2. Beclomethasone 600 mcg od | spray (after saline lavage) | saline lavage only | nil | nil | polyp recurrence | favour steroid (fluticasone 14.8% and beclomethasone (25.9%) over placebo (44.4%) |
| Dijkstra 2004 (1688) | fluticasone propionate | arm1. 400µg bid Arm2.800µg bid | spray | placebo | symptom VAS (6 symptoms) | NR | polyp recurrence | no difference (p-value not shown) |
| Jurkiewicz 2004 (1673) | fluticasone propionate | 400mcg bid | spray | no treatment | symptom scores (5 symptoms;0-10) | favour steroid over placebo (p<0.01) | endoscopy (presence of polyps) | favour steroid over placebo (p<0.01) |
| Passali 2003 (1627) | mometasone furoate | 400mcg od | spray | 1.placebo 2.intra-nasal furosemide | nil | nil | polyp recurrence | favour steroid (24.2%) over placebo (30%, p-value not shown) |
| Johansson 2002 (1685) | budesonide | 128 mcg bid | spray | placebo | symptom VAS (1 symptom) | favour steroid over placebo (p=0.0017) | polyp score (Liidholdt;0-3) | no difference (p=0.12) |
| Jankowski 2001 (1626) | budesonide | arm1. 128mcg od arm2. 128mcg bid arm3. 256mcg od | spray | placebo | 1. symptom scores (4 symptoms;0-3) 2. overall efficacy (0-4) | 1. favour steroid (all doses) over placebo (p<0.01) 2. favour steroid (all doses) over placebo (p<0.001) | polyp score (0-3) | favour steroid (all doses) than placebo (p<0.01) |

Table 6.5.2. continued.

| Study | Type of steroid | Steroid dose | Delivery method of steroid | Comparison | Patients report outcome measures (PROM) (scoring system and scale) | Summary PROM results | Endoscopic outcomes (scoring system and scale) | Summary endoscopic results |
|--------------------------|---|--|----------------------------|------------|--|--|--|---|
| Filiaci 2000 (1794) | budesonide | arm 1. 140mcg bid Arm 2. 280mcg od Arm 3. 140mcg od | turbuhaler | placebo | 1. symptom scores (3 symptoms;0-3) 2. overall efficacy (0-4) | 1. favour steroid (all doses) over placebo (p<0.01) 2. favour steroid (for 140mcg bid and 280mcg od) over placebo (p-value not shown). | polyp score (0-3) | favour steroid (140mcg bid;p<0.014 and 280mcg od;p=0.009) over placebo. No difference for 140mcg od and placebo (p-value not shown). |
| Keith 2000 (1802) | fluticasone propionate | 400 mcg od | nasal drop | placebo | symptom scores (4 symptoms;0-3) | no difference (p-value not shown) | polyp score (0-3) | no difference (p-value not shown) |
| Pentilla 2000 (1806) | fluticasone propionate | arm 1. 400 mcg bid arm 2. 400mcg od | nasal drop | placebo | symptom scores (3 symptoms;0-3) | 1. favour steroid bid over placebo for rhinitis (p<0.001) and nasal blockage (p<0.05) but not sense of smell (p-value not shown) 2. favour steroid od for rhinitis (p<0.05) but not nasal blockage and sense of smell (p-value not shown). | polyp score (0-3) | favour steroid bid in proportion of responders (41%) over placebo (15%) (p<0.01). No difference for steroid od (24%) and placebo (p-value not shown). |
| Holmstrom 1999 (1797) | fluticasone propionate | 400 mcg od | nasal drop | placebo | nil | nil | polyp score (0-3) | no difference (p-value not shown) |
| Lund 1998 (1790) | 1.fluticasone propionate 2.beclomethasone dipropionate | arm 1. FP 400 mcg bid arm 2. Beclo 400 mcg bid | spray | placebo | symptom scores (4 symptoms;0-4) | favour both steroids over placebo for nasal blockage (p-value not shown). No difference for rhinitis and sense of smell. Facial pain and headache not reported. | polyp score (0-3) | favour fluticasone over placebo (p=0.02). No difference between beclomethasone dipropionate and placebo (p-value not shown) |
| Tos 1998 (1812) | budesonide | arm 1. spray 64 mcg bid arm 2. turbuhaler 100 mcg per nominal dose/170 mcg per delivered dose bid | spray or turbuhaler | placebo | 1. symptom scores (3 symptoms;0-3) 2. sense of smell 3. overall efficacy (0-4) | 1. favour steroid over placebo (both spray and turbuhaler, p<0.001) 2. favour steroid over placebo (both spray and turbuhaler, p=0.001 3. favour steroid over placebo (p=0.001 for spray and p=0.01 for turbuhaler) | 1. polyp score (0-3) 2. number of polyps (0-4) | 1. favour steroid over placebo (both spray and turbuhaler, p<0.001) 2. no difference from placebo |

Table 6.5.2. continued.

| Study | Type of steroid | Steroid dose | Delivery method of steroid | Comparison | Patients report outcome measures (PROM) (scoring system and scale) | Summary PROM results | Endoscopic outcomes (scoring system and scale) | Summary endoscopic results |
|----------------------------------|--|--|----------------------------|-----------------------------------|--|---|--|--|
| Holmberg 1997 ⁽¹⁷⁵⁵⁾ | arm1. fluticasone propionate Arm 2. beclomethasone dipropionate | arm1. FP200 mcg bid arm2. Beclomethasone dipropionate | spray | placebo | symptom scores (5 symptoms;0-3) | favour fluticasone (86%) over placebo (0%) in the percentage of days with an overall scores of zero (p<0.05). No difference between beclomethasone (19%) and placebo. | nil | nil |
| Mastalerz 1997 ⁽¹⁸⁵⁵⁾ | fluticasone propionate | 400mcg od | spray | placebo | symptom scores (4 symptoms;0-3) | favour steroid over placebo (p<0.05) | nil | nil |
| El Naggar 1995 ⁽¹⁸¹³⁾ | beclomethasone dipropionate | 100mcg bid in one nostril | spray | no treatment in the other nostril | nil | nil | nil | nil |
| Lidholdt 1995 ⁽¹⁸⁴⁴⁾ | budesonide | arm1. 200 mcg bid arm2. 400 mcg bid | turbuhaler | placebo | symptom scores (3 symptoms;0-3) | favour steroid over placebo (p<0.001 for both doses) | polyp score (0-3) | favour steroid over placebo (p<0.001 for 200 mcg bid and <0.05 for 400 mcg bid) |
| Johansen 1993 ⁽¹⁸⁴⁵⁾ | budesonide | 200mcg bid | spray and aerosol | placebo | 1. symptom scores (3 symptoms;0-3) 2. sense of smell (0-3) | 1.favour steroid over placebo for both spray and aerosol (p-value not given) 2. no difference (p-value not given) | polyp score (0-3) | favour steroid over placebo (p<0.01 for both spray and aerosol) |
| Hartwig 1988 ⁽¹⁷⁹⁸⁾ | budesonide | 200 mcg bid | aerosol | placebo | symptom scores (1 symptoms;0-3) | no difference (p-value not shown) | polyp score (0-3) | favour steroid over placebo (p-value not shown) |
| Chalton 1985 ⁽¹⁷⁹¹⁾ | betamethasone | 100mcg bid | nasal drop | placebo | nil | nil | disappearance of nasal polyps | favour steroid over placebo (p<0.05) |
| Dingsor 1985 ⁽¹⁷⁹²⁾ | flunisolide | 100mcg bid | spray | placebo | symptom scores (3 symptoms;0-2) | favour steroid over placebo (p<0.05) for obstruction. No difference for rhinorrhea and sneezing. | 1.polyp number (NS) 2. polyp size (NS) | favour steroid over placebo 1.p<0.05and 2.p<0.03 |
| Land 1983 ⁽¹⁸⁰²⁾ | beclomethasone dipropionate | 400 mcg bid | spray | placebo | symptom scores (3 symptoms;NS) | no difference (p-value not shown) | Polyp size (NS) | no difference (p-value not shown) |

Table 6.5.2. continued.

| Study | Type of steroid | Steroid dose | Delivery method of steroid | Comparison | Patients report outcome measures (PROM) (scoring system and scale) | Summary PROM results | Endoscopic outcomes (scoring system and scale) | Summary endoscopic results |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|----------------------------|--------------|--|---|--|---|
| Drettner 1982 ⁽¹⁷⁹³⁾ | flunisolide | 100mcg bid | spray | placebo | symptom scores (3 symptoms;0-3) | favour steroid over placebo (p<0.05) | Polyp size (NS) | no difference (p-value not shown) |
| Holopainen 1982 ⁽¹⁷⁹⁰⁾ | budesonide | 200 mcg bid | spray | placebo | symptom scores (4 symptoms;0-3) | no difference (p-value not shown) | 1.polyp number (NS) 2. polyp size (0-3) | favour steroid over placebo for polyp number and size (p-value not shown) |
| Karlsson 1982 ⁽¹⁸⁰⁰⁾ | bedomethasone dipropionate | 400mcg od for 1 month then 200mcg od | intranasal | no treatment | nil | nil | polyp score (0-3) | favour steroid over placebo (p=0.003) |
| Mygind 1975 ⁽¹⁷⁷²⁾ | bedomethasone dipropionate | 100mcg qid | aerosol | placebo | 1.symptom scores (3 symptoms;0-3) 2. change in symptoms (-3)-(+3) | 1. favour steroid over placebo (p-value not shown) 2.no difference (p>0.1) | polyp size (NS) | no difference (p>0.1) |

Meta-analisi

Quando confrontata con il placebo, l'analisi dei dati associati dei sintomi, della dimensione dei polipi, della recidiva polipoide e del flusso aereo nasale, ha messo in evidenza un significativo beneficio nel gruppo trattato con corticosteroidi topici. Sebbene questi outcomes siano riportati in vari modi negli studi come valore finale oppure variazione del valore dopo intervento chirurgico o percentuale di responders, tutte le meta-analisi mostrano comunque gli stessi risultati a favore degli INCSs.

1. Miglioramento sintomatologico (score o responders): i dati relativi alla variazione negli scores sintomatologici associati sono scaturiti da sette studi (134,135,232,233,234,235,236) mentre i dati relativi alla percentuale di responders da quattro studi (134,135,237,238). In entrambi i casi i risultati complessivi, derivanti da una meta-analisi, hanno privilegiato nettamente il gruppo degli steroidi topici.
2. Dimensione dei polipi (score, variazione o responders all'endoscopia): i dati relativi al polyp score provenienti da tre studi (Dingsor 1985; Hartwig 1988; Johansson 2002) (239,240,234), i dati relativi alla variazione nel polyp score derivanti da tre studi (134,236, 241) e i dati inerenti la percentuale di responders (nella grandezza dei polipi) estratti da otto studi (39,233,236,238,242,243,244,245), combinati fra loro in una meta-analisi, hanno rivelato risultati complessivi significativamente a favore del gruppo steroidi topici.
3. Respirazione nasale (score, variazione o responders a picco di flusso inspiratorio nasale): i dati relativi al picco di flusso inspiratorio nasale derivanti da sette studi (40,233,234,235,236,246,247), i dati relativi alla variazione nel flusso aereo nasale estrapolati da tre studi (Ehnhage 2009; Holmstrom 1999; Ruhno 1990)

(243,247,248) e i dati relativi alla percentuale di responders disponibili da due studi (Chalton 1985; Ruhno 1990) (242,247), sottoposti ad una meta-analisi, hanno mostrato risultati complessivi decisamente a favore del gruppo steroidi topici.

Sottogruppo d'analisi

E' stata eseguita un'analisi di sottogruppo come segue:

- Stato chirurgico
- Pazienti con pregressa chirurgia sinusale versus quelli non sottoposti a chirurgia
- Metodo di trasporto topico
- Gocce nasali versus spray nasali versus metodiche di trasporto nei seni (cannulazione diretta, irrigazione post-chirurgica)
- Tipologia di corticosteroidi
- Steroidi moderni (mometasone, fluticasone, ciclesonide) versus steroidi di prima generazione (budesonide, beclometasone, betametasona, triamcinolone, dexametasone).

I 38 studi presi in considerazione erano differenti sia clinicamente che metodologicamente. La variabilità comprendeva stato chirurgico dei seni, metodi di trasporto topico, gravità delle masse polipoidi, steroidi impiegato e regimi di trattamento. Il sottogruppo d'analisi veniva eseguito per studiare l'eterogeneità.

1. Effetto di pregressa chirurgia: i pazienti sottoposti a FESS hanno presentato una risposta maggiore rispetto a quelli non operati in termini di riduzione delle dimensioni dei polipi. Tuttavia il miglioramento nella sintomatologia e nel flusso aereo nasale non è stato statisticamente differente fra i due sottogruppi. Infatti, è difficile effettuare una valutazione completa dal momento che non è stato possibile mettere assieme tutti gli studi per una meta-analisi.

2. Effetto del trasporto degli sprays rispetto alle gocce: si è riscontrato che gli aerosol e i "turbuhaler" nasali sono più efficaci rispetto agli sprays nel controllo dei sintomi anche se non è emersa nessuna differenza in termini di riduzione delle dimensioni dei polipi e di flusso nasale fra le varie metodiche di trasporto topico del farmaco. Analogamente allo stato chirurgico, è difficile effettuare una valutazione completa dal momento che non è stato possibile mettere assieme tutti gli studi per una meta-analisi. Nessuno studio ha riportato delle informazioni circa le metodiche di trasporto sinusale diretto o il trasporto ad alto volume o pressione nei pazienti con pregressa chirurgia.

3. Effetto dei corticosteroidi moderni rispetto a quelli di prima generazione: non sembra esserci un significativo vantaggio degli steroidi moderni rispetto a quelli di prima generazione nè per lo score sintomatologico finale nè per i responders con riduzione dei polipi.

Effetti collaterali dei corticosteroidi topici nella CRSwNP

I più comuni effetti sono epistassi e irritazione nasale comprendente prurito, starnutazioni, secchezza e rinite. C'è da dire che gli eventi avversi per gli steroidi intranasali sprays sono molto scarsi e che gli eventi minori sono comunemente tollerati dai pazienti. L'epistassi può essere attribuita agli effetti locali degli INCSs sulla mucosa settale ed esacerbata da una scorretta tecnica d'impiego del device (249), con significativa preponderanza sul lato corrispondente alla mano utilizzata. È stata posta molta attenzione alla sicurezza sistemica dell'applicazione intranasale. La biodisponibilità sistemica degli steroidi intranasali varia da < 1% a circa il 40-50% e condiziona il rischio di effetti collaterali sistemici (1,250). I potenziali effetti avversi associati alla somministrazione di steroidi intranasali sono quelli

sulla crescita, sull'occhio, sulle ossa e sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (251). La dose erogata topicamente è minima e studi estesi non hanno individuato effetti significativi sull'asse ipotalamo-ipofisario a seguito di un trattamento prolungato. Un piccolo effetto sullo sviluppo è stato riportato in uno studio in cui dei bambini ricevevano una dose standard per oltre un anno. Tuttavia, ciò non è stato riscontrato in studi prospettici con gli INCSs che presentano una bassa biodisponibilità sistemica; pertanto è prudente una scelta giudiziosa della formulazione intranasale, in particolare se vi sia una contemporanea inalazione di steroide per l'asma (252). Riassumendo, gli INCSs sono altamente efficaci eppure non completamente privi di effetti sistemici che sono comunque trascurabili in confronto a quelli degli steroidi inalati. Soprattutto nei bambini, ai quali bisogna spesso prescrivere trattamenti a lungo termine, è necessario prestare molta attenzione.

Corticosteroidi sistemici nella CRSwNP

Tradizionalmente gli steroidi sistemici sono stati usati basandosi sull'effetto significativo sulle masse polipoidi supportati da studi (aperti) in cui una singola iniezione di 14 mg di betametasone veniva confrontata con una polipectomia (253,254). In questi studi sono apprezzabili effetti sulle dimensioni dei polipi nasali, sullo score sintomatologico e sul picco di flusso espiratorio nasale ma è difficile differenziare l'effetto degli steroidi sistemici da quelli di un trattamento locale dal momento che entrambi i trattamenti venivano impiegati contemporaneamente. I gruppi di controllo si sottoponevano a chirurgia durante il periodo dello studio. Da allora una review Cochrane pubblicata nel 2007 e un suo aggiornamento dell'ottobre del 2010 hanno identificato tre studi di primo livello che supportano l'uso dei corticosteroidi sistemici nella CRSwNP. Le caratteristiche di questi tre studi, compresa l'aggiunta di ulteriori tre studi, sono riportate nella tabella 6.5.6.

Table 6.5.6. Characteristics of included studies for systemic corticosteroid use in CRS with nasal polyps.

| Study | Study type | Participants (diagnostic criteria) | number of participants | age (Mean) | Type of steroid | Steroid dose | Sinus Surgery Status | Delivery method of steroid | Duration of treatment (weeks) | Comparison |
|--|------------|---|------------------------|------------|--------------------|---|--|----------------------------|-------------------------------|--|
| Vaidyanathan 2011 ⁽¹⁹⁴⁾ | RCT | CRSwNP (moderate to large) | 58 | 49/52 | prednisolone | 25mg daily | 23% in active and 30% in placebo | oral | 2 | placebo |
| Rupa 2010 ⁽²⁰⁶⁾ | RCT | AFS | 24 | 32/35 | prednisolone | 50mg daily for 6 weeks then tapered over 6 weeks | 100% prior surgery | oral | 12 | placebo |
| Van Zele 2010 ⁽²²²⁾ | RCT | CRSwNP, recurrent after surgery or massive polyps (endoscopy) | 47 | 53.2 | methylprednisolone | 32 mg daily for 5 days followed by a reducing dose to 16 mg daily for 5 days and 8 mg daily for 10 days | NS | oral | 20/7 | 1. antibiotics group 2. placebo group |
| Martinez-Anton 2008/ Benitez 2006 ^{(164), (165)} | RCT | CRSwNP, medium to large size (by endoscopy and CT) | 32 | 54.2 | prednisone | 30mg daily for 4 days then 5mg taper every 2 days | without surgery | oral | 2 | no treatment |
| Alobid 2006 ⁽²⁰⁷⁾ | RCT | CRSwNP (endoscopy and CT) | 78 | 50 | prednisone | 30 mg daily for 4 days followed by a dose reducing by 5mg every 2 days | 15.4% of patients had previous sinus surgery | oral | 10/7 | no treatment |
| Hissaria 2006 ⁽²⁰⁸⁾ | RCT | CRSwNP (endoscopy) | 41 | 48.5 | prednisone | 50 mg daily | 51.2% of patients had previous sinus surgery | oral | 2 | placebo |

Raccomandazioni “evidence based”: esiste una buona evidenza che sia i corticosteroidi topici che quelli sistemici siano efficaci per la gestione della CRSwNP. Comunque, considerando la progressiva comprensione della CRSwNP e la sua cronicità (derivante non dalla mancanza di trattamento ma dalla sua storia naturale), molti trattamenti dovranno avere un corso simile alla terapia corticosteroidica topica nell’asma. Per tale motivo i fugaci benefici della terapia steroidea sistemica devono essere bilanciati con i potenziali effetti collaterali a lungo termine. La terapia topica sembra essere efficace ma la capacità di trasportare efficacemente gli INCSs nei seni paranasali può influenzare enormemente la risposta al trattamento.

Trattamento “short-term” con antibiotici nella CRSwNP

Sono disponibili due recenti studi placebo controllati. Lo studio di Van Zele et al. (255) ha confrontato l’effetto del metilprednisolone in un ciclo di tre settimane con doxiciclina con il placebo. Nell’altro studio di Schalek et al. (256) 23 pazienti sottoposti a FESS e risultati

positivi per ceppi di *S. Aureus* produttori di enterotossina venivano randomizzati o verso antibiotici anti-stafilococcici orali (chinolonici, amoxicillina-ac.clavulanico o cotrimossazolo) per tre settimane o verso il placebo. (tabella 6.6.1)

Table 6.6.1. Placebo controlled RCTs in short-term treatment with antibiotics in CRSwNP.

| Study | Drug | N | Time/dose | Effect symptoms | Level of evidence |
|---------------------|---|----|---------------------|--|-------------------|
| Schalek 2009 (1845) | anti staph anti-biotic placebo controlled | 23 | 3 weeks | no significant effect at 3 and 6 months, endoscopy, SNOT-22 | 1b (-) |
| Van Zele 2010 (928) | doxycycline placebo controlled | 47 | 3 weeks/ 100 mg day | reduction of polyp size and postnasal secretion, reduction of pro-inflammatory markers | 1b |

1b(-): 1b study with negative effect.

Conclusioni: lo studio di Van Zele ha mostrato che la doxiciclina per tre settimane ha un minimo effetto sulle dimensioni dei polipi e sullo scolo nasale posteriore ma non sugli altri sintomi rispetto al placebo. Inoltre, l'analisi delle secrezioni nasali, ha rivelato che la doxiciclina riduce la proteina metallo matrice 9 (MMP-9) così come la mieloperossidasi (MPO) e la proteina cationica eosinofila (ECP). L'altro studio di Schalek, in cui la grandezza del campione era piuttosto ristretta, non ha evidenziato effetti significativi.

Trattamento "long-term" con antibiotici nella CRSwNP

Si possono identificare almeno tre studi in corso, in cui si menzionano l'effetto sulle dimensioni dei polipi, di un trattamento antibiotico a lungo termine. In uno studio (47) viene impiegata la claritromicina 400 mg al dì per almeno tre mesi, in un altro (257) roxitromicina 150 mg in associazione ad un antiistaminico per almeno otto settimane mentre nell'ultimo (258) si utilizza solo roxitromicina 150 mg.

Conclusioni: questi pochi studi in corso hanno mostrato qualche effetto sulla sintomatologia e sulle dimensioni dei polipi. L'effetto sembra essere moderato ma potrebbe essere più duraturo rispetto a quello degli steroidi sistemici. Tuttavia, i dati sulla qualità di vita sono carenti e ad oggi, il beneficio clinico per il paziente non è stato ampiamente investigato. Pertanto sono necessari ulteriori studi per meglio valutare questa opzione terapeutica. Bisogna ricordare la preoccupazione legata ad un trattamento antibiotico "long-term" e relativa all'emergenza di ceppi batterici resistenti, soprattutto quando si impiegano basse dosi senza il raggiungimento delle concentrazioni minime inibenti.

Trattamento con antibiotici topici nella CRSwNP

Al momento non esistono dati sull'effetto di un'antibioticoterapia topica.

Altre opzioni terapeutiche nella CRSwNP

I dati correnti forniscono insufficienti evidenze per raccomandare anti-IgE, anti-IL-5, antiistaminici in soggetti non allergici, antimicotici, immunosoppressori, furosemide, antileucotrienici, desensibilizzazione all'aspirina, capsaicina e altri vari metodi terapeutici nel trattamento della CRSwNP.

- Anti-IgE: In molte ricerche, i livelli totali di IgE nelle secrezioni nasali, nell'omogenizzato di polipi nasali e nel siero, sono risultati più alti nei pazienti con CRSwNP rispetto ai controlli. L'Omalizumab è un anticorpo monoclonale IgG1k derivato da DNA ricombinante umano che si lega selettivamente alle IgE umane riducendone i livelli nel siero e nei tessuti. È approvato per l'impiego in pazienti con asma allergica da moderata-severa a severa mentre, secondo i dati correnti, non è raccomandato per il trattamento della CRSwNP.
- Anti-IL-5: IL-5 è un attivatore chiave nella crescita, reclutamento e attivazione degli eosinofili. Alte quantità di IL-5 sono state rilevate negli omogeneizzati di polipi, nelle secrezioni nasali e nel siero di pazienti con poliposi nasale. Il Mepolizumab e il reslizumab sono anticorpi monoclonali umani di IL-5 capaci di ridurre il numero di eosinofili nel sangue e nei tessuti (259,260). Sono stati identificati due studi clinici (261, 262) con anticorpi anti-IL-5 in pazienti affetti da CRSwNP; i risultati dei suddetti studi suggeriscono che gli anticorpi anti-IL-5 potrebbero in futuro giocare un ruolo importante in pazienti selezionati con CRSwNP.
- Antimicotici: **a)** Introduzione: la rinosinusite eosinofila è un'inflammazione sinusale cronica, non invasiva, eosinofila frequentemente associata a poliposi nasale. Sono caratteristiche di questa condizione secrezioni viscoso ricche di prodotti di degranolazione degli eosinofili, definite con il termine di "mucina eosinofila" da Bent e Kuhn (263). Se elementi micotici sono rilevati dall'esame istologico, dall'esame colturale e dalle metodiche molecolari, è appropriato usare il termine di rinosinusite fungina eosinofila. Tale entità può essere ulteriormente suddivisa in due sottotipi a seconda della presenza o meno di un'allergia associata. La rinosinusite fungina eosinofila allergica è caratterizzata da una positività dei test diagnostici per un'allergia IgE mediata verso elementi micotici rilevati all'interno dei seni. È considerata un'ipersensibilità mucosale IgE mediata diretta contro antigeni fungini depositati sulla superficie della mucosa dei seni (264). Se i tests allergologici di tipo I verso le muffe sono negativi ma viene riscontrata, comunque, la presenza di mucina eosinofila con elementi fungini, si parla di rinosinusite fungina eosinofila non allergica (265). Esiste un'ultima possibilità ovvero quella di riscontrare mucina eosinofila in assenza di elementi micotici; questi casi saranno classificati come rinosinusite non fungina con mucina eosinofila. Basandosi sul rilevamento di funghi e sulla presenza di secrezioni mucose "allergiche" in quasi tutti i pazienti con rinosinusite cronica, Ponikau et al. hanno proposto che la CRS sia generalmente causata da una risposta immune disregolata ma IgE-indipendente a elementi micotici presenti sulla superficie mucosa (266,267). Come conseguenza, una riduzione del "carico" micotico dovrebbe influenzare la severità della malattia in tutti i sottotipi di CRS. Questa ipotesi ha portato ad una serie di ricerche, che sono servite a saggiare questo concetto piuttosto che a curare la patologia micotica.
b) amfotericina B topica: in molti studi con antimicotici nella CRS, l'amfotericina B è stata impiegata topicamente sia come spray nasale che come irrigazione nasale. Va detto che la maggior parte dei pazienti inclusi in questi studi erano affetti da CRSwNP e che gli studi sono stati ampiamente discussi nella precedente relazione EPOS. Da allora, il trattamento con amfotericina B topica è stato revisionato in due review e in un'analisi Cochrane, con gli autori

che sono giunti alla conclusione che l'uso dell'amfotericina B topica nei pazienti con CRSwNP non è giustificato (268-270).

Basandosi su dati correnti, non appare raccomandato nella CRSwNP, neppure il trattamento con antimicotici sistemici.

Diversi studi e relazioni su svariati trattamenti topici e sistemici non consentono di raccomandare l'impiego nella CRSwNP di decongestionanti nasali (271), mucolitici (272), docce nasali o sprays con soluzioni saline post-operatorie (273), miele di manuka (274), inibitori di pompa protonica o fitopreparati.

4.7.5 Trattamento della CRS nei bambini

Antibiotici

Nonostante la mancanza di una buona evidenza che supporti l'impiego di antibiotici per un certo periodo di tempo nei bambini con CRS, nella pratica clinica, questi bambini sono spesso trattati con gli stessi antibiotici utilizzati nella rinosinusite acuta ma tipicamente per lunghi periodi di tempo che variano da 3 a 6 settimane. Sempre a causa della scarsità di dati che sostengano questa abitudine, l'utilità dell'antibioticoterapia deve essere pesata contro il crescente rischio di indurre resistenze batteriche. Il corretto antibiotico da usare è solitamente dipendente dai patterns di resistenza locale che dovrebbero essere differenti nelle varie nazioni. In sintesi, i dati disponibili non giustificano l'utilizzo di antibiotici orali "short-term" per il trattamento della CRS nei bambini mentre ci potrebbe essere spazio per un trattamento con antibiotici "long-term". La terapia antibiotica endovenosa per la CRS resistente al trattamento medico massimale è stata studiata come un'alternativa alla chirurgia endoscopica; tuttavia, i dati a disposizione, non ne giustificano l'uso da sola per il trattamento della CRS nei bambini (275,276).

Corticosteroidi

Non esistono studi randomizzati controllati che valutano l'effetto dei corticosteroidi intranasali nei bambini con CRS. Comunque, l'accertata efficacia dell'associazione ad altri farmaci nella CRS con e senza polipi negli adulti, nonché la provata validità e sicurezza dei corticosteroidi topici nella rinite allergica nei bambini, rende gli INCSs delle molecole di prima scelta nel trattamento della CRS (277-279).

Trattamenti adiuvanti

Le irrigazioni nasali e i decongestionanti nasali possono essere d'ausilio nel cercare di ridurre la frequenza degli episodi di rinosinusite. Michel et al nel 2005 hanno eseguito uno studio controllato, randomizzato, prospettico e a doppio-cieco concentrando l'attenzione sull'effetto di 14 giorni di trattamento o con soluzione salina isotonica o con un decongestionante nasale nei bambini di 2-6 anni di età (280). Gli outcomes da valutare includevano sia il grado di infiammazione della mucosa sia la pervietà nasale. Gli autori hanno potuto riscontrare che entrambi i gruppi di trattamento mostravano un miglioramento degli outcomes misurati senza significative differenze fra i gruppi. Una recente review Cochrane ha analizzato studi randomizzati controllati in cui la soluzione salina veniva valutata rispetto a nessun trattamento, a placebo, come adiuvante ad altri trattamenti o contro altri trattamenti (138). Complessivamente emergeva l'evidenza che la soluzione salina è benefica nel trattamento dei sintomi della CRS quando impiegata come sola modalità di trattamento. Esiste anche una chiara evidenza a favore della soluzione salina come trattamento adiuvante oltre al fatto che non sia efficace come uno steroide intranasale. I clinici hanno certamente provato altri trattamenti per la CRS comprendenti antiistaminici e antileucotrienici, soprattutto alla luce della loro efficacia nel trattamento della rinite allergica. Tuttavia non esistono dati sulla loro potenziale efficacia e quindi sulla

loro utilità nel contesto della CRS pediatrica. Pertanto noi riserviamo l'uso di questi farmaci nei bambini con documentata rinite allergica.

Capitolo 5

TERAPIA CHIRURGICA

5.1 Canadian Clinical Practice Guidelines for Acute and Chronic Rhinosinusitis

La chirurgia si riserva ai pazienti che non rispondono alla terapia medica. L'efficacia del trattamento chirurgico non è stata valutata così ampiamente come quella del trattamento medico tuttavia, in diversi studi, sono state documentate percentuali di risposta variabili dal 50% al 90%. Studi sull'impatto della ESS sulla qualità di vita del paziente hanno costantemente segnalato un significativo miglioramento dopo intervento chirurgico (1,2).

Nella CRS, l'obiettivo della chirurgia è quello di ristabilire il drenaggio sinusale rimuovendo il tessuto in eccesso responsabile dell'ostruzione e le asperità ossee in quelle aree ristrette cruciali per la ventilazione dei seni. L'estensione dell'intervento chirurgico è guidata dal grado di coinvolgimento delle cavità sinusali. Attualmente sono impiegate tecniche endoscopiche minimamente invasive spesso effettuate in regime di day-surgery.

5.2 BSACI (British society for Allergy and Clinical Immunology) Guidelines

L'intervento chirurgico dovrebbe essere riservato per il trattamento dei fallimenti terapeutici e trova indicazione nelle seguenti condizioni:

- Ipertrofia dei turbinati inferiori resistente alla terapia farmacologica;
- Alterazioni anatomiche del setto nasale di rilevanza funzionale;
- Alterazioni anatomiche della piramide nasale di rilevanza funzionale;
- Sinusite acuta severa e/o cellulite periorbitaria non responsive ad antibiotico terapia sistemica per via endovenosa;
- Varie forme di poliposi nasale monolaterale (polipo antro-coanale, polipo solitario) o poliposi nasale bilaterale resistenti alla terapia medica;
- Rinosinusite cronica resistente a terapia medica;
- Rinosinusite micotica (micetoma, forme invasive, rinosinusite fungina allergica) o altre patologie non correlate all'allergia (fistola rinoliquorale, papilloma invertito, neoplasie benigne e maligne, granulomatosi di Wegener, ecc...)

5.3 EPOS 2012

5.3.1 Evidence Based Surgery per CRSsNP

Il cardine dell'evidence based medicine è lo studio randomizzato controllato. Tuttavia, la ricerca di tali studi non sempre porta ad un successo, e nel frattempo, i chirurghi devono lavorare affidandosi alle migliori evidenze disponibili. Inoltre, in chirurgia, non è spesso etico o possibile effettuare degli studi randomizzati controllati (RCTs). La Cochrane collaboration ha rivalutato e revisionato nel 2009 (3) le evidenze per il trattamento chirurgico nella CRS; sono stati vagliati 2323 studi e sono stati trovati 6 RCTs di cui tre sono stati eliminati perché non rispondenti ai criteri di selezione.

La Cochrane collaboration, utilizzando i dati provenienti dai 212 pazienti dei tre studi esaminati, ha dichiarato che “ la ESS non ha dimostrato conferire un ulteriore vantaggio a quello ottenuto mediante trattamento medico con o senza irrigazione antrale alleviando i sintomi della rinosinusite cronica”. Comunque, la nostra impressione è che ci sia un'insufficiente evidenza per proporre un qualsiasi commento sul valore dell'ESS rispetto

alla terapia medica basandosi solo su questi tre studi. Infatti, il primo studio incluso nella review Cochrane (4) non confronta la ESS con la terapia medica mentre gli altri due (5,6) non analizzano i risultati dell'ESS fra pazienti in cui è fallito il trattamento medico (compresa l'antibioticoterapia). Il pensiero corrente preclude che la chirurgia sinusale debba essere sempre preceduta e/o seguita da varie forme di trattamento medico. Quanto detto, assieme al fatto che la chirurgia è spesso suggerita a pazienti che non hanno risposto alla terapia medica, rende il confronto fra trattamento medico e chirurgico difficile da realizzare (tabella 6.4.1).

Table 6.4.1. Randomised controlled studies comparing surgery with medical treatment in Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps.

| Author | N | Follow up | Inclusion criteria | Non ESS group | ESS group | Outcome |
|----------------------------------|---------|-----------|--|---|---|--|
| Hartog 1997 ⁽¹⁷⁵⁶⁾ | 89 (77) | 12-52 wks | Rhinorhea /obstruction/headache and radiological evidence of maxillary opacification | Sinus irrigation + Loracarbef po 10 days | Sinus irrigation+ loracarbef po 10 days + ESS | No difference in overall cure rates, ESS group improved more in post-naasal discharge and hyposmia |
| Ragab 2004 ⁽¹⁶⁾ | 90 (78) | 52 wks | 2 major or one major and 2 minor symptoms and CT evidence of CRS | 3 months of erythromycin + nasal steroid + nasal douche | ESS+nasal steroid + nasal douche | No difference in total symptom scores, greater improvement in nasal volume in surgical group |

Conclusioni: è giusto dire che mancano studi che forniscano un'evidenza di alto livello circa l'efficacia dell'ESS per la CRS, come solo una piccola percentuale di studi siano RCTs (randomized controller trials) e quelli che ci sono abbiano criteri di inclusione, misurazioni degli outcomes e tipi di interventi inconsistenti che rendono le generalizzazioni difficili. In aggiunta a ciò, i bias d'intervento (variabilità nelle tecniche chirurgiche e nell'esperienza fra diversi chirurghi) non dovrebbero essere sottovalutati. Detto questo, vi è una quantità significativa di ampi studi prospettici e una serie di casi, secondo cui l'ESS è sicura ed è associata a miglioramenti negli scores sintomatologici (soprattutto ostruzione nasale e scolo nasale), patologia specifici e generici sulla qualità di vita così come nelle misurazioni obiettive.

FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery) vs Chirurgia Tradizionale

Non sono stati effettuati studi che confrontano l'etmoidectomia/sfenoetmoidectomia "open" con l'ESS per la CRS. Lund (7) ha esaminato in maniera retrospettiva i risultati a lungo termine dell'antrostomia meatale media ed inferiore e ha mostrato migliori risultati nel gruppo ESS. Penttila ha confrontato in uno studio randomizzato controllato l'ESS e l'intervento di Caldwell-Luc dimostrando un notevole miglioramento nel 50,7 % del gruppo C-L e nel 76,7 % del gruppo FESS ad un anno (8). Venkatachalam ha invece messo a confronto, in un RCT, la chirurgia tradizionale con l'ESS e ha riscontrato che l'ESS si associa a percentuali maggiori di completo sollievo dai sintomi (76% vs 60%) e a migliori risultati complessivi (9).

Conclusioni: la FESS è superiore alle procedure di chirurgia tradizionale inclusa la polipectomia, l'intervento di Caldwell-Luc, l'antrostomia meatale inferiore e le irrigazioni nasali, mentre la superiorità alla sfenoetmoidectomia convenzionale non è ancora provata.

ESS modifications / estensione della chirurgia

L'estensione dell'intervento chirurgico può variare da una semplice etmoidectomia ad una sfenoetmoidectomia radicale con resezione del turbinato medio. In parecchi studi, è stata studiata in pazienti con CRS (senza distinzione fra CRS senza o con poliposi nasale) l'estensione della chirurgia sull'outcome di vari parametri. In uno studio prospettico, 65 pazienti con CRS venivano randomizzati per essere sottoposti ad una FESS limitata (uncinectomia) e ad un intervento funzionale più esteso comprendente una sfenoetmoidectomia e un'ampia apertura del recesso frontale. L'estensione della patologia risultava analoga nei due bracci del trattamento. I parametri di riferimento includevano gli scores sintomatologici, gli scores rinoscopici e il tempo di trasporto muco-ciliare (della saccarina) (10). I risultati non rilevavano adeguate differenze dopo 3, 6 e 12 mesi, tuttavia, evidenziavano percentuali inferiori al 60% che limitavano l'utilità di questo studio.

Jankowki et al. hanno confrontato in maniera retrospettiva una serie di casi di 37 pazienti con CRS con poliposi nasale massiva trattati con FESS con un gruppo di 36 pazienti con patologia di simile estensione trattati con sfenoetmoidectomia radicale e resezione del turbinato medio (11). I parametri valutati a 5 anni di distanza dall'intervento comprendevano un questionario sui sintomi nasali, il numero dei pazienti sottoposti a chirurgia di revisione e gli scores dell'endoscopia nasale alla visita del follow-up. La risposta era inferiore all'80% e differiva significativamente fra i due gruppi. Veniva notato che la procedura chirurgica radicale produceva migliori scores sintomatologici ed endoscopici con meno recidive alla visita di follow-up. In uno studio di Marchioni et al., venivano seguiti per tre anni 22 pazienti sottoposti a resezione del turbinato medio e 34 pazienti con turbinato medio preservato. Si dimostrava, all'esame endoscopico, che i pazienti non sottoposti a resezione del turbinato medio avevano un recidiva polipoide più precoce. In uno studio recente (12) veniva confrontata la percentuale di pervietà dopo un'ampia antrostomia meatale media e un'uncinectomia rispettivamente nel corso di una ESS per CRSsNP. Trenta pazienti con CRSsNP venivano sottoposti in maniera randomizzata ad ESS (13). Sul un lato veniva eseguita un'ampia antrostomia meatale media mentre sull'altro lato si praticava una semplice uncinectomia per preservare l'ostio naturale del seno mascellare. Le percentuali di pervietà dell'antrostomia meatale media risultavano significativamente più alte e lo score radiologico di Lund-McKay più basso a distanza di nove mesi dall'intervento in confronto al lato in cui l'ostio del mascellare non era stato allargato. Queste differenze, tuttavia, non si traducevano in un miglioramento degli outcomes soggettivi.

Balloon catheter

In una recente review Cochrane (14) così come in una evidence-based review pubblicata nel 2011 (15), Batra et al. hanno valutato le evidenze disponibili su nuovi sistemi di "balloon catheter" per chirurgia endoscopica nella CRS. Non esiste alcuno studio prospettico comparativo che confronti questi sistemi con le tecniche FESS standard. D'altro canto, sono stati pubblicati numerosi studi prospettici multicentrici che valutano i balloon catheters e di cui confermano un buon profilo di sicurezza (anche se non privo di complicazioni (16)). Questi studi, tuttavia, possiedono criteri di inclusione non sufficientemente chiari rendendo i loro risultati difficili da generalizzare.

Conclusioni: sebbene non del tutto basata sull'evidenza, l'estensione dell'intervento chirurgico è frequentemente adattata all'estensione della patologia; il che può sembrare un approccio ragionevole. Nel corso della prima FESS si raccomanda una chirurgia conservativa. La decisione di preservare o asportare il turbinato medio può essere lasciata alla discrezione del chirurgo sulla base dello stato della malattia. Non ci sono abbastanza

dati che supportino l'impiego dei balloon catheters come tecnica alternativa alle procedure standard di FESS.

Chirurgia di revisione

Approssimativamente il 20% dei pazienti operati risponde in maniera insoddisfacente all'intervento chirurgico associato a terapia medica e eventualmente richiede un secondo intervento (17). La lateralizzazione del turbinato medio, la formazione di croste ed aderenze nel meato medio, un'incompleta resezione del processo uncinato e cellule etmoidali preservate costituiscono reperti frequenti in pazienti sottoposti a chirurgia di revisione (18). Una poliposi estesa, l'asma bronchiale, una pregressa chirurgia di revisione, l'intolleranza all'ASA e la fibrosi cistica sono fattori predittivi per una ESS di revisione (19, 20, 21). Può avere una certa importanza anche il coinvolgimento infiammatorio dell'osso sottostante (22). I problemi tecnici legati ad una chirurgia di revisione sono stati segnalati da Cohen e Kennedy (23) e più recentemente da Javer (24). Possono trovare indicazione una procedura chirurgica più estesa così come approcci per via esterna (11,25). È stato riportato che le percentuali di successo di una ESS di revisione variano dal 50 al 70% (26,27). Le percentuali di complicanze di una chirurgia di revisione sono superiori quando confrontate con il primo intervento e si aggirano all'incirca attorno all'1% ma possono essere ancora più alte fino al 7% (28,29).

Conclusioni: la ESS di revisione è indicata solo se il trattamento medico non si dimostri sufficientemente efficace. Generalmente si osserva un sostanziale miglioramento sintomatologico (sia in CRSsNP che in CRSwNP) anche se il miglioramento appare leggermente inferiore a quello ottenibile dopo il primo intervento chirurgico. Le percentuali di complicanze e soprattutto il rischio di recidiva sono superiori in confronto alla prima chirurgia. Alcuni pazienti lamentano ancora sintomi di rinosinusite cronica dopo diverse ed estese procedure chirurgiche. Le scansioni TC mostrano frequentemente alterazioni della mucosa adiacenti a margini ossei osteitici in cavità sinusali ampiamente operate. In genere, in questi soggetti non è indicata una chirurgia di revisione mentre può essere un'opzione alternativa una chirurgia radicale (25).

5.3.2 Trattamento della CRS nei bambini

Adenoidectomia con/senza irrigazione sinusale e dilatazione mediante balloon

Il razionale alla base dell'adenoidectomia in soggetti con CRS deriva dall'ipotesi che le adenoidi siano un serbatoio batterico rinofaringeo e dalla possibilità che molti sintomi possano essere correlati proprio alle adenoiditi. Il vantaggio della sola adenoidectomia nel trattamento dei bambini con CRS è stato recentemente valutato da una meta-analisi (30). Tutti gli studi hanno dimostrato che i sintomi sinusitici o gli outcomes migliorano nella metà o più dei pazienti dopo adenoidectomia. Ramadan e Tiu hanno segnalato i fallimenti dell'adenoidectomia in un periodo di oltre dieci anni e hanno riscontrato che i bambini più piccoli di 7 anni e quelli con asma sono probabilmente più soggetti a insuccesso dopo adenoidectomia e candidati a richiedere una FESS di "salvataggio" (31). L'irrigazione della cavità mascellare viene effettuata frequentemente in associazione all'adenoidectomia. Per valutare l'efficacia di questo intervento aggiuntivo, Ramadan e collaboratori hanno analizzato 60 bambini sottoposti ad adenoidectomia per CRS (sintomi e scansioni positive nonostante una terapia medica prolungata), 32 dei quali avevano subito anche un lavaggio ed un esame colturale attraverso il meato medio (32). Tutti i bambini avevano ricevuto un'antibioticoterapia post-operatoria per due settimane e gli outcomes erano stati valutati almeno 12 mesi dopo l'intervento chirurgico. I pazienti sottoposti a sola adenoidectomia

presentavano una percentuale di successo del 61% a 12 mesi in confronto a quelli sottoposti ad adenoidectomia con lavaggio che mostravano una percentuale di successo superiore pari all'88%. I bambini con uno score TC di Lund-McKay più alto e asma presentavano un migliore successo con adenoidectomia + lavaggio rispetto all'adenoidectomia da sola. Questi dati suggeriscono che l'irrigazione antrale aggiunge efficacia all'adenoidectomia e che un ciclo prolungato di antibiotici (IV) potrebbe non essere necessario a ottenere un buon risultato.

La "balloon sinusoplasty" è stata approvata dalla FDA per l'impiego nei bambini negli Stati Uniti nel 2006 e uno studio preliminare ha dimostrato come la procedura sia sicura e fattibile (33). In questo studio, la percentuale di successo dell'incannulamento è stata del 91% e la maggior parte dei seni trattati sono stati mascellari. La più comune causa di insuccesso dell'incannulamento con il balloon catheter è stata la presenza di un'ipoplasia del seno mascellare. In un recente studio non randomizzato concernente bambini con CRS non responsivi a terapia medica, sono stati confrontati l'adenoidectomia e la balloon catheter sinusoplasty. L'80% dei pazienti sottoposti a balloon sinusoplasty ha mostrato un miglioramento sintomatologico in confronto al 52,6% dei bambini sottoposti ad adenoidectomia. Poiché alcuni dei soggetti sottoposti a balloon sinusoplasty hanno subito anche un'irrigazione, è difficile da questo studio distinguere l'effetto della dilatazione da quello dell'irrigazione. Riassumendo, la maggior parte dei dati chirurgici a disposizione sostengono l'adenoidectomia con irrigazione sinusale come primo step nella gestione dei bambini con CRS refrattaria al trattamento medico massimale. Non è possibile stabilire se la "balloon maxillary sinusoplasty" fornisca un beneficio addizionale all'irrigazione da sola o in associazione all'adenoidectomia.

Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS)

Una meta-analisi dei risultati FESS nella popolazione pediatrica ha mostrato che questa modalità chirurgica è efficace nel ridurre i sintomi con una percentuale di successo dell'88% ed una bassa percentuale di complicazioni (34). Le iniziali preoccupazioni circa i possibili effetti avversi della FESS sullo sviluppo facciale sono stati fugati da uno studio a follow up di lungo termine di Bothwell e collaboratori che non ha dimostrato nessun impatto della FESS sui parametri qualitativi e quantitativi dello sviluppo facciale in età pediatrica, valutato fino a 10 anni post-operativamente (59). Molti hanno strenuamente sostenuto un approccio limitato della FESS nei bambini, consistente nella rimozione di qualsiasi evidente ostruzione (es. polipi o concha bullosa) oltre ad una etmoidectomia anteriore ed un'antrostomia meatale media. Questo approccio tipicamente produce dei significativi miglioramenti nell'ostruzione nasale (91%), rinorrea (90%), post nasal drip (90%), cefalea (97%), iposmia (89%) e tosse cronica (96%) (35). Ramadan e colleghi hanno osservato che l'uso dei corticosteroidi durante una FESS potrebbe ovviare ad un secondo intervento (60). Younis in una review dei dati disponibili ha suggerito che il secondo intervento non è necessario nella maggioranza dei bambini dopo FESS (36). Esistono pochi reports sulle cause di insuccesso della ESS nei bambini. I lavori più completi descrivono 23 di 176 bambini (13%) in cui è fallita la FESS richiedendo una revisione (33). I più comuni reperti in questi pazienti sono stati aderenze (57%) e stenosi dell'ostio del seno mascellare o "missed maxillary sinus ostium" (52%). Nel 39% dei casi la malattia è recidivata nei seni operati mentre nel 26% dei casi l'intervento chirurgico si è reso necessario a causa della presenza della patologia in seni che originariamente non erano stati operati. In un altro report, una review retrospettiva di bambini con CRS sottoposti a ESS, ha fornito un 39,6% di soggetti che ha continuato ad avere uno scolo muco-purulento per più di tre mesi dopo chirurgia (37). La poliposi naso-sinusale, una storia di rinite allergica e il sesso maschile venivano più frequentemente e significativamente osservati nel gruppo di coloro che ha continuato ad avere problemi dopo

ESS. In conclusione, l'approccio chirurgico più sostenuto nei bambini con CRS con insuccesso della terapia medica massimale probabilmente consiste in un tentativo iniziale di adenoidectomia con un lavaggio del seno mascellare con o senza dilatazione mediante balloon, seguito da FESS in caso di ricorrenza dei sintomi. Un'eccezione a quanto detto sono i bambini con fibrosi cistica, poliposi nasale, polipo antrocoanale o rinosinusite allergica fungina nei quali la FESS è l'iniziale opzione chirurgica da preferire per ridurre la gravità della patologia. Sfortunatamente, la maggior parte dei dati a supporto di questa raccomandazione non sono basati su studi prospettici randomizzati. È pertanto chiaro che, per migliorare le evidenze a disposizione, dovrebbero essere intrapresi studi clinici prospettici, randomizzati, controllati.

5.3.3 Evidence Based Surgery per CRSwNP

Introduzione

I polipi nasali colpiscono approssimativamente il 20% dei pazienti con CRS. Da una prospettiva clinica, radiologica ed istologica la risposta infiammatoria della mucosa è più accentuata nei pazienti con polipi nasali piuttosto che in quelli senza polipi e la percentuale di recidiva dopo chirurgia per poliposi nasale tende ad essere più alta (38). L'intervento chirurgico viene preso in considerazione in pazienti che non mostrano miglioramenti dopo un ciclo di trattamento medico massimale. La FESS implica un'exeresi delle neoformazioni polipoidi e della mucosa iperplastica e l'apertura degli osti dei seni. La rimozione del tessuto infiammatorio e la riduzione del carico antigenico che sostiene la flogosi, così come il miglioramento della ventilazione dei seni e la clearance muco-ciliare, sono probabili meccanismi per cui la FESS migliora la sintomatologia nella poliposi nasale. L'outcome post-chirurgia della poliposi è influenzato dal fatto che i polipi possono essere o idiopatici o correlati alla sottostante condizione della mucosa come una patologia respiratoria esacerbata dall'aspirina, la fibrosi cistica o la discinesia ciliare primitiva. Comunque l'efficacia a lungo termine della chirurgia è quasi certamente influenzata dal regime di trattamento medico prescritto post-operatoriamente e dalla conseguente compliance allo stesso.

Efficacia della chirurgia per la poliposi nasale

Una serie di studi hanno dimostrato che la chirurgia sinusale in pazienti con poliposi nasale può determinare una riduzione dei sintomi nasali ed un miglioramento nella qualità di vita. Daziel et al. hanno valutato 33 articoli pubblicati fra il 1978 e il 2001 (39). Le conseguenze di questa review sono che la FESS è sicura ed efficace nel trattamento della maggior parte dei pazienti.

Efficacia della chirurgia per la poliposi nasale confrontata con la CRSsNP

Nonostante le aumentate percentuali di revisione, i pazienti con poliposi possono avere più miglioramenti a seguito di chirurgia sinusale rispetto ai pazienti con CRSsNP (40). In un'ampio studio, la FESS veniva eseguita in 251 pazienti con CRS refrattaria al trattamento medico (86 con polipi e 165 senza), i quali venivano poi seguiti per almeno 12 mesi. Gli scores sintomatologici miglioravano in maniera significativa in entrambi i gruppi e non c'erano differenze importanti fra i due gruppi eccetto che nei sintomi orofaringei, che risultavano maggiormente migliorati nei pazienti senza polipi (41). In un altro studio, 43 pazienti con poliposi venivano confrontati con 76 pazienti senza poliposi prima e dopo ESS. Nonostante degli scores obiettivi significativamente peggiori, i pazienti con poliposi

mostravano sorprendentemente e significativamente degli scores sulla qualità di vita migliori e cefalea o dolore facciale minore sia pre che post-operatoriamente (38).

Efficacia della chirurgia per la poliposi nasale confrontata con la terapia medica

In uno studio randomizzato controllato che confronta l'effetto sulla qualità di vita dei trattamenti medico e chirurgico nella CRS, sono stati valutati 90 pazienti prima e dopo 6 e 12 mesi di follow-up a seguito sia di terapia medica che chirurgica (42). Entrambi i trattamenti miglioravano significativamente quasi tutti i parametri senza che venisse riscontrata un'importante differenza fra le due tipologie di trattamento. La presenza di polipi nasali non influiva negativamente sull'outcome finale nè dopo trattamento medico nè dopo quello chirurgico. Questi risultati suggeriscono che sia la terapia medica che quella chirurgica possono portare a effetti simili nel migliorare la qualità di vita (43).

Estensione del trattamento

È stata intrapresa un'ampia varietà di procedure chirurgiche per trattare la CRS ed attualmente la stragrande maggioranza di queste vengono eseguite endoscopicamente. Sebbene il trattamento con sola polipectomia allevi efficacemente i sintomi di blocco nasale, è associato ad un'alta percentuale di recidiva (44,45). Nel 1997, Jankowski et al. hanno confrontato prospetticamente la soddisfazione dei pazienti e la percentuale di recidiva della poliposi nasale in un gruppo di pazienti con poliposi severa, 39 dei quali sottoposti ad etmoidectomia radicale (nasalizzazione) e 37 sottoposti ad etmoidectomia funzionale eseguite da due differenti chirurghi (11). È stato riscontrato che il gruppo nasalizzazione aveva una percentuale di recidiva significativamente inferiore pari al 22,7% contro il 58,3% nel gruppo etmoidectomia funzionale. Anche il beneficio funzionale complessivo veniva riferito essere decisamente maggiore nel gruppo nasalizzazione, suggerendo che il trattamento della poliposi nasale con etmoidectomia completa porta a migliori risultati a lungo termine rispetto all'etmoidectomia incompleta. In un più recente studio è stata redatta una review retrospettiva delle percentuali di revisione e delle complicanze in 149 pazienti sottoposti a estesa FESS (46). I risultati di questo studio offrono alcune evidenze come quella secondo cui una chirurgia sinusale estesa eseguita da un rinologo esperto può portare una percentuale di revisione più bassa senza compromettere la sicurezza del paziente.

Chirurgia del recesso frontale

L'ispessimento della mucosa del recesso frontale conduce facilmente ad un'ostruzione dell' "outflow tract" al seno frontale. Una recente review sull'evidenza dell'efficacia clinica delle tecniche chirurgiche per il seno frontale nei soggetti con CRS ha riscontrato una percentuale di successo generalmente elevata; tuttavia alcuni di questi studi erano piccoli e il periodo di follow-up abbastanza a breve termine. Va detto che questa review non distingue fra CRS con e senza polposi nasale. Chan et al. riportano i risultati di un gruppo di 58 pazienti con CRS eosinofila (molti dei quali con poliposi nasale) dopo sinusotomia frontale (Draf IIa) con un follow-up medio di 61,6 mesi. Si otteneva una percentuale di pervietà molto alta pari a circa l'85% (sebbene fosse leggermente più bassa rispetto al 90% riscontrato nei pazienti con CRS non eosinofila). Questi studi dimostrano che la sinusotomia frontale eseguita da chirurghi esperti può produrre delle percentuali di pervietà a lungo termine eccellenti (61). Friedman riferisce una percentuale di pervietà

lievemente inferiore del 71,1% dopo un periodo di follow up ugualmente lungo in un gruppo di 152 pazienti in cui veniva eseguita una sinusotomia frontale (Draf IIa) (47).

Approcci al seno mascellare

Nel tentativo di asportare la mucosa polipoide il più completamente possibile dal seno mascellare, sono state effettuate antrotomie anteriori per consentire l'accesso agli strumenti endoscopici. L'efficacia di questa manovra sull'outcome dopo FESS è stato oggetto di un piccolo numero di studi. Uno di questi studi ha confrontato i risultati dell'esecuzione di una puntura in fossa canina con l'asportazione dei polipi mediante antrostomia meatale media (48). Dopo 12 mesi di follow up non è stato osservato nessun beneficio aggiuntivo della procedura via fossa canina rispetto all'antrostomia meatale media convenzionale. Gli autori, quindi, hanno concluso che nonostante la puntura in fossa canina sia una metodica utile per rimuovere una patologia mucosale grave che non può essere raggiunta mediante un'antrostomia meatale media, non garantisce un miglior outcome chirurgico sia soggettivo che oggettivo nei pazienti con poliposi nasale. Comunque, studi caso-controllo hanno riscontrato che pazienti, che sono stati sottoposti ad una puntura in fossa canina, presentano un outcome migliore rispetto a quelli con patologia, di simile severità, ma che non hanno subito alcuna puntura (49,50). Un altro approccio ad un antro mascellare cronicamente malato è stato quello di abbassare la parete mediale del seno mascellare al livello del palato duro. Questa procedura necessita perlomeno di una rimozione parziale del turbinato medio ed è stata ribattezzata come "mega-antrostomia". Cho e Hwang riportano una serie di 28 pazienti sottoposti a 42 mega-antrostomie per sinusite mascellare resistente (51). Tutti i pazienti avevano precedentemente avuto un intervento chirurgico sul seno mascellare (numero medio di procedure 2,3). Al momento della valutazione post-operatoria più recente, il 74% dei pazienti riferiva una completa risoluzione dei sintomi mentre il 26% riferiva un miglioramento sintomatologico parziale. Non si registravano complicazioni e la percentuale di revisione era dello 0%.

Assistenza medica perioperatoria

I polipi rimossi chirurgicamente hanno un'elevata tendenza a recidivare senza una gestione medica post-operatoria piuttosto aggressiva. Il management chirurgico può essere usato per ridurre la quantità d'infiammazione in modo tale che il trattamento medico possa diventare più efficace e la percentuale di recidiva possa essere ridotta. Un trattamento medico post-operatorio prolungato con sprays a base di corticosteroidi topici sembrerebbe migliorare gli outcomes post FESS nella CRSwNP. Esiste l'evidenza che la somministrazione di steroidi sistemici nel post-operatorio, per soggetti che hanno polipi, possa avere un significativo impatto sul loro decorso post-chirurgico (52).

Efficacia della chirurgia di revisione per la poliposi nasale

Anche dopo una meticolosa asportazione dei polipi e della mucosa polipoide, un'apertura di tutti gli osti naturali dei seni e un'ottimale assistenza medica post-operatoria, alcuni pazienti si presentano con un recidiva di malattia. Il recesso frontale è l'area più comune di recidiva, probabilmente perché è così facilmente stenotizzabile nel post-operatorio da aderenze cicatriziali e dalla flogosi ricorrente. Molti studi hanno analizzato i fattori prognostici che influenzano il successo della ESS e, a tale proposito, è stato riscontrato che il dato anamnestico di una pregressa ESS costituisce spesso un fattore sfavorevole giacché contribuisce ad un outcome chirurgico scadente.

L'estensione della chirurgia di revisione è largamente guidata dai risultati post-operatori apprezzabili alla TC. Se la persistenza di celle o di setti causa ancora l'ostruzione o la stenosi degli osti dei seni, allora se ne richiederà la rimozione. Tuttavia, nei casi di poliposi nasale massiva, non è raro per il recesso frontale essere stato completamente liberato da celle ma risultare, comunque, ristretto o occluso da tessuti molli o da processi di neo-osteogenesi. La conseguenza è che il recesso frontale necessita di essere allargato oltre i suoi limiti anatomici. Durante la procedura di Lothrop modificata per via endoscopica, il pavimento del seno frontale ed i setti intersinusalari vengono rimossi, creando un ampio ostio comune (53). Uno studio pubblicato molto recentemente, su 122 pazienti sottoposti a intervento di Lothrop modificato per via endoscopica, ha riportato una percentuale di pervietà frontale del 90% (54). Sempre recentemente segnaliamo una meta-analisi, su 612 casi di procedure endoscopiche modificate di Lothrop (55), la quale suggerisce che questa procedura è un'opzione molto buona qualora la sinusite frontale persista dopo l'esecuzione di una sinusotomia frontale. Questa tecnica sembrerebbe offrire una percentuale di successo simile alle procedure di oblitterazione del seno frontale ma con molta meno morbilità.

Complicazioni del trattamento chirurgico della poliposi nasale

Numerose complicanze significative sono state segnalate dopo FESS per poliposi nasale. Per fortuna la frequenza di complicazioni severe sembrerebbe essersi ridotta col tempo ed il rischio che si verificano lesioni maggiori orbitarie, intracraniche o vascolari è attualmente molto basso. Una review sistematica redatta da Dalziel et al nel 2006 sulla sicurezza e sull'efficacia della FESS per l'asportazione delle neoformazioni polipoidi ha passato in rassegna tre studi randomizzati controllati, quattro studi comparativi non randomizzati e 35 case series studies (56). Le complicazioni maggiori variavano da 0% a 1.5% e quelle minori da 1.1% a 20.8%. Un'infezione veniva segnalata nel 16% delle FESS e nel 28% delle procedure convenzionali. La recidiva di malattia variava da 4% al 60% con una media del 20% in tutti gli studi recensiti. La recidiva dopo chirurgia di revisione variava dal 3% al 42% con una media del 6%. La National Audit in Inghilterra e Galles ha valutato la percentuale di complicazioni dopo chirurgia per poliposi e rinosinusite cronica (57). Complicanze maggiori venivano osservate nello 0.4% dei casi, complicanze minori nel 6.6%. Veniva riscontrata una significatività statistica nelle percentuali di complicanze fra i gradi di poliposi, aumentato score di Lund-Mackay, aumentato score dell'American Society of Anesthesiology e fra pazienti con pregressa chirurgia sinusale. Uno studio retrospettivo elaborato da Ecevit et al ha confrontato la percentuale di complicazioni con microdebrider fra 90 casi (177 lati) di CRSwNP e 49 casi (98 lati) di CRSsNP (58). La percentuale di complicazioni minori e maggiori per il gruppo con polipi nasali era del 11.8% e del 0.5% rispettivamente. Veniva riferita soltanto una complicanza maggiore, una fistola cerebrospinale che veniva riparata intraoperatoriamente. La percentuale di complicazioni per il gruppo senza polipi era del 4%. La differenza fra le percentuali di complicanza dei due gruppi era statisticamente significativa.

CONCLUSIONI

Questa review vuole essere un valido strumento mediante il quale poter conoscere meglio le caratteristiche e, soprattutto, i percorsi diagnostici (che seppur standardizzati conservano delle diversità dovute alla cultura scientifica oltre che all'organizzazione del sistema di assistenza territoriale) della patologia rinosinusale così da poterla inquadrare e, quindi, trattare in modo corretto ed adeguato. Il confronto dei comportamenti clinici dei vari gruppi scientifici internazionali ci ha permesso di evidenziare i punti di forza e i limiti delle attuali evidenze scientifiche. Relativamente alla definizione della patologia appare ampiamente condivisa la scelta del termine rinosinusite, invece del più popolare sinusite, ad indicare un'inflammazione coinvolgente la mucosa che riveste le fosse nasali e i seni paranasali come conseguenza della stretta contiguità e delle caratteristiche istologiche dei due distretti. L'eziologia permette di individuare due forme principali: virale (definita anche Common Cold) e batterica, ricordando che soltanto una piccola percentuale di soggetti con ARS post-virale svilupperà un'ABRS. Discorso a parte meritano le forme micotiche inquadrabili per lo più nel contesto di infezioni croniche in o senza associazione ad allergia. In base alla durata della malattia si distinguono essenzialmente la forma acuta (con la variante acuta ricorrente) e quella cronica non senza discordanze fra le varie linee guida. L'esistenza di una forma subacuta continua ad essere riconosciuta unicamente dal gruppo americano. Ricordiamo che la forma acuta si accompagna sempre ad una completa risoluzione dei sintomi (spontaneamente o a seguito di appropriato trattamento) mentre nella forma cronica non c'è mai completa risoluzione dei sintomi, la cui intensità è comunque minore a quella della ABRs.

Entrando nel merito della definizione, fra tutte abbiamo preferito quella proposta dall'EPOS poiché tiene conto con molta chiarezza di tutti i caratteri (clinici-endoscopici-radiologici) distintivi della malattia, sottolineando anche le differenze fra bambini e adulti. Da un punto di vista epidemiologico i dati sulla prevalenza sono apparsi molto vicini fra loro pur mostrando una certa variabilità, dipendente soprattutto dalle modalità di studio. Delle linee guida passate in rassegna quella EPOS ha messo in evidenza i dati epidemiologici più rilevanti.

La forma acuta si attesta su una prevalenza variabile dal 6 al 15% e/o 2-16% a seconda dei parametri di studio. La causa principale dell'ARS sarebbero i virus, con il 0,5-2 % dei pazienti che sviluppa un'ABRS a seguito di un'infezione virale. La prevalenza dell'ARS varia con le stagioni (più alta nei mesi invernali) e i cambiamenti climatici, aumentando consensualmente all'umidità e all'inquinamento atmosferico.

Considerando i pochi studi disponibili, fra le forme croniche la CRSsNP avrebbe una prevalenza variabile dal 1,1% (sondaggio Coreano), al 5-15% (secondo dati Statunitensi) al 10,9% (range 6,9-27,1% secondo i criteri EPOS 2012), con un rapporto maschi/femmine di 4:6; la prevalenza della CRSwNP oscillerebbe, invece, tra il 0,5 (Corea) e il 4,3% (Finlandia). Questi dati appaiono non completamente attendibili, con la tendenza spesso a sovrastimare la prevalenza della CRS (quella reale delle forme diagnosticate sarebbe molto più bassa, pari al 2-4%), a causa sia della scarsità di studi che, soprattutto, della modalità e degli strumenti impiegati per la diagnosi (questionari, sondaggi telefonici, endoscopia). In tal senso bisognerebbe poter giungere ad una diagnosi definitiva della malattia basandosi prevalentemente su endoscopia e TC.

I fattori predisponenti sono principalmente rappresentati da allergia, deficit/discinesia ciliare, fibrosi cistica, asma, stati di immunodeficienza, patologie sistemiche croniche, intolleranza all'ASA, fattori ambientali, fumo e varianti anatomiche. Dagli studi contenuti nelle linee guida esaminate emerge l'idea che ciascun fattore predisponente eserciti su un altro/i un'influenza variabile, risultante spesso in un'azione sinergica che aumenta le probabilità di sviluppare una rinosinusite. Ne sono una dimostrazione il fumo di sigaretta e l'allergia, entrambi implicati nel blocco della funzione ciliare. In effetti, la compromissione

della clearance muco-ciliare nella rinite allergica predispone all'insorgenza di ARS mentre il fumo di sigaretta sembra compromettere, almeno in studi in vitro, la ciliogenesi in maniera dose-dipendente. Tuttavia, pur essendoci una certa omogeneità di opinioni nella comunità scientifica relativamente alla patogenesi della CRS, non tutti sostengono il ruolo del deficit ciliare, nonostante esso si sia dimostrato una caratteristica di tutte le forme di rinosinusite.

L'esposizione attiva o passiva al fumo di sigaretta è associata sia allo sviluppo di ARS che di CRS. In particolare, fumatori attivi con rinite allergica presentano un'aumentata suscettibilità all'ARS rispetto ai non fumatori con rinite allergica.

L'influenza dell'allergia è molto dibattuta. Il suo ruolo, secondo le linee guida europee e canadesi, rimane poco chiaro sebbene i dati epidemiologici mostrino un'aumentata incidenza e prevalenza della rinite allergica nei soggetti con CRS. Ciò, come indicato dal gruppo americano, potrebbe essere riferito al fatto che lo stato di iperreattività associato alla rinite allergica può aumentare la suscettibilità alla flogosi rinosinusale predisponendo, quindi, a rinosinusite. Segni di malattia muco-periostale alla TC sembrano essere più frequenti negli allergici rispetto ai non allergici ed un fallimento terapeutico dell'allergia sembra ridurre le probabilità di successo dell'intervento chirurgico nella CRS.

Malgrado la CRSwNP e l'asma siano strettamente e frequentemente connesse nello stesso paziente (Sindrome rino-bronchiale), la loro relazione non è ancora per nulla chiara. Da un recente studio GA2LEN l'associazione con l'asma sembrerebbe più forte nei pazienti affetti sia da CRS che da rinite allergica.

L'intolleranza all'ASA è riscontrabile con frequenza e severità variabile nei pazienti affetti da CRS (senza e con poliposi). Tra i soggetti con "Aspirin sensitivity" il 36-96% ha una CRSwNP e fino al 96% presenta modificazioni radiologiche a carico dei seni paranasali.

Sulle varianti anatomiche i pareri sono ampiamente discordanti. Alcuni autori sostengono che certe varianti siano un fattore di rischio potenziale per lo sviluppo di CRS e che la loro correzione si associ ad un miglioramento dei parametri obiettivi. Altri autori non hanno trovato alcuna correlazione con la CRS o non hanno evidenziato alcun rapporto fra opacizzazione dei seni, varianti anatomiche e scores sintomatologici. Altri ancora hanno semplicemente dimostrato come la prevalenza delle anomalie anatomiche non sia più comune nei pazienti con CRS o poliposi nasale rispetto alla popolazione normale, pur riconoscendone il ruolo nel favorire lo sviluppo della rinosinusite.

Il legame fra CRS e fibrosi cistica (FC) è assolutamente accettato da tutte le linee guida. Viene riportata una prevalenza dei polipi nasali in circa il 40% dei pazienti affetti da FC, suggerendo un'interazione fra la mutazione genica della fibrosi cistica e la CRS. Il fatto che i polipi nella FC abbiano una composizione più neutrofila che eosinofila consente di proporre che la genesi della poliposi nasale possa avvenire attraverso un differente meccanismo patogenetico, anche in considerazione del profilo citochinico sia Th1 che Th2 rilevato nei soggetti con CRS.

Esistono poi altre condizioni predisponenti da tenere in considerazione ma un po' meno significative e non riconosciute da tutte le linee guida tra cui ricordiamo la MRGE, l'*Helicobacter Pylori*, l'ansia e la depressione, i fattori genetici (ruolo ammesso nei pazienti con fibrosi cistica e discinesia ciliare primitiva), la gravidanza, lo stato endocrinologico, i biofilms (casi di CRSwNP con presenza di biofilms sono correlati ad una maggiore severità della patologia e a un decorso post-operatorio peggiore), i fattori iatrogeni (possono essere responsabili del fallimento della FESS e favorire la cronicizzazione) e l'osteite.

Il quadro clinico delle forme acute riconosce come sintomi principali il blocco/ostruzione/congestione nasale, il dolore/tensione/pressione facciale, la rinorrea anteriore/scolo purulento posteriore. L'ipo/anosmia viene considerata fra i sintomi cardine dalle linee guida EPOS e canadese ma non da quelle americane. La distinzione fra sintomi maggiori e minori (a nostro avviso utile ed estremamente didattica) è mantenuta ancora dal gruppo canadese mentre è stata abbandonata dagli altri due principali gruppi di studio (americano ed europeo). Almeno per le linee guida EPOS e relativamente all'età infantile,

diventano sintomi principali la febbre e la tosse, riscontrabili con una frequenza simile a quella della rinorrea. Il gruppo americano non considera la febbre come segno cardinale di ABRS poiché specificità e sensibilità di questo parametro sono solo circa del 50 % .

Nelle forme croniche i sintomi principali sono gli stessi ma, come ribadito da EPOS, si presentano con minore intensità. Il gruppo canadese sottolinea il fatto che il dolore/pressione facciale prevalga nelle forme senza poliposi mentre l'ipo/anosmia in quelle con poliposi nasale. Sia per le forme acute che croniche il quadro è completato da una serie di altri sintomi quali l'odontalgia, l'ovattamento auricolare, la cefalea, la tosse, l'alitosi e la faringodinia di riscontro abbastanza frequente. Nella rinosinusite acuta, quale risultato di un consenso trasversale fra le varie linee guida, la diagnosi è prevalentemente clinica, basata su anamnesi ed esame obiettivo. EPOS, in particolare, sottolinea che l'endoscopia nasale non è indispensabile e non sono raccomandati né aspirati sinusali né esami colturali delle secrezioni nasali come sostenuto anche dalle linee guida canadesi. Inoltre, sempre secondo EPOS, le indagini microbiologiche dovrebbero essere riservate solo ai casi di malattia ricorrente o atipica.

La diagnostica per immagini ha nella TC l'indagine di prima scelta e non è necessaria per la diagnosi in pazienti che già rispondono ai criteri clinici diagnostici di ARS. Può essere richiesta per confermare la diagnosi ma dovrebbe essere presa in considerazione solo nel caso di malattia severa o nel sospetto di complicanze. La radiologia tradizionale e la RMN sono insensibili e la loro utilità è limitata a causa del gran numero di risultati falsi positivi e negativi. Il sospetto di complicanze costituisce l'unica indicazione per la RMN nella gestione e valutazione di ARS.

Per la forma cronica l'esame endoscopico nasale è sicuramente utile nella diagnosi di CRS poiché offre informazioni sullo stato infiammatorio della mucosa rinosinusale, sulla presenza di ostruzioni, masse o altre lesioni nasali oltre che per la possibilità di guidare il prelievo di campioni per esame colturale e/o istologico. Tra le tecniche di imaging il gold standard è ancora rappresentato dalla TC i cui risultati, tuttavia, devono assolutamente essere correlati ai reperti clinici ed endoscopici per poter esprimere una loro interpretazione significativa. Diversi studi hanno dimostrato che la TC non può essere usata come unico indicatore di CRS a causa dell'alta percentuale di falsi positivi; infatti, anomalie accidentali alla TC possono essere ritrovate con frequenza variabile nella popolazione (un quinto secondo EPOS, un terzo secondo BSACI).

La TC dovrebbe essere impiegata per avvalorare la storia clinica e l'esame endoscopico dopo il fallimento della terapia medica e, quindi, per pianificare il trattamento chirurgico. Solo in presenza di segni e sintomi unilaterali o altri segni minacciosi dovrebbe essere considerata come primo step diagnostico. Nelle linee guida del gruppo americano, oltre ad una piena condivisione di quanto finora esposto, si menziona come la sintomatologia del paziente e la qualità di vita non siano necessariamente correlate all'estensione della patologia evidenziata alla TC.

Citologia nasale, biopsia e indagini microbiologiche appaiono strumenti di dubbia utilità nella diagnosi di CRS e comunque non essenziali. Soprattutto EPOS ricorda che è disponibile un'ampia serie di test diagnostici per supportare la diagnosi differenziale e definire la presenza o meno di uno o più fattori predisponenti ed eziologici. Il limite, per queste indagini di II e III livello, è rappresentato dal fatto che molte di esse sono presenti soltanto nei dipartimenti di ricerca e alta specializzazione e, quindi, non sempre fruibili. Il vantaggio è invece quello di offrire una definizione dettagliata della patologia ed un inquadramento del paziente rinologico di carattere più generale, ben oltre i confini del distretto rino-sinusale.

Se per la gestione della forma virale è sufficiente un trattamento esclusivamente sintomatico, il management terapeutico della forma acuta batterica e di quelle croniche, basato prevalentemente sull'impiego di corticosteroidi intranasali topici ed antibiotici, non può prescindere da scelte estremamente razionali che tengano in considerazione l'eziologia della rinosinusite, i patterns locali di resistenza batterica oltre che la storia clinica del paziente. Un atteggiamento prudente e coscienzioso potrebbe permettere, in questo senso,

di fronteggiare il crescente fenomeno delle resistenze batteriche e di trattare la patologia solo in caso di effettiva necessità, potendo essa risolversi in molti casi senza trattamento antibiotico. Proprio in questa direzione si muove la raccomandazione dell'EPOS, che invita inizialmente ad impiegare quella molecola a spettro più ristretto purchè attiva contro i patogeni più probabili e che, a nostro avviso, appare ampiamente condivisibile. Non esistono evidenze a sostegno di un'antibioticoterapia a scopo profilattico né tantomeno topica. Per quei pazienti con lieve dolore e febbre $< 38.3^{\circ}\text{C}$ un atteggiamento di "wait and see" associato ad una terapia sintomatica costituisce la strategia terapeutica preferibile. L'inizio dell'antibioticoterapia va riservato ai casi di malattia severa con recrudescenza dopo 5-7 giorni o persistenza dopo 10 giorni della sintomatologia e non deve prescindere dal considerare l'età del paziente, il suo stato di salute generale e cardio-polmonare, la presenza di comorbidità (quali diabete, IRA, stati di immunodeficienza, etc...) e sintomi cronici, l'uso di antibiotici nei mesi precedenti e l'esposizione a bambini che frequentano l'asilo nido. Infatti, malattie sistemiche sottostanti classificano i pazienti come soggetti ad alto rischio per ricorrenza, resistenza antibiotica e complicanze; allo stesso modo i soggetti che abbiano utilizzato antibiotici negli ultimi 3 mesi o con sintomi cronici > 4 mesi o i genitori di bambini che frequentano le comunità, presentano un rischio maggiore di ospitare batteri penicillino o macrolido resistenti. Per il trattamento delle forme lievi, moderate e non complicate di ARS quasi tutte le linee guida non raccomandano l'uso degli antibiotici mentre non vi è uniformità di opinione né sull'antibiotico di prima scelta né sulla durata del trattamento (7 giorni estendibili a 14 per alcuni, 5-10 per altri). Dalla letteratura è emerso come non vi siano evidenti differenze nei risultati clinici fra schemi terapeutici differenti per dose e durata. In effetti, l'evoluzione della malattia e la risoluzione della sintomatologia tendono a rimanere simili indipendentemente dalla durata, lunga o breve, del ciclo di antibioticoterapia, sebbene un trattamento breve possa indubbiamente portare a meno effetti collaterali, maggiore compliance del paziente, minore probabilità di resistenze e costi più bassi. Numerose linee guida raccomandano come antibiotico iniziale l'amoxicillina per sicurezza, basso costo, limitato spettro microbiologico ed efficacia (conservata contro pneumococchi sensibili e mediamente resistenti ma persa contro ceppi di *M. Catarrhalis* ed *H. Influenzae* produttori di beta-lattamasi). Non sono raccomandati come terapia empirica né i macrolidi, né il trimetoprim-sulfametossazolo, né cefalosporine di seconda e terza generazione (in monoterapia) a causa di percentuali variabili di resistenza fra ceppi di *S. Pneumoniae* ed *H. Influenzae*.

La gestione dei fallimenti terapeutici iniziali per ABRs, pur nella diversità di strategia fra i vari gruppi scientifici, ha in comune l'impiego di antibiotici a spettro più ampio (amoxicillina-ac.clavulanico o fluorochinolone respiratorio) meglio se supportato, secondo IDSA (a nostro avviso in linea più teorica che pratica), da un esame culturale di campioni ottenuti mediante aspirazione diretta dal seno piuttosto che mediante tampone nasofaringeo.

Le esacerbazioni di CRS meritano un'antibioticoterapia a più largo spettro capace di agire oltre che sui comuni agenti eziologici anche su gram negativi di origine enterica, *S. Aureus* ed anaerobi. L'idea di migliorare la sintomatologia della CRS negli adulti (per esempio in quei pazienti che non hanno risposto in maniera accettabile a corticosteroidi topici e lavaggi nasali), mediante un trattamento a lungo termine (es. 2-3 mesi) con macrolidi a basso dosaggio, è apparsa senz'altro interessante ma non ancora raccomandabile come terapia convenzionale. Gli studi a disposizione presentano, infatti, troppi limiti oltre che una bassa e non significativa evidenza scientifica. I corticosteroidi topici intranasali (INCSs) vengono ormai ritenuti, da tutti i gruppi scientifici, assolutamente utili sia nell'ARS da lieve a moderata (come monoterapia) sia nelle forme severe (in aggiunta all'antibioticoterapia), sia nella CRS senza e soprattutto con poliposi. Costituiscono il presidio d'elezione per il trattamento dei polipi di piccole dimensioni e contribuiscono a ritardare le recidive. Per il raggiungimento di quest'ultimo obiettivo si raccomanda un uso a lungo termine da modulare in base al soggetto e soprattutto alle caratteristiche istologiche delle formazioni polipoidi (quelli più ricchi in eosinofili e IL-5 richiedono sicuramente un

trattamento più prolungato). Fra i fattori che influenzano la distribuzione del farmaco sulla mucosa naso-sinusale e quindi l'efficacia della terapia topica è importante ricordare il device (da preferire quelli ad alto volume e pressione positiva) e lo stato chirurgico dei seni (prechirurgicamente la diffusione è limitata indipendentemente dalla formulazione e dal device). I corticosteroidi topici moderni non offrono significativi vantaggi rispetto a quelli di prima generazione e, seppur variabile, la loro biodisponibilità sistemica rimane comunque bassa e inferiore rispetto a quella degli steroidi inalatori. Comunque, in particolare nei bambini, occorre prudenza nella scelta e nell'uso del corticosteroide intranasale allo scopo di minimizzare il rischio di effetti collaterali sistemici soprattutto se vi sia una contemporanea inalazione di steroidi per l'asma. Nella forma acuta l'impiego dei corticosteroidi sistemici (orali) è oggetto di discussione e raccomandato, seppur con delle limitazioni (breve durata), solo dal gruppo europeo allo scopo di alleviare i sintomi. Differente è il discorso per le forme croniche, soprattutto polipose, in cui varie evidenze rivelano l'efficacia terapeutica degli steroidi sistemici. Brevi cicli (cosiddetta "polipectomia medica") si dimostrano efficaci nel ridurre le dimensioni dei polipi e possono essere vantaggiosi prima di una chirurgia endoscopica. Fra i trattamenti adiuvanti oltre all'uso di analgesici, vengono raccomandati i decongestionanti orali e soprattutto topici (per un periodo limitato di tempo e comunque non oltre i 10 giorni per evitare un effetto rebound) ed i lavaggi nasali con soluzioni saline iso o ipertoniche (in varie formulazioni) poiché hanno mostrato un'evidente validità nel ridurre la congestione nasale e nel migliorare la clearance muco-ciliare. L'esperienza personale, supportata dai dati scientifici, consente di raccomandare le docce nasali (alla soluzione salina da nebulizzare possono essere aggiunti corticosteroidi, mucolitici, antibiotici e più recentemente anche acido ialuronico) in virtù della loro efficacia (maggiore nei bambini) e della capacità di prevenire la ricorrenza delle infezioni quando associate alla terapia convenzionale. Gli antiistaminici non sono raccomandati tranne che nei pazienti con coesistente rinite allergica. Dovrebbero essere intraprese e/o implementate ulteriori sperimentazioni e studi su larga scala con l'obiettivo di poter validare, e quindi sfruttare, alcuni farmaci e svariate terapie alternative (dai rimedi omeopatici all'agopuntura, etc...) che al momento non presentano una buona evidenza scientifica o, semplicemente, poter individuare nuove molecole da affiancare a quelle attualmente disponibili. In futuro, in particolare in pazienti selezionati con CRSwNP, un ruolo importante giocheranno senza dubbio gli anticorpi anti-IgE ed anti-IL-5 nei confronti dei quali esistono delle deboli evidenze che non ne consentono ancora l'uso. Relativamente al trattamento chirurgico è emerso un consenso trasversale tra i vari gruppi scientifici nel riconoscere la FESS come metodica d'elezione da riservare a quei pazienti che non rispondono alla terapia medica. L'efficacia e la sicurezza della chirurgia endoscopica, pur non essendo state valutate così ampiamente come quelle del trattamento medico, sono comprovate da diversi studi associandosi a miglioramenti negli scores sintomatologici (soprattutto ostruzione e scolo nasale), patologia specifici e generici sulla qualità di vita. L'estensione dell'intervento chirurgico va sempre adattata all'estensione della patologia cercando, ove possibile, di avere un atteggiamento conservativo almeno nel corso della prima procedura. Ne è testimonianza il fatto che il trattamento con sola polipectomia, pur attenuando efficacemente l'ostruzione nasale, si associa ad un'alta percentuale di recidiva; così come è vero il contrario, cioè che una FESS estesa possa portare ad una percentuale di revisione più bassa. Va ricordato che l'efficacia a lungo termine del trattamento chirurgico è quasi certamente influenzata dal regime terapeutico medico prescritto post-operatoriamente e dalla conseguente compliance allo stesso da parte del paziente. In questo senso l'ESS di revisione trova indicazione solo se la terapia medica post-operatoria non si sia dimostrata sufficientemente efficace nel controllare la patologia, considerando che le percentuali di complicanze e soprattutto il rischio di recidive sono superiori in confronto alla prima chirurgia. Una poliposi nasale estesa, l'asma bronchiale, una pregressa chirurgia di revisione, l'intolleranza all'ASA e la fibrosi cistica sono alcuni dei fattori predittivi per una chirurgia di revisione. Segnaliamo, infine, che la percentuale di complicanze severe post-chirurgiche si è progressivamente ridotta con il tempo e che,

oggiorno, il rischio di lesioni maggiori orbitarie, intracraniche o vascolari è molto basso (0-1,5 %).

BIBLIOGRAFIA

Capitolo 1

1. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al.; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2008 Feb;38(2):260-75.
2. Bachert C, Van Cauwenberge PB. Inflammatory mechanism sin chronic sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997; 51:209–17.
3. Bachert C, Bertrand B, Daele J, Jorissen M, Lefebvre R, Rombaux P, Schmelzer B. Belgian guidelines for the treatment of acute rhinosinusitis in general practice. *B-ENT* 2007;3(4):175-7.
4. Siow JK, Alshaikh NA, Balakrishnan A, Chan KO, et al.; Singapore Ministry of Health. Ministry of Health clinical practice guidelines: Management of Rhinosinusitis and Allergic Rhinitis. *Singapore Med J*. 2010 Mar;51(3):190-7.
5. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM Jr, Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(8):e72-e112.
6. Clinical practice guideline: adult sinusitis. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, et al. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Sep;137(3 Suppl):S1-31.
7. Snow V, Mottur-Pilson C, Hickner JM. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med* 2001;134:495–7.
8. Bhattacharyya N. Chronic rhinosinusitis: is the nose really involved? *Am J Rhinol* 2001;15:169 – 73.
9. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131(Suppl):S1–S62.
10. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012, Mar;(23):3 p preceding table of contents, 1-298.
11. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol*. 1988 Mar-Apr;105(3-4):343-9.
12. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med*. 1996 Mar;28(3):183-8.
13. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 May;40 Suppl 2:S99-193. Review. English, French.
14. Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:1209-23; quiz 1224-1205.
15. Infectious rhinosinusitis in adults; classification, etiology and management. International Rhinosinusitis Advisory Board. *Ear Nose Throat J* 1997;76:1-22.
16. Desrosiers . Frenkiel S, Hamid QA et al. Acute Bacterial sinusitis in adults: management in the primary care setting. *J Otolaryngol* 2002;31 Suppl 2:S2-14.
17. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, et al. Clinical practice guideline; adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137 Suppl 3:S1-31.
18. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *ClinExp Allergy* 2008;38:260-75.
19. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116 Suppl 6:S13-47.

20. Meltzer EO, Hamilos DI, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis developing guidance for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118 Suppl 5:S17-61.

Capitolo 2

1. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004; 193:3–5.
2. Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:320–3.
3. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope* 2003; 113:1199–205.
4. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratnanich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*. 2011 Sep;49(3):264-71.
5. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics*. 2007 Jun;119(6):e1408-12.
6. Bachert C, Hormann K, Mosges R, Rasp G, Riechelmann H, Muller R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy*. 2003 Mar;58(3):176-91.
7. Koskinen OM, Husman TM, Meklin TM, Nevalainen AI. The relationship between moisture or mould observations in houses and the state of health of their occupants. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1999 Dec;14(6):1363-7.
8. Suonpaa J, Antila J. Increase of acute frontal sinusitis in south western Finland. *Scand J Infect Dis*. 1990;22(5):563-8.
9. Bhattacharyya N. Air quality influences the prevalence of hay fever and sinusitis. *The Laryngoscope*. 2009;119(3):429-33.
10. Trevino RJ. Air pollution and its effect on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1996 Feb;114(2):239-41.
11. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, Kern J, Deckovic-Vukres V, Pucaric-Cvetkovic J, et al. Respiratory findings in pharmaceutical workers. *Am J Ind Med*. 2004 Nov;46(5):472-9.
12. Duclos P, Sanderson LM, Lipsett M. The 1987 forest fire disaster in California: assessment of emergency room visits. *Arch Environ Health*. 1990 Jan-Feb;45(1):53-8.
13. Vlastos I, Athanasopoulos I, Mastronikolis NS, Panogeorgou T, Margaritis V, Naxakis S, et al. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. *Ear, nose, & throat journal*. 2009 Apr;88(4):E17-9.
14. Tamashiro E, Xiong G, Anselmo-Lima WT, Kreindler JL, Palmer JN, Cohen NA. Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 Mar-Apr;23(2):117-22.
15. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child*. 2007 Dec;92(12):1136-40.
16. Holzmann D, Felix H. Neonatal respiratory distress syndrome--a sign of primary ciliary dyskinesia? *European journal of pediatrics*. 2000 Nov;159(11):857-60.
17. Hossain T, Kappelman MD, Perez-Atayde AR, Young GJ, Huttner KM, Christou H. Primary ciliary dyskinesia as a cause of neonatal respiratory distress: implications for the neonatologist. *J Perinatol*. 2003 Dec;23(8):684-7.
18. Brook I. Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 May;74(5):447-50.

19. Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology*. 2011 Mar;49(1):11-6.
20. Collins JG, Blackwell DL, Tonthat L, Shashy RG, Moore EJ, Weaver A, et al. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992 Summary health statistics for the U.S. population: National Health Interview Survey, 1997 Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota The role of nasal endoscopy in outpatient management. *Vital Health Stat* 10.1997;130(194):1-89.
21. Hughes RG, Jones NS. The role of nasal endoscopy in outpatient management. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1998 Jun;23(3):224-6.
22. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2006 Jul;116(7 Pt 2 Suppl 110):1-22.
23. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, Lotvall J, Cardell LO, Gunnbjornsdottir M, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis--a GA(2) LEN study. *Allergy*. 2011 Apr;66(4):556-61.
24. Greisner WA, 3rd, Settiple GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 1996 Sep-Oct;17(5):283-6.
25. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in European under estimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy*. 2011 Sep;66(9):1216-23.
26. Pihan RR, Pinna F, Bezerra TFP, Renata LopesMori RL, Voegels R. Prevalence of Chronic Rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology*. 2012;50(in press).
27. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population based study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2003 Jul;112(7):625-9.
28. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nation wide survey. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 1996;253(7):435-9.
29. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin tolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol*. 1999 Aug;28(4):717-22.
30. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: A cross sectional, case-control study. *Allergy*. 2005;60(2):233-7.
31. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2000 Feb;25(1):19-22.
32. Kaliner M. Treatment of sinusitis in the next millennium. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 1998 Jul-Aug;19(4):181-4.
33. Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2003;128(1):14-6.
36. Benninger MS. Rhinitis, sinusitis and their relationships to allergies. *American journal of rhinology*. 1992;6:37-43.
35. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy*. 1989 Feb;44(2):116-22.
36. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis : allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000 Dec;123(6):687-91.
37. Grove R. Chronic hyperplastic sinusitis in allergic patients: a bacteriologic study of 200 operative cases. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1990(11):271-6.
38. Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;515:26-8; discussion 9.

39. Lane AP, Pine HS, Pillsbury HC, 3rd. Allergy testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20-year review. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2001 Jan;124(1):9-15.
40. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyposis asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1977 Jan;59(1):17-21.
41. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy*. 1971 Dec;29(12):631-4.
42. Bunnag C, Pacharee P, Vipulakom P, Siriyananda C. A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy*. 1988 Feb;50(2):126-323.
43. Kern R. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy*. 1993;4:483.
44. Blumstein GI, Tuft L. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis: its importance and value. *Am J Med Sci*. 1957 Sep;234(3):269-80.
45. English G. Nasal polyposis. E G, editor. Philadelphia: Harper and Row; 1985.
46. Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *J R Soc Med*. 1984 Feb;77(2):120-4.
47. Salvin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1980 Sep;66(3):250-7.
48. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;108(5 Suppl):S147-334.
49. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):91-8.
50. Downing E. Bronchial reactivity in patients with nasal polyposis before and after polypectomy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1982;69(2):102.
51. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. Settipane G LV, Bernstein JM, Tos M, editor. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997.
52. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIA NE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2000 Sep;16(3):432-6.
53. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. Settipane G LV, Bernstein JM, Tos M, editor. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997.
54. Alobid I, Cardelus S, Benitez P, Guilemany JM, Roca-Ferrer J, Picado C, et al. Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. *Rhinology*. 2011 Dec;49(5):519-24.
55. Chafee FH. Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population. *Allergy Clin Immunol*. 1974(53):193-9.
56. Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Jr., Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1979 Jul;64(1):32-7.
57. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1977 Nov;60(5):276-84.
58. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1979 Dec;64(6 Pt 1):500-6.
59. Ogino S. Aspirin-induced asthma and nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1986(430):21-7.
60. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma : advances in pathogenesis and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999 Jul;104(1):5-13.
61. May A, Wagner D, Langenbeck U, Weber A. [Family study of patients with aspirin intolerance and rhinosinusitis]. *HNO*. 2000 Sep;48(9):650-4.

62. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science (New York, NY)*. 1989 Sep 8;245(4922):1066-73.
63. Zinreich SJ, Mattox DE, Kennedy DW, Chisholm HL, Diffley DM, Rosenbaum AE. Concha bullosa: CT evaluation. *J Comput Assist Tomogr*. 1988 Sep-Oct;12(5):778-84.
64. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. 1991 Jan;101(1 Pt 1):56-64.
65. Nouraei SA, Elisay AR, Dimarco A, Abdi R, Majidi H, Madani SA, et al. Variations in paranasal sinus anatomy: implications for the pathophysiology of chronic rhinosinusitis and safety of endoscopic sinus surgery. *Journal of otolaryngology- head & neck surgery = Le Journal d'otorhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2009 Feb;38(1):32-7.
66. Holbrook EH, Brown CL, Lyden ER, Leopold DA. Lack of significant correlation between rhinosinusitis symptoms and specific regions of sinus computer tomography scans. *American journal of rhinology*. 2005;19(4):382-7.
67. Sun Y, Zhou B, Wang C, Huang Qian, Zhang Qi, Han Ye-hua et al. Clinical and histopathologic features of Biofilm-associated chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese patients. *Chinese Medical Journal* 2012;125, 6:1104-1109.
68. Cohen M, Kofonow J, Nayak JV, Palmer JN, Chiu AG, Leid JG, et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 May-Jun;23(3):255-60.
69. Porter JP, Patel AA, Dewey CM, Stewart MG. Prevalence of sinonasal symptoms in patients with HIV infection. *American journal of rhinology*. 1999 May-Jun;13(3):203-8.
70. Bonfils P, Nores JM, Halimi P, Avan P, LeBihan C, Landais P. Correlation between nasosinusal symptoms and topographic diagnosis in chronic rhinosinusitis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2005;114(1 D):74-83.
71. Gordts F, Clement PA, Buisseret T. Prevalence of sinusitis signs in a non-ENT population. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1996 Nov-Dec;58(6):315-9.
72. Garcia-Rodriguez JF, Corominas M, Fernandez-Viladrich P, Monfort JL, Dicenta M. Rhinosinusitis and atopy in patients infected with HIV. *The Laryngoscope*. 1999 Jun;109(6):939-44.
73. Gutman M, Houser S. Iatrogenic maxillary sinus recirculation and beyond. *Ear, nose, & throat journal*. 2003 Jan;82(1):61-3.
74. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *The Laryngoscope*. 2003 Sep;113(9):1557-63.
75. Van Cauwenberge P, Van Hoecke H, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:487-94.
76. McNally PA, White MV, Kaliner MA. Sinusitis in an allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy Asthma Proc* 1997;18:169-75.
77. Dibaise JK, Sharma VK. Does gastroesophageal reflux contribute to the development of chronic sinusitis? A review of the evidence. *Dis Esophagus* 2006;19:419-24.
78. Weaver EM. Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: a systematic review of the evidence. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:81S-9S.
79. Passali D, Caruso G, Passali FM. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8: 240-4.
80. Gysin C, Althman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:481-9.
81. Wang X, McWilliams R, Cutting GR. Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of cystic fibrosis mutation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:237-40.
82. Sobol SE, Christodouloupoulos P, Manoukian JJ, et al. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck surg* 2002;128:1295-8.

83. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(Suppl):S1–S7.
84. Quillen DM, Feller DB. Diagnosing rhinitis: allergic vs. nonallergic. *Am Fam Physician* 2006;73:583–90.
85. Wang L, Freedman SD. Laboratory tests for the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Clin Pathol* 2002;117(Suppl):S109–15.
86. Cooper MA, Pommering TL, Loranyi K. Primary immunodeficiencies. *Am Fam Physician* 2003;68:2001–8.
87. Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer JH. Disorders of ciliary motility. *Am J Med Sci* 2001;321:3–10.
88. Krouse JH. Computed tomography stage, allergy testing, and quality of life in patients with sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:389–92.
89. Subramanian HN, Schechtman KB, Hamilos DL. A retrospective analysis of treatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment for chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2002;16:303–12.
90. Gutman M, Torres A, Keen KJ, et al. Prevalence of allergy in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:545–52.
91. Marple BF. Allergy and the contemporary rhinologist. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:941–55.
92. Calhoun K. Diagnosis and management of sinusitis in the allergic patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;107:850–4.
93. Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, et al. Correlation of allergy and severity of sinus disease. *Am J Rhinol* 1999;13:345–7.
94. Alho OP, Karttunen R, Karttunen TJ. Nasal mucosa in natural colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis. *Clin Exp Immunol* 2004;137:366–72.
95. Kalfa VC, Spector SL, Ganz T, et al. Lysozyme levels in the nasal secretions of patients with perennial allergic rhinitis and recurrent sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:288–92.
96. Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E, et al. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000;110:1056–62.
97. Suzuki H, Goto S, Ikeda K, et al. IL-12 receptor α_2 and CD30 expression in paranasal sinus mucosa of patients with chronic sinusitis. *Eur Respir J* 1999;13:1008–13.
98. Suzuki M, Watanabe T, Suko T, et al. Comparison of sinusitis with and without allergic rhinitis: characteristics of paranasal sinus effusion and mucosa. *Am J Otolaryngol* 1999;20:143–50.
99. Borish L. The role of leukotrienes in upper and lower airway inflammation and the implications for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88(Suppl 1):16–22.
100. Slavin RG. Resistant rhinosinusitis: what to do when usual measures fail. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:303–6.
101. Coste A, Gilain L, Roger G, et al. Endoscopic and CT-scan evaluation of rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Rhinology* 1995;33:152–6.
102. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics; 1999.
103. Armenaka M, Grizzanti J, Rosenstreich DL. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in adults with chronic sinusitis: evidence for decreased IgG3 levels. *Ann Allergy* 1994;72:507–14.
104. Chee L, Graham SM, Carothers DG, et al. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope* 2001;111:233–5.
105. Tahkokallio O, Seppala IJ, Sarvas H, et al. Concentrations of serum immunoglobulins and antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in patients with recurrent or chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:675–81.
106. Armengot M, Juan G, Carda C, et al. Young's syndrome: a further cause of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 1996;34:35–7.

107. Braverman I, Wright ED, Wang CG, et al. Human nasal ciliary-beat frequency in normal and chronic sinusitis subjects. *J Otolaryngol* 1998;27:145–52.
108. Mahakit P, Pumhirun P. A preliminary study of nasal mucociliary clearance in smokers, sinusitis and allergic rhinitis patients. *AsianPac J Allergy Immunol* 1995;13:119–21.
109. Milgrim LM, Rubin JS, Small CB. Mucociliary clearance abnormalities in the HIV-infected patient: a precursor to acute sinusitis. *Laryngoscope* 1995;105:1202–8.
110. Dastidar P, Heinonen T, Numminen J, et al. Semi-automatic segmentation of computed tomographic images in volumetric estimation of nasal airway. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999;256:192–8.
111. Druce HM. Diagnosis of sinusitis in adults: history, physical examination, nasal cytology, echo, and rhinoscope. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:436–41.
112. Nayak SR, Kirtane MV, Ingle MV. Functional endoscopic sinus surgery—I (Anatomy, diagnosis, evaluation and technique). *J Postgrad Med* 1991;37:26–30.
113. Senior BA, Kennedy DW. Management of sinusitis in the asthmatic patient. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:6–15.
114. Sipila J, Antila J, Suonpaa J. Pre- and postoperative evaluation of patients with nasal obstruction undergoing endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996;253:237–9.

Capitolo 3

1. Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003 Feb;111 (2Suppl):S520-9.
2. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol*. 1988 Mar-Apr;105(3-4):343-9.
3. Williams JW, Jr., Simel DL, Roberts L, Samsa GP. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med*. 1992 Nov 1; 117(9):705-10.
4. Spector S. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1998;dec(102):107-44.
5. Damm M, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2002 Feb;112(2):310-5.
6. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratananich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*. 2011 Sep;49(3):264-71.
7. Lin SW, Wang YH, Lee MY, Ku MS, Sun HL, Lu KH, et al. Clinical spectrum of acute rhinosinusitis among atopic and non atopic children in Taiwan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Jan;76(1):70-5.
8. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Koivunen P, Ilkko E, Tapiainen T, et al. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):e586-9.
9. West B, Jones NS. Endoscopy-negative, computed tomography-negative facial pain in a nasal clinic. *The Laryngoscope*. 2001 Apr;111(4 Pt 1):581-6.
10. Ling FT, Kountakis SE. Important clinical symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2007 Jun;117(6):1090-3.
11. Hansen JG, Hojbjerg T, Rosborg J. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. *Apmis*. 2009 Oct;117(10):724-9.
12. Marseglia GL, Castellazzi AM, Licari A, Marseglia A, Leone M, Pagella F, et al. Inflammation of paranasal sinuses: the clinical pattern is age-dependent. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Nov;18 Suppl 18:10-2.

13. Marseglia GL, Pagella F, Klersy C, Barberi S, Licari A, Ciprandi G. The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007 Apr;71(4):581-3.
14. Jonas I, Mann W. [Misleading x-ray diagnosis due to maxillary sinus asymmetries (author's transl)]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg).* 1976 Nov;55(11):905-13.
15. Iinuma T, Hirota Y, Kase Y. Radio-opacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. *Rhinology.* 1994 Sep;32(3):134-6.
16. Landman MD. Ultrasound screening for sinus disease. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 1986 Feb;94(2):157-64.
17. Otten FW, Grote JJ. The diagnostic value of transillumination for maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1989 Sep;18(1):9-11.
18. Hansen JG, Lund E. The association between paranasal computerized tomography scans and symptoms and signs in a general practice population with acute maxillary sinusitis. *Apmis.* 2011 Jan;119(1):44-8.
19. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ (Clinical research ed).* 1995 Jul 22;311(6999):233-6.
20. Aabenhus R, Jensen JU. Procalcitonin guided antibiotic treatment of respiratory tract infections in a primary care setting: are we there yet? *Prim Care Respir J.* 2011 Dec;20(4):360-7.
21. Gruffydd-Jones K, Ward S, Stonham C, Macfarlane TV, Thomas M. The use of exhaled nitric oxide monitoring in primary care asthma clinics: a pilot study. *Prim Care Respir J.* 2007 Dec;16(6):349-56.
22. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav.* 1984 Mar;32(3):489-502.
23. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(1):147-51.
24. Ryan WR, Ramachandra T, Hwang PH. Correlations between symptoms, nasal endoscopy, and in-office computed tomography in post-surgical chronic rhinosinusitis patients. *The Laryngoscope.* 2011 Mar;121(3):674-8.
25. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol.* 1996 Sep;110(9):847-9.
26. Joniau S, Vlamincx S, Van Landuyt H, Kuhweide R, Dick C. Microbiology of sinus puncture versus middle meatal aspiration in acute bacterial maxillary sinusitis. *American journal of rhinology.* 2005;19(2):135-40.
27. Cohen M, Kofonow J, Nayak JV, Palmer JN, Chiu AG, Leid JG, et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *American journal of rhinology & allergy.* 2009 May-Jun;23(3):255-60.
28. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31(4):183-4.
29. Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz JA, Kennedy DW, Duncavage JA, Hoffman SR, et al. Comparison of sinus computed tomography staging systems. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 1997;117(4):372-9.
30. Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q, White P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol.* 1996;21(1):91-
31. Scadding G. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position Paper. *Clin Transl Allergy.* 2011(12):1-39.
32. Sinus and Allergy Health Partnership (SAHP). Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(Suppl):1-45.
33. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131(Suppl):S1-S62.

34. Ip S, Fu L, Balk E, et al. Update on acute bacterial rhinosinusitis. Evidence Report/Technology Assessment No. 124. (Prepared by Tufts–New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0022.) AHRQ Publication No. 05-E020-2. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; June 2005.
35. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(6 Suppl):S13–47.
36. LaCroix JS, Ricchetti A, Lew D, et al. Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 2002;122:192–6.
37. Axelsson A, Runze U. Symptoms and signs of acute maxillary sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1976;38:298–308.
38. Axelsson A, Runze U. Comparison of subjective and radiological findings during the course of acute maxillary sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:75–7.
39. Berg O, Carenfelt C, Rystedt G, et al. Occurrence of asymptomatic sinusitis in common cold and other acute ENT-infections. *Rhinology* 1986;24:223–5.
40. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med* 1996;28:183–8.
41. Lindbaek M, Hjortdahl. The clinical diagnosis of acute purulent sinusitis in general practice—a review. *Br J Gen Pract* 2002;52:491–5.
42. Mudgil SP, Wise SW, Hopper KD, et al. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic findings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:223–6.
43. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps: executive summary. *Allergy* 2005;60:583–601.
44. Benninger MS, Appelbaum PC, Denny JC, et al. Maxillary sinus puncture and culture in the diagnosis of acute rhinosinusitis: the case for pursuing alternative culture methods. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:7–12.
45. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, et al. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:3–9.
46. Williams JW Jr, Roberts L Jr, Distell B, et al. Diagnosing sinusitis by X-ray: is a single Waters view adequate? *J Gen Intern Med* 1992;7:481–5.
47. Balk IM, Zucker DR, Engels EA, et al. Strategies for diagnosing and treating suspected acute bacterial sinusitis. *J Gen Intern Med* 2001;16:701–11.
48. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001;134:498–505.
49. Lau J, Zucker D, Engels EA, et al. Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Evidence Report/Technology Assessment No. 9 (Contract 290-08-0019 to the New England Medical Center). Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research; March 1999.
50. Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, et al. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994;330:25–30.
51. Engels EA, Terrin N, Barza M, et al. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *J Clin Epidemiol* 2000;53:852–62.
52. Bhattacharyya T, Piccirillo J, Wippold FN. Relationship between patient-based descriptions of sinusitis and paranasal sinus computed tomographic findings. *Arch Otolaryngol* 1997;123:1189–92.
53. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope* 2002;112:224–9.
54. Mafee MF, Tran BH, Chapa AR. Imaging of rhinosinusitis and its complications: Plain film, CT and MRI. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:165–86.

55. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(Suppl):S1–S7.
56. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(Suppl):S1–S32.
57. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17:27–32.
58. Orlandi RR, Terrell JE. Analysis of the adult chronic rhinosinusitis working definition. *Am J Rhinol* 2002;16:7–10.
59. Hwang PH, Irwin SB, Griest SE, et al. Radiological correlates of symptom-based diagnostic criteria for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:489–96.
60. Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:623–7.
61. Arango P, Kountiakis SE. Significance of computed tomography pathology in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2001;111:1779–82.
62. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116(Suppl 10):1–22.
63. Bhattacharyya N. Symptom and disease severity differences between nasal septal deviation and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:173–7.
64. Cady RK, Dodick DW, Levine HL, et al. Sinus headache: a neurology, otolaryngology, allergy, and primary care consensus on diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80:908–16.
65. Pynnonen MA, Terrell JE. Conditions that masquerade as chronic rhinosinusitis: a medical record review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:748–51.
66. Alho OP, Ylitalo K, Jokinen K, et al. The common cold in patients with a history of recurrent sinusitis: increased symptoms and radiologic sinusitis-like findings. *J Fam Pract* 2001;50:26–31.
67. Bhattacharyya N, Lee KH. Chronic recurrent rhinosinusitis: disease severity and clinical characterization. *Laryngoscope* 2005;115:306–10.
68. Dubin MG, Ebert CS, Coffey CS, et al. Concordance of middle meatal swab and maxillary sinus aspirate in acute and chronic sinusitis: a meta-analysis. *Am J Rhinol* 2005;19:462–70.
69. Bhattacharyya N. Surgical treatment of chronic recurrent rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope* 2006;116:1805–8.
70. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135(Suppl):S31–S80.
71. Smith TL, Rhee JS, Loehrl TA, et al. Objective testing and quality of-life evaluation in surgical candidates with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17(6):351–6.
72. Kuhn FA. Role of endoscopy in the management of chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;193(Suppl):15–8.
73. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Sinus and Allergy Health Partnership. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:5-31.
74. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 703-10.
75. Infections rhinosinusitis in adults: International Rhinosinusitis Advisory Board. *Ear Nose Throat* 1997; 76:1-22.
76. Evans FO Jr, Syndor JB, Moore WE et al. Sinusitis of the maxillary antrum. *N Engl J Med* 1975; 293: 735-9.
77. Low DE, Desrosiers M, McSherry J et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *CMAJ* 1997; 156 Suppl 6: S1-14.
78. Desrosiers M, Frenkiel S, Hamid QA et al. Acute bacterial sinusitis in adults; management in the primary care setting. *J Otolaryngol* 2002; 31 Suppl 2: 2S2-14.
79. Young J, Bucher H, Tschudi P et al. The clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis in general practice and its therapeutic consequences. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:377-84.

80. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:260-75.
81. Asrhaf N, Bhattacharyya N. Determination of the "incidental" Lund score for the staging of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 483-6.
82. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1991; 101:56-64.
83. Flinn J, Chapman ME, Wigthman AJ, Maran AG. A prospective analysis of incidental paranasal sinus abnormalities on CT head scans. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1994; 19:287-9.
84. Marshall AH, Jones NS, Robertson IJ. CSF rhinorrhoea: the place of endoscopic sinus surgery. *Br J Neurosurg* 2001;15:8-12.
85. Flanagan P, Eccles R. Spontaneous changes of unilateral nasal airflow in man. A re-examination of the 'nasal cycle'. *Acta Otolaryngol* 1997; 117:590-5.
86. Jones NS, Cooney TR. Facial pain and sinonasal surgery. *Rhinology* 2003; 41:193-200.
87. Settupane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:17-21.
88. Bush A. Primary ciliary dyskinesia. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54:317-24.
89. Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TM, Perera WR, Wedzicha JA. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* 2005;26:846-52.
90. Roberts NJ, Lloyd-Owen SJ, Rapado F et al. Relationship between chronic nasal and respiratory symptoms in patients with COPD. *Respir Med* 2003; 97:909-14.
91. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:1081-6.
92. Fergie N, Jones NS, Havlat MF. The nasal manifestations of sarcoidosis: a review and report of eight cases. *J Laryngol Otol* 1999; 113:893-8.
93. Fukase S, Ohta N, Inamura K, Kimura Y, Aoyagi M, Koike Y. Diagnostic specificity of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in otorhinolaryngological diseases. *Acta Otolaryngol* 1994; 511 (Suppl.):204-7.
94. Romero JN, Scadding G. Eosinophilia in nasal secretions compared to skin prick test and nasal challenge test in the diagnosis of nasal allergy. *Rhinology* 1992; 30:169-75.
95. Stanley P, MacWilliam L, Greenstone M, Mackay I, Cole P. Efficacy of a saccharin test for screening to detect abnormal mucociliary clearance. *Br J Dis Chest* 1984; 78:62-5.
96. Sotomayor H, Badier M, Vervloet D, Orehek J. Seasonal increase of carbachol airway responsiveness in patients allergic to grass pollen. Reversal by corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:56-8.
97. Scadding G. Nitric oxide in the airways. *Curr Opin Otol Head Neck Surg* 2007; 15:258-63.
98. Prieto L, Berto JM, Gutierrez V, Tornero C. Effect of inhaled budesonide on seasonal changes in sensitivity and maximal response to methacholine in pollen-sensitive asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1994; 7:1845-51.
99. Jiannetto DF, Pratt MF. Correlation between preoperative computed tomography and operative findings in functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1995; 105:924-7.
100. Bhattacharyya N, Jones DT, Hill M, Shapiro NL. The diagnostic accuracy of computed tomography in pediatric chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1029-32.
101. Mason JD, Jones NS, Hughes RJ, Holland IM. A systematic approach to the interpretation of computed tomography scans prior to endoscopic sinus surgery. *J Laryngol Otol* 1998;112:986-90.
102. Uzcategui N, Warman R, Smith A, Howard CW. Clinical practice guidelines for the management of orbital cellulitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998; 35:73-9.
103. Jones NS. CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002; 27:11-7.

104. British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58 (Suppl. 1): i1–i94.
105. Diamantopoulos II, Jones NS, Lowe J. All nasal polyps need histological examination: an audit-based appraisal of clinical practice. *J Laryngol Otol* 2000; 114:755–9.
106. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007(20):1-136.
107. Becker S, Koren HS, Henke DC. Interleukin-8 expression in normal nasal epithelium and its modulation by infection with respiratory syncytial virus and cytokines tumor necrosis factor, interleukin-1, and interleukin-6. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1993 Jan;8(1):20-7.
108. DeMarcantonio MA, Han JK. Nasal polyps: pathogenesis and treatment implications. *Otolaryngologic clinics of North America.* 2011 Jun;44(3):685-95, ix.
109. Claeys S, de Belder T, Holtappels G, Gevaert P, Verhasselt B, van Cauwenberge P, et al. Human beta-defensins and toll like receptors in the upper airway. *Allergy.* 2003 Aug;58(8):748-53.
110. Strieter RM, Kunkel SL, Showell HJ, Remick DG, Phan SH, Ward PA, et al. Endothelial cell gene expression of a neutrophil chemotactic factor by TNF-alpha, LPS, and IL-1 beta. *Science (New York, NY).* 1989 Mar 17;243(4897):1467-9.
111. Van Benten I. Reduced nasal IL-10 and enhanced TNF alpha responses during rhinovirus and RSV-induced upper respiratory tract infection in atopic and non-atopic infants. *J Med Virol.* 2005;75(2):348-57.
112. Gern JE. Rhinovirus respiratory infections and asthma. *Am J Med.* 2002;112(6a):19S-27S.
113. Gern JE, Vrtis R, Grindle KA, Swenson C, Busse WW. Relationship of upper and lower airway cytokines to outcome of experimental rhinovirus infection. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2000 Dec;162(6):2226-31.
114. Linden M, Greiff L, Andersson M, Svensson C, Akerlund A, Bende M, et al. Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 1995 Feb;25(2):166-72.
115. Proud D. Kinins in the pathogenesis of human airway diseases. *Braz J Med Biol Res.* 1994 Aug;27(8):2021-31.
116. Riechelmann H, Deutschle T, Rozsasi A, Keck T, Polzehl D, Burner H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2005 Sep;35(9):1186-91.
117. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003 Feb;3(2):133-46.
118. Yamamoto N, Kawakami K, Kinjo Y, Miyagi K, Kinjo T, Uezu K, et al. Essential role for the p40 subunit of interleukin-12 in neutrophil-mediated early host defense against pulmonary infection with *Streptococcus pneumoniae*: involvement of interferon-gamma. *Microbes Infect.* 2004 Nov;6(14):1241-9.

Capitolo 4

1. Salib RJ, Howarth PH. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Drug Saf* 2003; 26:863–93.
2. Holm AF, Godthelp T, Fokkens WJ et al. Long-term effects of corticosteroid nasal spray on nasal inflammatory cells in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1356–66.
3. Fokkens W, Lund V, Mullol J. et al. EPOS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology* 2007; 45:1–139.
4. Scadding GK. Medical management of chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:103–18.

5. Fokkens W, Lund V, Bachert C et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology* 2005; (Suppl. 18):1–87.
6. Fokkens W, Lund V, Bachert C et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy* 2005; 60:583–601.
7. Brown CL, Graham SM. Nasal irrigations: good or bad? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12:9–13.
8. Tomooka LT, Murphy C, Davidson TM. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope* 2000; 110:1189–93.
9. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 1999; 37:29–32.
10. Rabago D, Pasic T, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Maberry R. The efficacy of hypertonic saline nasal irrigation for chronic sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133:3–8.
11. Heatley DG, McConnell KE, Kille TL, Levenson GE. Nasal irrigation for the alleviation of sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125:44–8.
12. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:602–5.
13. Papsin B, McTavish A. Saline nasal irrigation: its role as an adjunct treatment. *Can Fam Physician* 2003; 49:168–73.
14. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Klein-Jan A. Local corticosteroid treatment: the effect on cells and cytokines in nasal allergic inflammation. *Am J Rhinol* 1998; 12:21–6.
15. Homer JJ, Gazis TG. Cushing's syndrome induced by betamethasone nose drops. In rhinological disease betamethasone should be regarded as systemic corticosteroid. *BMJ* 1999; 318:1355.
16. Perry RJ, Findlay CA, Donaldson MD. Cushing's syndrome, growth impairment, and occult adrenal suppression associated with intranasal steroids. *Arch Dis Child* 2002; 87:45–8.
17. Fowler PD, Gazis AG, Page SR, Jones NS. A randomized double-blind study to compare the effects of nasal fluticasone and betamethasone on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002; 27:489–93.
18. Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:S179–90.
19. Moller C, Ahlstrom H, Henricson KA, Malmqvist LA, Akerlund A, Hildebrand H. Safety of nasal budesonide in the long-term treatment of children with perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:816–22.
20. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000; 105:E22.
21. Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000; 105:E23.
22. Johnson SR, Marion AA, Vrhoticky T, Emmanuel PJ, Lujan-Zilbermann J. Cushing syndrome with secondary adrenal insufficiency from concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *J Pediatr* 2006; 148:386–8.
23. Skov M, Main KM, Sillesen IB, Muller J, Koch C, Lanng S. Iatrogenic adrenal insufficiency as a side-effect of combined treatment of itraconazole and budesonide. *Eur Respir J* 2002; 20:127–33.
24. McMahon C, Darby Y, Ryan R, Scadding G. Immediate and short-term effects of benzalkonium chloride on the human nasal mucosa in vivo. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997; 22:318–22.
25. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr. et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23:407–13.
26. Bui CM, Chen H, Shyr Y, Joos KM. Discontinuing nasal steroids might lower intraocular pressure in glaucoma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1042–7.

27. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope* 2004;114:923–30.
28. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1149–56.
29. Helbling A, Baumann A, Hanni C, Caversaccio M. Amphotericin B nasal spray has no effect on nasal polyps. *J Laryngol Otol* 2006; 120:1023–5.
30. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1122–8.
31. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Podbielski A, Riechelmann H. Effect of nasal antifungal therapy on nasal cell activation markers in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:743–7.
32. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: a double blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope* 2005; 115:1793–9.
33. Scadding GK. Rhinitis medicamentosa. *Clin Exp Allergy* 1995;25:391–4.
34. Lildholdt T. Surgical versus medical treatment of nasal polyps. *Rhinology* 1989; 8 (Suppl.):313.
35. Lund VJ. Diagnosis and treatment of nasal polyps. *BMJ* 1995;311:1411–4.
36. Powers MR, Qu Z, LaGesse PC, Liebler JM, Wall MA, Rosenbaum JT. Expression of basic fibroblast growth factor in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107:891–7.
37. Small CB, Hernandez J, Reyes A et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1275–81.
38. Stjarne P, Mosges R, Jorissen M et al. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:179–85.
39. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1460–8.
40. Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J Allergy Clin Immunol* 2005 May; 115 (5):1017–23.
41. Drake-Lee AB. Medical treatment of nasal polyps. *Rhinology* 1994; 32:1–4.
42. Badia L, Lund V. Topical corticosteroids in nasal polyposis. *Drugs* 2001; 61:573–8.
43. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1385–91.
44. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 1–92, 2006.
45. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1187–94.
46. Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Pomari C, Trevisan F, Dal Negro RW. Montelukast 10 mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study vs placebo. *Allergy* 2004; 59:289–94.
47. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol* 2000 May-Jun; 14 (3):143–8.
48. Mosges R, Klimek L. Azelastine reduces mediators of inflammation in patients with nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:379–83.
49. Rains BM III, Mineck CW. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. *Am J Rhinol* 2003; 17:1–8.
50. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin and placebo. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116:1289-1295.

51. Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007; (20): 1-136.
52. Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Simon G, et al. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibodyresponse. *JAMA* 1967;202:494–500.
53. Caenan M, Hamels K, Deron P, et al. Comparison of decongestive capacity of xylometazoline and pseudoephedrine with rhinomanometry and MRI. *Rhinology* 2005;43:205–9.
54. Diaz I, Bamberger DM. Acute sinusitis. *Semin Respir Infect* 1995;10:14–20.
55. Malm L. Pharmacological background to decongesting and anti-inflammatory treatment of rhinitis and sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1994;515 (Suppl):53–5.
56. Axelsson A, Runze U. Comparison of subjective and radiological findings during the course of acute maxillary sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:75–7.
57. Williams JW Jr, Simel DL, Roberts L, et al. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med* 1992;117:705–10.
58. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of scales. *Pediatr Nurs* 1988;14:9–17.
59. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, et al. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *AnnAllergy Asthma Immunol* 1997;78:598–601.
60. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, et al. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy ClinImmunol* 2000;106:630–7.
61. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, et al. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:3097–105.
62. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993 Dec; 92 (6):812–23.
63. Keojampa BK, Nguyen MH, Ryan MW. Effects of buffered saline solution on nasal mucociliary clearance and nasal airway patency. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:679–82.
64. Talbott AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope* 1997;107:500–3.
65. Wabnitz DA, Wormald PJ. A blinded, randomized, controlled study of the effect of buffered 0.9% and 3% sodium chloride intranasal sprays on ciliary beat frequency. *Laryngoscope* 2005;115:803–5.
66. Adam P, Stiffman M, Blake RL Jr. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med* 1998;7:39–43.
67. Eccles R, Jawad MS, Jawad SS, et al. Efficacy and safety of single and multiple doses of pseudoephedrine in the treatment of nasal congestion associated with common cold. *Am J Rhinol* 2005;19:25–31.
68. Jawad SS, Eccles R. Effect of pseudoephedrine on nasal airflow in patients with nasal congestion associated with common cold. *Rhinology*1998;36:73– 6.
69. Latte J, Taverner D, Slobodian P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pseudoephedrine in coryza. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004;31:429–32.
70. Sperber SJ, Turner RB, Sorrentino JV, et al. Effectiveness of pseudoephedrine plus acetaminophen for treatment of symptoms attributed to the paranasal sinuses associated with the common cold. *Arch FamMed* 2000;9:979–85.
71. Taverner D, Danz C, Economos D. The effects of oral pseudoephedrine on nasal patency in the common cold: a double-blind single-dose placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1999;24:47–51.
72. Inanli S, Ozturk O, Korkmaz M, et al. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope* 2002;112:320–5.

73. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(6 Suppl):S13–47.
74. Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996;23:1209–23.
75. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52:650–5.
76. Snow V, Mottur-Pilson C, Hickner JM. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med* 2001;134:495–7.
77. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001;134:498–505.
78. Ip S, Fu L, Balk E, et al. Update on acute bacterial rhinosinusitis. Evidence Report/Technology Assessment No. 124. (Prepared by Tufts–New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0022.) AHRQ Publication No. 05-E020-2. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; June 2005.
79. de Ferranti SD, Ioannidis JPA, Lau J, et al. Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *BMJ* 1998;317:632–7.
80. Williams JW Jr, Aguilar C, Cornell J, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art No: CD000243. DOI: 10.1002/14651858.CD000243.
81. Rosenfeld RM, Singer M, Jones S. Systematic review of antimicrobials for patients with acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; In press.
82. Bucher HC, Tschudi P, Young J, et al. Effect of amoxicillin/clavulanate in clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial in general practice. *Arch Intern Med* 2003;163:1793–8.
83. Varonen H, Kunnamo I, Savolainen S, et al. Treatment of acute rhinosinusitis diagnosed by clinical criteria or ultrasound in primary care. *Scand J Prim Health Care* 2003;21:121–6.
84. Henry DC, Riffer E, Sokol WN, et al. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2770–4.
85. Luterman M, Tellier G, Lasko B, et al. Efficacy and tolerability of telithromycin for 5 or 10 days vs amoxicillin/clavulanic acid for 10 days in acute maxillary sinusitis. *Ear Nose Throat J* 2003;82:576–80, 82-4.
86. Sinus and Allergy Health Partnership (SAHP). Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(Suppl):1–45.
87. Lau J, Zucker D, Engels EA, et al. Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Evidence Report/Technology Assessment No. 9 (Contract 290-08-0019 to the New England Medical Center). Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research; March 1999.
88. de Bock GH, Dekker FW, Stolk J. Antimicrobial treatment in acute maxillary sinusitis: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1997;50:881–90.
89. Low DE, Desrosiers M, McSherry J, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *CMAJ* 1997;156(Suppl6):1–14.
90. Institute for Clinical Systems Improvement. Acute sinusitis in adults. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement; May 2004.
91. Ah-see K. Sinusitis (acute). *Clin Evid* 2006;15:1–11.
92. Ioannidis JPA, Chew P, Lau J. Standardized retrieval of side effects data for meta-analysis of safety outcomes: a feasibility study in acute sinusitis. *J Clin Epidemiol* 2002;55:619–26.
93. Roos K, Tellier G, Baz M, et al. Clinical and bacteriological efficacy of 5-day telithromycin in acute maxillary sinusitis: a pooled analysis. *J Infect* 2005;50:210–20.
94. Brook I, Gober AE. Resistance to antibiotics used for therapy of otitis media and sinusitis: effect of previous antimicrobial therapy and smoking. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:645–7.
95. Nava JM, Bella F, Garau J, et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clin Infect Dis* 1994;19:884–90.

96. Doone JL, Klespies SL, Sabella C. Risk factors for penicillin-resistant systemic pneumococcal infections in children. *Clin Pediatr* 1997;36:187–91.
97. Nuorti JP, Butler JC, Crutcher JM, et al. An outbreak of multidrug resistant pneumococcal pneumonia and bacteremia among unvaccinated nursing home residents. *N Engl J Med* 1998;338:1861–8.
98. Osguthorpe JD: Adult rhinosinusitis: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2001, 63:69-76.
99. Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, Williams JW Jr, Makela M: Antibiotics for acute maxillary sinusitis.
100. Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management. International Rhinosinusitis Advisory Board. *Ear Nose Throat J* 1997, 76:1-22.
101. Desrosiers M, Frenkiel S, Hamid QA, Low D, Small P, Carr S, Hawke M, Kirkpatrick D, Lavigne F, Mandell L, et al: Acute bacterial sinusitis in adults: management in the primary care setting. *J Otolaryngol* 2002, 31(Suppl2):2S2-14
102. 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, 8:543-552.
103. Scheid DC, Hamm RM: Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part II. Treatment. *Am Fam Physician* 2004, 70:1697-1704.
104. Hadley JA, Mosges R, Desrosiers M, Haverstock D, van Veenhuyzen D, Herman-Gnjidic Z: Moxifloxacin five-day therapy vs. placebo in acute bacterial sinusitis. *The Laryngoscope* 2010, 120:1057-1062.
105. Adelglass J, DeAbate CA, McElvaine P, Fowler CL, LoCocco J, Campbell T: Comparison of the effectiveness of levofloxacin and amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute sinusitis in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999, 120:320-327.
106. Buchanan P, Roos K, Tellier G, Rangaraju M, Leroy B: Bacteriological efficacy of 5-day therapy with telithromycin in acute maxillary sinusitis. *Int J Antimicrob Agents* 2005, 25:237-246.
107. Burke T, Villanueva C, Mariano H Jr, Huck W, Orchard D, Haverstock D, Heyd A, Church D: Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. Sinusitis Infection Study Group. *Clin Ther* 1999, 21:1664-1677.
108. Henry DC, Kapral D, Busman TA, Paris MM: Cefdinir versus levofloxacin in patients with acute rhinosinusitis of presumed bacterial etiology: a multicenter, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2004, 26:2026-2033.
109. Upchurch J, Rosemore M, Tosiello R, Kowalsky S, Echols R: Randomized double-blind study comparing 7- and 10-day regimens of faropenem medoxomil with a 10-day cefuroxime axetil regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006, 135:511-517.
110. Canadian Pharmacists Association: Compendium of pharmaceuticals and specialties. The Canadian drug reference for health professionals Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2007.
111. Marple BF, Brunton S, Ferguson BJ: Acute bacterial rhinosinusitis: a review of U.S. treatment guidelines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006, 135:341-348.
112. Jacobs MR: *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and patterns of resistance. *Am J Med* 2004, 117 (Suppl 3A):3S-15S.
113. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A: Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005, 40:1288-1297.
114. Daneman N, McGeer A, Green K, Low DE: Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. *Clin Infect Dis* 2006, 43:432-438.
115. Fuller JD, McGeer A, Low DE: Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and approach to management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005, 24:780-788.
116. Zalmanovici A, Yaphe J: Steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, CD005149.

117. Bachert C, Meltzer EO: Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology* 2007,45:190-196.
118. Williamson IG, Rumsby K, Bengte S, Moore M, Smith PW, Cross M, Little P: Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007, 298:2487-2496.
119. Ambrose PG, Anon JB, Owen JS, Van Wart S, McPhee ME, Bhavnani SM, Piedmonte M, Jones RN: Use of pharmacodynamic endpoints in the evaluation of gatifloxacin for the treatment of acute maxillary sinusitis. *Clin Infect Dis* 2004, 38:1513-1520.
120. Ambrose PG, Anon JB, Bhavnani SM, Okusanya OO, Jones RN, Paglia MR, Kahn J, Drusano GL: Use of pharmacodynamic endpoints for the evaluation of levofloxacin for the treatment of acute maxillary sinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008, 61:13-20.
121. Anon JB, Paglia M, Xiang J, Ambrose PG, Jones RN, Kahn JB: Serial sinus aspirate samples during high-dose, short-course levofloxacin treatment of acute maxillary sinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007, 57:105-107.
122. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, Gelzer A, Hamilos D, Haydon RC, Hudgins PA, et al: Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007, 137:S1-31.
123. Wawrose SF, Tami TA, Amoils CP: The role of guaifenesin in the treatment of sinonasal disease in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). *Laryngoscope* 1992, 102:1225-1228.
124. Sisson JH, Yonkers AJ, Waldman RH: Effects of guaifenesin on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in healthy volunteers. *Chest* 1995, 107:747-751.
125. Hauptman G, Ryan MW: The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007, 137:815-821.
126. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics* 2001, 108:798-808.
127. Barrett B, Vohmann M, Calabrese C: Echinacea for upper respiratory infection. *J Fam Pract* 1999, 48:628-635.
128. Guo R, Canter PH, Ernst E: Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006, 135:496-506.
129. Hashiba M, Baba S: Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996, 525:73-78.
130. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006, 116:189-193.
131. Desrosiers MY, Salas-Prato M: Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001, 125:265-269.
132. Videler WJ, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ: Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Rhinology* 2008, 46:92-98.
133. Deuschl H, Drettner B: Nasal polyps treated by beclomethasone nasalaerosol. *Rhinology* 1977, 15:17-23.
134. Mygind N, Pedersen CB, Prytz S, Sorensen H: Treatment of nasal polyps with intranasal beclomethasone dipropionate aerosol. *Clin Allergy* 1975, 5:159-164.
135. Filiaci F, Passali D, Puxeddu R, Schrewelius C: A randomized controlled trial showing efficacy of once daily intranasal budesonide in nasal polyposis. *Rhinology* 2000, 38:185-190.
136. Alobid I, Benitez P, Pujols L, Maldonado M, Bernal-Sprekelsen M, Morello A, Picado C, Mullol J: Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of a short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment. *Rhinology* 2006, 44:8-13.
137. Patiar S, Reece P: Oral steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, CD005232.

138. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G: Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007,CD006394.
139. Becker DG: Medical treatment of sinusitis. *J Long Term Eff Med Implants*2003, 13:195-205.
140. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK: An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy* 2001, 31:1385-1391.
141. Di Rienzo L, Artuso A, Cerqua N: [Antileukotrienes in the prevention of postoperative recurrence of nasal polyposis in ASA syndrome]. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2000, 20:336-342.
142. Grundmann T, Topfner M: [Treatment of ASS-Associated Polyposis (ASSAP) with a cysteinyl leukotriene receptor antagonist - a prospective drug study on its antiinflammatory effects]. *Laryngorhinootologie* 2001,80:576-582.
143. Liang KL, Su MC, Shiao JY, Tseng HC, Hsin CH, Lin JF, Jiang RS: Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Rhinol* 2008, 22:52-58.
144. Jyonouchi H, Sun S, Kelly A, Rimell FL: Effects of exogenous interferon gamma on patients with treatment-resistant chronic rhinosinusitis and dysregulated interferon gamma production: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 129:563-569.
145. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva CL, Donaldson L, Boyce JM: Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis* 2006, 6:641-652.
146. Lieu JE, Feinstein AR: Confirmations and surprises in the association of tobacco use with sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000,126:940-946.
147. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratnanich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*. 2011 Sep;49(3):264-71.
148. Van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, . PM. Primary care-based randomised placebo controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet*.1997;349(9053):683-7.
149. Young J, De Sutter A, Merenstein D, van Essen GA, Kaiser L, Varonen H, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta analysis of individual patient data. *Lancet*.2008;371(9616):908-14.
150. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*.2004 130(1 Suppl):1-45.
151. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaïou DK .Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*.2009 Feb;67(2):161-71.
152. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*. 2001;357(9271):1851-3.
153. Wise R, Har t T, Cars O, Streulens M, Helmuth R, Huovinen P, et al. Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. *BMJ (Clinical researched)*. 1998;317(7159):609-10.
154. Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2002;50(Suppl S1):25-37.
155. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*.2005;365(9459):579-87.
156. Nayak AS. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2002;89(3):271-8.

157. Dolor R, Witsell DL, Hellkamp AS, Simel DL. Treatment of rhinosinusitis with or without intranasal steroids. 105th Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HNS), Denver, Colorado, 9-12 September, 2001 Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2001;125(2):P102.
158. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. The Journal of allergy and clinical immunology. 2000 Oct;106(4):630-7.
159. Meltzer E. Intranasal flunisolide sprays an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005;30(2):103-12.
160. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. Rhinology. 1992 Jun;30(2):103-12.
161. Keith PK, Dymek A, Pfaar O, Fokkens WJ, Kirby SY. A randomised placebo controlled study: fluticasone furoate nasal spray reduces symptoms of uncomplicated acute rhinosinusitis. Primary Care Respiratory Journal. 2012;inpress.
162. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, Chobaut JC, Desautly A, Dubreuil C, et al. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. Scand J Infect Dis. 2000;32(6):679-84.
163. Klossek JM, Desmonts-Gohler C, Deslandes B, Coriat F, Bordure P, Dubreuil C, et al. Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults: Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days. [French]. Presse Medicale. 2004;33(5):303-9.
164. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, Heneghan CJ, Del Mar CB, Perera R, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2011;12:CD008115.
165. Puhakka T, Makela MJ, Malmstrom K, Uhari M, Savolainen J, Terho EO, et al. The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. The Journal of allergy and clinical immunology. 1998 Jun;101(6 Pt 1):726-31.
166. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. Allergy. 2009 May;64(5):669-77.
167. Arroll B. Common cold. Clinical evidence. 2011;2011.
168. Benammar-Englmaier M, Hallermeier JK, Englmaier B. Alpha mimetic effects on nasal mucosa in magnetic resonance tomography. Digitale Bilddiag. 1990;10(2):46-50.
169. Westerveld GJ, Voss HP, van der Hee RM, de Haan-Koelewijn GJ, den Hartog GJ, Scheeren RA, et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2000;16(3):437-44.
170. Westerveld GJ, Scheeren RA, Dekker I, Griffioen DH, Voss HP, Bast A. Anti-oxidant actions of oxymethazoline and xylomethazoline. Eur J Pharmacol. 1995;291(1):27-31.
171. McCormick DP, John SD, Swischuk LE, Uchida T. A double blind, placebo controlled trial of decongestant antihistamine for the treatment of sinusitis in children. Clin Pediatr (Phila). 1996;35(9):457-60.
172. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistamine decongestant-analgesic combinations for the common cold. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2012;2:CD004976.
173. Axelsson A, Grebelius N, Jensen C, Melin O, Singer F. Treatment of acute maxillary sinusitis. IV. Ampicillin, cephadrine and erythromycin stolate with and without irrigation. Acta Otolaryngol. 1975;79(5-6):466-72.
174. Hildenbrand T, Weber R, Heubach C, Mosges R. Nasal douching in acute rhinosinusitis (Article in German). Laryngorhinootologie. 2011;90(6):346-51.

175. Singh M. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(5):CD001728.
176. Albalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(7):CD008231.
177. Hao Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011;9:CD006895.
178. Benninger MS, Manz R. The impact of vaccination on rhinosinusitis and otitis media. *Current allergy and asthma reports*. 2010 Nov;10(6):411-8.
179. Brook I, Gober AE. Frequency of recovery of pathogens from the nasopharynx of children with acute maxillary sinusitis before and after the introduction of vaccination with the 7-valent pneumococcal vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007 Apr;71(4):575-9.
180. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009 (3): CD006362.
181. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(2):CD001364.
182. Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009 (3): CD006206.
183. Douglas RM, Hemila H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007 (3): CD000980.
184. Yea SS, Yang YI, Park SK, Jang WH, Lee SS, Seog DH, et al. Interleukin-4 C-590 T polymorphism is associated with protection against nasal polyps in a Korean population. *American journal of rhinology*. 2006 Sep-Oct;20(5):550-3.
185. Fajardo-Dolci G, Solorio-Abreu J, Romero-Alvarez JC, Zavaleta-Villa B, Cerezo-Camacho O, Jimenez-Lucio R, et al. DQA1 and DQB1 association and nasal polyposis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2006;135(2):243-7.
186. Wu T, Zhang J, Qiu Y, Xie L, Liu GJ. Chinese medicinal herbs for the common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(1):CD004782.
187. Guppy MP, Mickan SM, Del Mar CB, Thorning S, Rack A. Advising patients to increase fluid intake for treating acute respiratory infections. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(2):CD004419.
188. Shaikh N, Wald ER, Pi M. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010(12):CD007909.
189. Xaubet A, Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Rozman M, Carrion T, et al. Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition by dexamethasone. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. [Comparative Study In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1994 Apr;24(4):307-17.
190. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Picado C. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. *Thorax*. [Comparative Study. In Vitro. Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1995 Mar;50(3):270-4.
191. Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Pujols L, Fernandez-Morata JC, et al. Effects of topical anti-inflammatory drugs on eosinophil survival primed by epithelial cells. Additive effect of glucocorticoids and nedocromil sodium. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1997 Dec;27(12):1432-41.
192. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Carrion T, Rosello-Catafau J, et al. [Eosinophil activation by epithelial cells of the respiratory mucosa. Comparative study of normal mucosa and inflammatory mucosa]. *Med Clin (Barc)*. 1997 May 31;109(1):6-11.
193. Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, Lopez E, Fernandez JC, et al. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and

- nasal polyps. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1995 Jul;25(7):607-15.
194. Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Raserra J, Picado C. Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells. *Respiratory medicine*. 2000 May;94(5):428-31.
195. Roca-Ferrer J, Mullol J, Lopez E, Xaubet A, Pujols L, Fernandez JC, et al. Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1997 Jul;10(7):1489-95.
196. Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, Pujols L, Fuentes M, Perez M, et al. Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respiratory medicine*. 2001 May;95(5):408-14.
197. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *The Journal of allergy and clinicimmunology*. [Research Support, Non- U.S. Gov't Review]. 2003 Jan;111(1):3-22; quiz 3.
198. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *The Journal of allergy and clinical immunology*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2006 Mar;117(3):522-43.al
199. Harvey RJ, Goddard JC, Wise SK, Schlosser RJ. Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadaver sinus irrigation. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2008 Jul;139(1):137-42.
200. Snidvongs K , ChaowanapanjaP, Aeumjaturapat S, Chusakul S, Praweswararat P. Does nasal irrigation enter paranasal sinuses in chronic rhinosinusitis? *American journal of rhinology*. 2008 Sep-Oct;22(5):483-6.
201. Hyo N, Takano H, Hyo Y. Particle deposition efficiency of therapeutic aerosols in the human maxillary sinus. *Rhinology*. 1989 Mar;27(1):17-26.
202. Wormald PJ, Cain T, Oates L, HawkeL, Wong I. A comparative study of three methods of nasal irrigation. *The Laryngoscope*. 2004;114(12):2224-7.
203. Olson DE, Rasgon BM, Hilsinger RL Jr. Radiographic comparison of three methods for nasal saline irrigation. *The Laryngoscope*. 2002 Aug;112(8 Pt 1):1394-8.
204. Grobler A, Weitzel EK, Buele A, JardelezaC, Cheong YC, Field J, et al. Pre- and postoperative sinus penetration of nasal irrigation. *The Laryngoscope*. 2008Nov;118(11):2078-81.
205. Beule A, Athanasiadis T, Athanasiadis E, Field J, Wormald PJ. Efficacy of different techniques of sinonasal irrigation after modified Lothrop procedure. *American journal of rhinology & allergy*. [Comparative Study]. 2009 Jan-Feb;23(1):85-90.
206. Lal D, Hwang PH. Oral corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis without polyposis: a systematic review. *International forum of allergy & rhinology*. 2011;1(2):136-43.
207. Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E, Riccio AM, Milanese M, Canonica GW, et al. Medical treatment reverses cytokine pattern in allergic and non allergic chronic rhinosinusitis in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003Jun;14(3):238-41.
208. Subramanian HN, Schechtman KB, Hamilos DL. A retrospective analysis oftreatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment forchronic sinusitis. *American journal of rhinology*. 2002 Nov-Dec;16(6):303-12.
209. Lal D, Scianna JM, Stankiewicz JA. Efficacy of targeted medical therapy in chronic rhinosinusitis, and predictors of failure. *American journal of rhinology & allergy*. [Comparative Study]. 2009 Jul-Aug;23(4):396-400.
210. Kudoh S, Kimura H, Uetake T, et al. Clinical effect of low-dose, long-term macrolide antibiotic chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. *Jpn J Thorac Dis*.1984;22:254-54.
211. Nagai H, Shishido H, Yoneda R, YamaguchiE, Tamura A, Kurashima A. Long-term low dose administration of erythromycin to patients with diffuse panbronchiolitis. *Respiration*. 1991;58(3-4):145-9.

212. Equi AC, Davies JC, Painter H, Hyde S, Bush A, Geddes DM, et al. Exploring the mechanisms of macrolides in cystic fibrosis. *Respiratory medicine*. 2006 Apr;100(4):687-97.
213. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1749-56.
214. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomized trial. *Thorax*. 2002 Mar;57(3):212-6.
215. Black PN, Blasi F, Jenkins CR, Scicchitano R, Mills GD, Rubinfeld AR, et al. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae*. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(4):536-41.
216. Banerjee D, Honeybourne D, Khair OA. The effect of oral clarithromycin on bronchial airway inflammation in moderate-to severe stable COPD: a randomized controlled trial. *Treatments in respiratory medicine*. 2004;3(1):59-65.
217. Yalcin E, Kiper N, Ozcelik U. Effects of clarithromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2006;31:49-55.
218. Nishi K, Mizuguchi M, Tachibana H, Ooka T, Amemiya T, Myou S, et al. [Effect of clarithromycin on symptoms and mucociliary transport in patients with sino-bronchial syndrome]. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995;33(12):1392-400.
219. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol*. 1995 Jan;109(1):24-6.
220. Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 1996;23:48-56.
221. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Oshima T, Takasaka T. Effects of long-term low-dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of chronic sinusitis patients. *Tohoku J Exp Med*. 1997;182(2):115-24.
222. Rubin BK, Druce H, Ramirez OE, Palmer R. Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and in patients with purulent rhinitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(6):2018-23.
223. Cervin A, Kalm O, Sandkull P, Lindberg S. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. 2002 May;126(5):481-9.
224. Piroomchai P, Thanaviratananich S, Laopaiboon M. Systemic antibiotics for chronic rhinosinusitis without nasal polyps in adults. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(5):CD008233.
225. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011 Sep 2;66(11):1457-68.
226. Videler WJ, van Hee SM, Reinartz C, Georgalas FW, Meulen, K, Fokkens WD. Long-term, low-dose antibiotics in recalcitrant chronic rhinosinusitis: A retrospective analysis. *Rhinology*. 2012;50(1):45-55.
227. Haruna S, Shimada C, Ozawa M, Fukami S, Moriyama H. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. *Rhinology*. 2009 Mar;47(1):66-71.
228. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1995 May;121(5): 566-72.
229. Kamijyo A, Matsuzaki Z, Kikushima K, Ogino J, Nozawa I, Matsuoka T, et al. Fosfomycin nebulizer therapy to chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2001 Aug;28(3):227-32.

230. Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chandra R, Kato A, Tripathi-Peters A, et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *American journal of rhinology*. 2008 Nov-Dec;22(6):549-59.
231. Heintz B, Schlenker WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis--a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989Nov;27(11):530-4.
232. Jorissen M, Bacher t C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2009 Sep;47(3):280-6.
233. Holopainen E, Grahne B, Malmberg H. Budesonide in the treatment of nasal polyposis. *European Journal of Respiratory Diseases*. 1982;63(Suppl 122):221-8.
234. Johansson L, Holmberg K, Mel?cn I, Stierna P, Bende M. Sensitivity of a new grading system for studying nasal polyps with the potential to detect early changes in polyp size after treatment with a topical corticosteroid (budesonide). *Acta otolaryngologica*2002.p. 49-53.
235. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, Nizankowska E, Szczeklik A. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy*. 1997 Sep;52(9):895-900.
236. Vlckova I, Navratil P, Kana R, Pavlicek P, Chrbolka P, Djupesland PG. Effective treatment of mild-to-moderate nasal polyposis with fluticasone delivered by a novel device. *Rhinology*. 2009;47(4):419- 26.
237. Holmberg K, Juliusson S, Balder B, SmithDL, Richards DH, Karlsson G. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*.1997;78(3):270-6.
238. Penttila M, Poulsen P, HollingworthK, Holmstrom M. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 mug once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: A placebo-controlled randomized study in adult patients. *Clinical and Experimental Allergy*.2000;30(1):94-102.
239. Dingsor G, Kramer J, Ol shol t R,S??derstr??m T. Flunisolide nasal spray 0.025% in the prophylactic treatmentof nasal polyposis after polypectomy.A randomized, double blind, parallel, placebo controlled study. *Rhinology*.1985;23(1):49-.
240. Hartwig S, Linden M, Laurent C, VargoAK, Lindqvist N. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy. (A double blindclinical trial). *Journal of Laryngol Otol*.1988;102(2):148-51.
241. Jankowski R, Schrewelius C, Bonfils P,Saban Y, Gilain L, Prades JM, et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray treatment in patients withnasal polyps. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. 2001Apr;127(4):447-52.
242. Chalton R, Mackay I, Wilson R, Cole P.Double blind, placebo controlled trial of betamethasone nasal drops for nasal polyposis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Sep21;291(6498):78
243. Holmstrom M. Clinical performance of fluticasone propionate nasal drops. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999; Supplement54(53):21-5.
244. Land DA, McNeill J. Double blind controlled study of effect of topical steroids on nasal polyps. *Clinical Otolaryngology*. 1983;8:139-.
245. Stjarne P, Blomgren K, Caye-ThomasenP, Salo S, Soderstrom T. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Acta Oto-Laryngologica*.2006;126(6):606-12.
246. Jankowski R, Klossek JM, Attali V, Coste A, Serrano E. Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis. *Allergy*. 2009;64(6):944-50.
247. Ruhno J, Andersson B, Denburg J, Anderson M, Hitch D, Lapp P, et al. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1990 Dec;86(6 Pt1):946-53.

248. el Naggar M, Kale S, Aldren C, Martin F. Effect of Beconase nasal spray on olfactory function in post-nasal polypectomy patients: a prospective controlled trial. *J Laryngol Otol.* 1995 Oct;109(10):941-4.
249. Benninger MS. Epistaxis and its relationship to handedness with use of intranasal steroid spray. *Ear, nose, & throat journal.* 2008 Aug;87(8):463-5.
250. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't review].* 2008 Oct;63(10):1292-300.
251. Bielory L, Blaiss M, Fineman SM, Ledford DK, Lieberman P, Simons FE, et al. Concerns about intranasal corticosteroids for over-the-counter use: position statement of the Joint Task Force for the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. [Review].* 2006 Apr;96(4):514-25.
252. Skoner D. Update of growth effects of inhaled and intranasal corticosteroids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002 Feb;2(1):7-10.
253. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 1997;123(6):595-600.
254. Lildholdt T, Fogstrup J, Gammelgaard N, Kortholm B, Ulsoe C. Surgical versus medical treatment of nasal polyps. *Acta Oto-Laryngologica.* 1988;105(1-2):140-3.
255. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2010;125(5):1069-76.e4.
256. Schalek P, Petras P, Klement V, Hahn A. Short-term antibiotics treatment in patients with nasal polyps and enterotoxins producing *Staphylococcus aureus* strains. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery.* 2009 Dec;266(12):1909-13.
257. Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx.* 1996;23:48-56.
258. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Oshima T, Takasaka T. Effects of long-term low-dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of chronic sinusitis patients. *Tohoku J Exp Med.* 1997;182(2):115-24.
259. Mepolizumab: 240563, anti-IL-5 monoclonal antibody - GlaxoSmithKline, anti-interleukin-5 monoclonal antibody- GlaxoSmithKline, SB 240563. *Drugs R D.* 2008;9(2):125-30.
260. Walsh GM. Reslizumab, a humanized anti-IL-5 mAb for the treatment of eosinophil mediated inflammatory conditions. *Curr Opin Mol Ther.* 2009 Jun;11(3):329-36.
261. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2006 Nov;118(5):1133-41.
262. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2011 Sep 27.
263. Bent JP, 3rd, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery.* 1994 Nov;111(5):580-8.
264. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngologic clinics of North America.* 2000 Apr;33(2):419-33.
265. Ferguson BJ. Categorization of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery. [Review].* 2004;12(3):237-42.

266. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 1999 Sep;74(9):877-84.
267. Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, Congdon D, Frigas E, Homburger HA, et al. Chronic rhinosinusitis: An enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2004;114(6):1369-75.
268. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(8):CD008263.
269. Stankiewicz JA, Musgrave BK, Scianna JM. Nasal amphotericin irrigation in chronic rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2008 Feb;16(1):44-6.
270. Ebbens FA, Georgalas C, Fokkens WJ. Fungus as the cause of chronic rhinosinusitis: the case remains unproven. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2009 Feb;17(1):43-9.
271. Johansson L, Oberg D, Melen I, Bend M. Do topical nasal decongestants affect polyps? *Acta Oto-Laryngologica*. 2006;126(3):288-90.
272. Pigret D, Jankowski R. Management of post-ethmoidectomy crust formation: randomized single-blind clinical trial comparing pressurized seawater versus antiseptic/mucolytic saline. *Rhinology*. 1996 Mar;34(1):38-40.
273. Freeman SR, Sivayoham ES, Jepson K, de Carpentier J. A preliminary randomized controlled trial evaluating the efficacy of saline douching following endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol*. 2008 Oct;33(5):462-5.
274. Thamboo A, Philpott C, Javer A, Clark A. Single-blind study of manuka honey in allergic fungal rhinosinusitis. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2011 Jun;40(3):238-43.
275. Don DM, Yellon RF, Casselbrant ML, Bluestone CD. Efficacy of a stepwise protocol that includes intravenous antibiotic therapy for the management of chronic sinusitis in children and adolescents. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*. 2001 Sep;127(9):1093-8.
276. Adappa ND, Coticchia JM. Management of refractory chronic rhinosinusitis in children. *Am J Otolaryngol*. 2006 Nov-Dec;27(6):384-9.
277. Gawchik S, Goldstein S, Prenner B, John A. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2003 Apr;90(4):416-21.
278. Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1 year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 May;73(5):651-7.
279. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*. 2000 Feb;105(2):E22..
280. Michel O, Essers S, Hept WJ, Johannsen V, Reuter W, Hommel G. The value of Ems Mineral Salts in the treatment of rhinosinusitis in children: Prospective study on the efficacy of mineral salts versus xylometazoline in the topical nasal treatment of children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2005;69(10):1359-65.

Capitolo 5

1. Durr DG, Desrosiers M: Evidence-based endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol* 2003, 32:101-106.
2. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehr TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB: Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005, 115:2199-2205.
3. Khalil H, Nunez DA. Functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. In: The Cochrane C, Khalil H, editors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
4. Fairley JW, Durham LH, Ell SR. Correlation of subjective sensation of nasal patency with nasal inspiratory peak flow rate. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1993 Feb;18(1):19-22.
5. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *The Laryngoscope*. 2004;114(5):923-30.
6. Hartog B, van Benthem PP, Prins LC, Hordijk GJ. Efficacy of sinus irrigation versus sinus irrigation followed by functional endoscopic sinus surgery. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1997;106(9):759-66.
7. Lund VJ. The results of inferior and middle meatal antrostomy under endoscopic control. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1993;47(1):65-71.
8. Penttila MA, Rautiainen ME, Pukander JS, Karma PH. Endoscopic versus Caldwell- Luc approach in chronic maxillary sinusitis: comparison of symptoms at one year follow-up. *Rhinology*. 1994;32(4):161-5.
9. Venkatachalam VP, Jain A. Comparative evaluation of functional endoscopic sinus surgery and conventional surgery in the management of chronic sinusitis. *Journal of the Indian Medical Association*. 2002;100(2):78-9, 82-3-78-9, 82-3.
10. Kuehnemund M, Lopatin A, Amedee RG, Mann WJ. Endonasal sinus surgery: extended versus limited approach. *American journal of rhinology*. 2002;16(4):187-92.
11. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F, Blum A, Gillet P. Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. A retrospective study. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006;127(3):131-40.
12. Atlas SJ, Gallagher PM, Wu YA, Singer DE, Gliklich RE, Metson RB, et al. Development and validation of a new health-related quality of life instrument for patients with sinusitis. *Quality of Life Research*. [Review]. 2005;14(5):1375-86.
13. Myller J, Dastidar P, Torkkeli T, Rautiainen M, Toppila-Salmi S . Computed tomography findings after endoscopic sinus surgery with preserving or enlarging maxillary sinus ostium surgery. *Rhinology*. 2011 Oct;49(4):438-44.
14. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomised, placebo controlled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. *European archives of otorhinolaryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino- Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2010 Feb;267(2):233-8.
15. Batra PS, Ryan MW, Sindwani R, Marple BF. Balloon catheter technology in rhinology: Reviewing the evidence. *The Laryngoscope*. [10.1002/lary.21114]. 2011;121(1):226-32.
16. Tomazic PV, Stammberger H, Koele W, Gerstenberger C. Ethmoid roof CSF-leak following frontal sinus balloon sinuplasty. *Rhinology*. [10.4193/Rhin09.129] . 2010;48(2):247-50.
17. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2009 Dec;119(12):2459-65.
18. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. 1999;109(1):27-9.

19. Deal RT, Kountakis SE. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: Symptoms and surgical outcomes. *The Laryngoscope*. 2004;114(11 I):1932-5.
20. Arks SC, Shamsa F. Evaluation of prognostic factors in endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology*. 1997;11(3):187-91.
21. McMains KC, Kountakis SE. Revision functional endoscopic sinus surgery: Objective and subjective surgical outcomes. *American journal of rhinology*. 2005;19(4):344-7.
22. Georgalas C, Videler W, Freling N, Fokkens W. Global Osteitis Scoring Scale and chronic rhinosinusitis: a marker of revision surgery. *Clin Otolaryngol*. 2010 Dec;35(6):455-61.
23. Cohen NA, Kennedy DW. Revision Endoscopic Sinus Surgery . *Otolaryngologic clinics of North America*. [Review]. 2006;39(3):417-35.
24. Mechor B, Javer AR. Revision endoscopic sinus surgery: the St. Paul's Sinus Centre experience. *Journal of otolaryngology-head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2008;37(5):676-80.
25. Videler WJM, van Drunen CM, van der Meulen FW, Fokkens WJ. Radical surgery: effect on quality of life and pain in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. [10.1016/j.otohns.2006.08.010]. 2007;136(2):261-7.
26. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *The Laryngoscope*. 1992 Dec;102(12 Pt 2 Suppl 57):1-18.
27. King JM, Caldarelli DD, Pigato JB. A review of revision functional endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. [10.1288/00005537-199404000-00002]. 1994;104(4):404-8.
28. Chu CT, Lebowitz RA, Jacobs JB. An analysis of sites of disease in revision endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology*. 1997;11(4):287-91.
29. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. [10.1001/archotol.130.8.975]. 2004;130(8):975-8.
30. Brietzke SE, Brigger MT. Adenoidectomy outcomes in pediatric rhinosinusitis: a meta-analysis . *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Oct;72(10):1541-5.
31. Ramadan HH, Tiu J. Failures of adenoidectomy for chronic rhinosinusitis in children: for whom and when do they fail? *The Laryngoscope*. 2007 Jun;117(6):1080-3.
32. Ramadan HH, Cost JL. Outcome of adenoidectomy versus adenoidectomy with maxillary sinus wash for chronic rhinosinusitis in children. *The Laryngoscope*. 2008 May;118(5):871-3.
33. Ramadan HH. Revision endoscopic sinus surgery in children: surgical causes of failure. *The Laryngoscope*. 2009 Jun;119(6):1214-7.
34. Hebert RL, 2nd, Bent JP, 3rd. Meta-analysis of outcomes of pediatric functional endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. 1998 Jun;108(6):796-9.
35. Chang PH, Lee LA, Huang CC, Lai CH, Lee TJ. Functional endoscopic sinus surgery in children using a limited approach. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. [Review]. 2004;130(9):1033-6.
36. Younis RT. The pros and cons of second-look sinonasal endoscopy after endoscopic sinus surgery in children. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. [Review]. 2005;131(3):267-9.
37. Lee TJ, Liang CW, Chang PH, Huang CC. Risk factors for protracted sinusitis in pediatrics after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2009 Dec;36(6):655-60.
38. Poetker DM, Mendolia-Loffredo S, Smith TL. Outcomes of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis associated with sinonasal polyposis. *American journal of rhinology*. 2007 Jan-Feb;21(1):84-8.
39. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess*. 2003;7(17):1-159.
40. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol*. 2006 Oct;31(5):390-8.

41. Bhattacharyya N. Influence of polyps on outcomes after endoscopic sinussurgery. *The Laryngoscope*. 2007 Oct;117(10):1834-8.
42. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G, Saleh HA, Khalifa MA. Impact of chronic rhinosinusitis therapy on quality of life; A prospective randomized controlled trial. *Rhinology*. 2010;48(3):305-11.
43. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, et al. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy*. 2005;60(4):452-8.
44. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *The Laryngoscope*. 2004 May;114(5):811-3.
45. Schapowal AG, Simon HU, Schmitz-Schumann M. Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1995;49(3):235-50.
46. Masterson L, Tanweer F, Bueser T, Leong P. Extensive endoscopic sinus surgery: does this reduce the revision rate for nasal polyposis? *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2010 Oct; 267(10):1557-61.
47. Friedman M, Bliznikas D, Vidyasagar R, Joseph NJ, Landsberg R. Long-term results after endoscopic sinus surgery involving frontal recess dissection. *The Laryngoscope*. 2006 Apr; 116(4):573-9.
48. Lee JY, Lee SH, Hong HS, Lee JD, Cho SH. Is the canine fossa puncture approach really necessary for the severely diseased maxillary sinus during endoscopic sinus surgery? *The Laryngoscope*. 2008 Jun; 118(6):1082-7.
49. Seiberling K, Ooi E, MiinYip J, Wormald PJ. Canine fossa trephine for the severely diseased maxillary sinus. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 Nov- Dec; 23(6):615-8.
50. Sathananthar S, Nagaonkar S, Paleri V, Le T, Robinson S, Wormald PJ. Canine fossa puncture and clearance of the maxillary sinus for the severely diseased maxillary sinus. *The Laryngoscope*. 2005 Jun;115(6):1026-9.
51. Cho DY, Hwang PH. Results of endoscopic maxillary mega-antrostomy in recalcitrant maxillary sinusitis. *American journal of rhinology*. 2008 Nov-Dec;22(6):658-62.
52. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS. Functional endoscopic sinus surgery : 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology*. 2005;43(1):2-10.
53. Wormald PJ. Salvage frontal sinus surgery: the endoscopic modified Lothrop procedure. *The Laryngoscope*. 2003 Feb;113(2):276-83.
54. Georgalas C, Hansen F, Videler WJ, Fokkens WJ. Long terms results of Draf type III (modified endoscopic Lothrop) frontal sinus drainage procedure in 122 patients: a single centre experience. *Rhinology*. 2011 Jun;49(2):195-201.
55. Anderson P, Sindwani R. Safety and efficacy of the endoscopic modified Lothrop procedure: a systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2009 Sep;119(9):1828-33.
56. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: A systematic review of safety and effectiveness. *American journal of rhinology*. 2006;20(5):506-19.
57. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund VJ, Topham J, Reeves BC, et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: The results of a national audit in England and Wales. *The Laryngoscope*. 2006;116(8):1494-9.
58. Ecevit MC, Sutay S, Erdag TK. The microdebrider and its complications in endoscopic surgery for nasal polyposis. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervicofaciale*. 2008 Apr; 37(2): 160-4.

59. Bothwell MR, Piccirillo JF, Lusk RP, Ridenour BD. Long-term outcome of facial growth after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002 Jun;126(6):628-34.
60. Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2001 Feb;127(2):188-92.
61. Chan Y, Melroy CT, Kuhn CA, Kuhn FL, Daniel WT, Kuhn FA. Long-term frontal sinus patency after endoscopic frontal sinusotomy. *The Laryngoscope*. 2009 Jun;119(6):1229-32.