

Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna

*Organo ufficiale della Associazione Italiana
Otorinolaringoiatri Libero-Professionisti
A.I.O.L.P.*



Anno 2018 - Supplemento n. 1
www.aiolp.it

PREFAZIONE

Benvenuti al XVII Congresso AIOLP “**I Percorsi Diagnostico-Terapeutici in ORL**” il cui filo conduttore è proprio l’interdisciplinarietà delle varie competenze, l’integrazione delle conoscenze e la collaborazione fra professionisti al fine di realizzare dei PDTA che possano uniformare i nostri comportamenti medici e renderli integrati in percorsi condivisi di trattamento.

La legge Gelli del 2017 d’altronde impone che, tra le altre disposizioni previste per ridurre il rischio clinico, i sanitari debbano osservare, nella pratica clinica, le linee-Guida o i PDTA al fine di ridurre la responsabilità dei sanitari.

La AIOLP continua la sua attività cercando di ottimizzare le condizioni di lavoro dei propri associati. Dopo l’articolata proposta per la definizione degli standard minimi strumentali degli ambulatori ORL del SSN, proposta che verrà prossimamente discussa con gli organi ministeriali per valutarne la applicabilità, adesso affrontiamo il tema della **Responsabilità medica e le sue modifiche alla luce della legge Gelli** del 2017 e naturalmente, dei suoi risvolti assicurativi, per i quali abbiamo ricercato, mediante importanti Brokers Assicurativi, una soluzione aggiornata ai nuovi profili che la legge Gelli prevede, ed abbiamo stipulato accordi con primarie compagnie Assicurative.

La AIOLP si è subito adeguata modificando il proprio statuto e si porrà in un futuro in prima linea per la realizzazione di PDTA o di collaborare con altre società per realizzare delle nuove Linee-Guida. Queste azioni che la società AIOLP ha fatto e si accinge a fare mira soprattutto a migliorare le competenze scientifiche dei propri associati, ma anche a tutelare la tranquillità economica dei propri associati.

Linee guida (LG) e Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) sono strumenti di governo clinico, necessari per definire gli standard assistenziali e verificare l’appropriatezza dell’assistenza erogata.

La AIOLP adesso presenta la traduzione e sintesi di tre Linee-Guida:

Linee guida pratiche per l’Acufene

American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation, anno 2014

Traduzione e sintesi a cura di Alessandra Fioretti per AIOLP

Titolo originale: ***Clinical Practice guideline: Tinnitus***

La presente “Sintesi delle linee guida” riassume i principali argomenti e le principali rettifiche alle Linee guida del 2014 dell’American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery per l’acufene. Il documento è destinato a tutti i professionisti che trattano i pazienti con acufene e illustra le raccomandazioni e gli aspetti più importanti o controversi per la diagnosi e la terapia degli acufeni.

Linee guida sull’Otite Media Secretiva

American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation, anno 2016

Traduzione e sintesi a cura di Maria Teresa Paiano per AIOLP

Titolo originale: ***Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update)***

Questa Linea Guida è un aggiornamento e sostituisce quella precedentemente sviluppata nel 2004 dalla collaborazione dell’American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, l’American Academy of Pediatrics e l’American Academy of Family Physicians, e fornisce raccomandazioni per la gestione dell’Otite Media Secretiva (OMS), definita come la presenza di liquido nell’orecchio medio senza segni o sintomi di Infezione Acuta dell’OM.

Lo scopo di questa linea guida multidisciplinare è quello di identificare le opportunità di miglioramento della qualità nella gestione dell'OMS e di creare raccomandazioni esplicite e attuabili per applicare queste opportunità nella pratica clinica. In particolare, gli obiettivi sono di migliorare l'accuratezza diagnostica, identificare i bambini che sono più a rischio di sviluppare OMS ed educare medici e pazienti per quanto riguarda la storia naturale favorevole della maggior parte delle OMS e i benefici clinici della terapia medica (per esempio, steroidi, antistaminici, decongestionanti).

Linee guida pratiche per le sinusiti nell'adulto

American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation, anno 2015

Traduzione e sintesi a cura di Alessandra Fioretti per AIOLP

Titolo originale: ***Clinical Practice guideline (update): Adult sinusitis***

La presente "Sintesi delle linee guida" riassume i principali argomenti e le principali rettifiche alle Linee guida del 2007 dell'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery per le sinusiti nell'adulto. Il documento è destinato a tutti i professionisti che trattano i pazienti con sinusiti e illustra le raccomandazioni e gli aspetti più importanti o controversi per la diagnosi e la terapia degli sinusiti nell'adulto.

Questo aggiornamento delle linee guida del 2007 dell'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery fornisce raccomandazioni basate sulle evidenze per gestire la rino-sinusite dell'adulto, definita come infiammazione sintomatica dei seni paranasali e della cavità nasale.

Ci auguriamo che questa pubblicazione, supplemento della rivista Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna, possa suscitare l'interesse di tutti i partecipanti e soci AIOLP e che si mantenga inalterato tra noi il rapporto di stima ed amicizia che contraddistingue questa Associazione.

Il presidente AIOLP
Carmelo Zappone

Linee guida sull'Otite Media Secretiva, 2016 American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation

Traduzione e sintesi a cura di **Maria Teresa Paiano**

Titolo originale: *Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update)*

Autori: Autori: Richard M. Rosenfeld, MD, MPH¹, Jennifer J. Shin, MD, SM², Seth R. Schwartz, MD, MPH³, Robyn Coggins, MFA⁴, Lisa Gagnon, MSN, CPNP⁵, Jesse M. Hackell, MD⁶, David Hoelting, MD⁷, Lisa L. Hunter, PhD⁸, Ann W. Kummer, PhD, CCC-SLP⁹, Spencer C. Payne, MD⁹, Dennis S. Poe, MD, PhD¹⁰, Maria Veling, MD¹¹, Peter M. Vila, MD, MSPH¹², Sandra A. Walsh¹³, and Maureen D. Corrigan¹⁴

Indirizzo dell'articolo completo:

http://oto.sagepub.com/content/154/1_suppl/S1.full

Riassunto:

Questa Linea Guida è un aggiornamento e sostituisce quella precedentemente sviluppata nel 2004 dalla collaborazione dell'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, l'American Academy of Pediatrics e l'American Academy of Family Physicians, e fornisce raccomandazioni per la gestione dell'Otite Media Secretiva (OMS), definita come la presenza di liquido nell'orecchio medio senza segni o sintomi di Infezione Acuta dell'OM. Le modifiche al gruppo di aggiornamento delle precedenti linee guida includono l'aggiunta di difesa dei consumatori, le prove di 4 nuove linee guida di pratica clinica, 20 nuove revisioni sistematiche, 49 prove di controllo randomizzato e danno una maggiore importanza sull'educazione del paziente con decisioni condivise e nuove raccomandazioni per diagnosticare e gestire al meglio l'OMS.

Lo scopo di questa linea guida multidisciplinare è quello di identificare le opportunità di miglioramento della qualità nella gestione dell'OMS e di creare raccomandazioni esplicite e attuabili per applicare queste opportunità nella pratica clinica. In particolare, gli obiettivi sono di migliorare l'accuratezza diagnostica, identificare i bambini che sono più a rischio di sviluppare OMS ed educare medici e pazienti per quanto riguarda la storia naturale favorevole della maggior parte delle OMS e i benefici clinici della terapia medica (per esempio, steroidi, antistaminici, decongestionanti).

Ulteriori obiettivi riguardano il periodo di sorveglianza dell'OMS, la valutazione dell'udito e del linguaggio, la gestione di OMS rilevata tramite lo screening neonatale. Il paziente destinatario di questa linea guida è un bambino di età compresa tra i 2 mesi ed i 12 anni con OMS, con o senza disabilità dello sviluppo o sottostanti condizioni che predispongano all'OMS ed alle sue sequele. Inoltre, la linea guida è destinata a tutti i clinici che si troveranno a diagnosticare e gestire bambini con OMS. Questa linea guida, tuttavia, non si applica a pazienti con meno di 2 mesi e con più di 12 anni di età.

Raccomandazioni:

Il gruppo di aggiornamento ha reso le seguenti **Forti** raccomandazioni, e cioè i Clinici:

- 1 - dovrebbero documentare la presenza di effusione dell'orecchio medio con otoscopia pneumatica quando fanno diagnosi di OMS;
- 2 - dovrebbero eseguire l'otoscopia pneumatica per valutare l'OMS in un bambino con otalgia, perdita uditiva o entrambe;
- 3 - dovrebbero eseguire una Timpanometria nei bambini con sospetta OMS, per i quali la diagnosi è incerta dopo aver eseguito (o tentato) l'otoscopia pneumatica;
- 4 - dovrebbero gestire i bambini non a rischio con osservazione ed attesa per 3 mesi dalla data di inizio dell'OMS (se nota) o 3 mesi dalla data della diagnosi (se l'inizio è sconosciuto);
- 5 - dovrebbero sconsigliare l'uso di steroidi sistemici o per via nasale per il trattamento di OMS;
- 6 - dovrebbero sconsigliare l'uso di antibiotici sistemici per il trattamento di OMS;
- 7 - dovrebbero sconsigliare l'uso di antistaminici, decongestionanti o entrambi.

Il gruppo di aggiornamento ha reso **altre raccomandazioni** per i clinici che:

- 1 - dovrebbero documentare nella cartella clinica il counseling con i genitori dei bambini con OMS che non riescono ad effettuare lo screening neonatale riguardo l'importanza del follow-up e per garantire che l'udito è normale quando l'OMS si risolve ed escludere una perdita uditiva neurosensoriale sottostante (SNHL).
- 2 - dovrebbero determinare se un bambino, con OMS, ha un rischio aumentato per disturbi della parola, del linguaggio e dell'apprendimento dovuti alla secrezione dell'orecchio medio o a causa di fattori sensoriali, fisici, cognitivi o ambientali di base;
- 3 - al momento della diagnosi, dovrebbero valutare i bambini a rischio di OMS di una condizione a rischio tra i 12 e 18 mesi di età (se diagnosticati di essere a rischio prima di questa età);
- 4 - NON dovrebbero sottoporre a screening di routine per OMS i bambini che non sono a rischio e che NON hanno sintomi che possono essere attribuiti all'OMS, come ad esempio difficoltà uditive, problemi di equilibrio, scarso rendimento scolastico, problemi comportamentali ed otalgia;

- 5 - dovrebbero educare i bambini con OMS e le loro famiglie riguardo la storia naturale dell'OMS, sulla necessità di un follow-up e le possibili sequele della malattia;
- 6 - dovrebbero ottenere un test audiometrico appropriato all'età se l'OMS persiste per 3 mesi o più e per i bambini a rischio qualsiasi sia la durata;
- 7 - dovrebbero informare le famiglie dei bambini con OMS e perdita uditiva bilaterale documentata, sul potenziale impatto negativo sulla parola e lo sviluppo del linguaggio;
- 8 - dovrebbero rivalutare, ad intervalli di 3-6 mesi, i bambini con OMS cronica fino a che il versamento non è più presente o fino a quando è identificata una perdita uditiva o nei casi in cui sono sospettate anomalie strutturali della membrana timpanica o dell'orecchio medio;
- 9- dovrebbero raccomandare l'inserzione di tubi di ventilazione con miringotomia quando si esegue chirurgia nei bambini di età inferiore a 4 anni; l'adenoidectomia non deve essere sempre eseguita a meno che non vi sia una chiara indicazione (ostruzione nasale, adenoiditi croniche);
- 10- dovrebbero raccomandare l'inserimento dei tubicini trans-timpanici, adenoidectomia o di entrambi quando la diagnosi di OMS è fatta in bambini con età superiore a 4 anni;
- 11- dovrebbero documentare la risoluzione dell'OMS, il miglioramento uditivo ed il miglioramento della qualità di vita quando si gestisce un bambino con OMS.

Differenze con le linee-guida precedenti:

Questa Linea Guida è un aggiornamento e sostituisce quella sviluppata precedentemente nel 2004 dalla collaborazione dell'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, l'American Academy of Pediatrics e l' American Academy of Family Physicians¹. Un aggiornamento è stato reso necessario dai nuovi studi primari e revisioni sistematiche della letteratura che potrebbero modificare le raccomandazioni clinicamente importanti.

I cambiamenti nel contenuto e metodologia dalle precedenti linee guida includono:

- 1 - L'aggiunta di difesa dei consumatori all'interno del gruppo di aggiornamento
- 2 - Nuovi elementi di prova da 4 linee guida di pratica clinica, 20 revisioni sistematiche e 49 studi randomizzati controllati
- 3 - Importanza sull'educazione del paziente e sulle decisioni condivise con una griglia di opzione per la chirurgia, nuove tabelle sulle opportunità di consulenza e sulle domande più frequenti
- 4 - Raccomandazione ampliata per dichiarare esplicitamente le opportunità di miglioramento della qualità, della fiducia nelle prove e le differenze di opinione
- 5 - Avanzato processo di revisione esterna per includere commenti pubblici e riviste giornalistiche
- 6 - Ulteriori informazioni sull'otoscopia pneumatica e la timpanometria per migliorare la certezza diagnostica di OME
- 7 - Maggiori informazioni sulla valutazione del linguaggio per i bambini con OMS
- 8 - Nuove raccomandazioni per la gestione di OMS in bambini che non hanno effettuato uno screening neonatale dell'udito, per la valutazione di bambini a rischio di OMS e per educare i genitori.
- 9 - Una nuova raccomandazione contro l'uso topico di steroidi per via nasale per il trattamento di OMS
- 10- Nuova raccomandazione a sfavore di un'indicazione all'adenoidectomia nell'OME in bambini con meno di 4 anni, compresi quelli con precedente inserimento dei tubi trans-timpanici, a meno che non esista un'indicazione distinta (ostruzione nasale, adenoiditi croniche).
- 11- Una nuova raccomandazione per la valutazione dei risultati che documentano la risoluzione dell'OMS, miglioramento dell'udito ed una migliore qualità di vita (QOL)
- 12- Nuovo algoritmo che renda chiaro il processo decisionale e le relazioni sulle azioni raccomandate

Introduzione:

L'OMS è definita come la presenza di liquido nell'orecchio medio senza segni o sintomi di infezione acuta dell' orecchio acuto^{2,3}. La condizione è abbastanza comune da essere considerata un fattore di "Rischio Professionale elevato della prima infanzia"⁴, in quanto circa il 90% dei bambini sviluppano OMS in età pre-scolare⁵, cioè una media di 4 episodi ogni anno⁶.

Negli USA vengono diagnosticati 2.2 milioni di episodi di OMS ogni anno con un costo di 4 miliardi di dollari⁷. I costi indiretti sono più alti poiché l'OMS, nella maggior parte dei casi, è asintomatica e molti episodi sono inosservati, inclusi quelli nei bambini con difficoltà uditive o con problemi di rendimento scolastico. Al contrario, l'otite media acuta (OMA) è la rapida comparsa di segni e sintomi di infiammazione dell'orecchio medio⁸, associata ad otalgia ed ad un rigonfiamento del timpano. In parole povere, l'OMS è spesso chiamata liquido nell'orecchio e l'OMA infezione acuta dell'orecchio. (Tabella 1) (Figura 1)

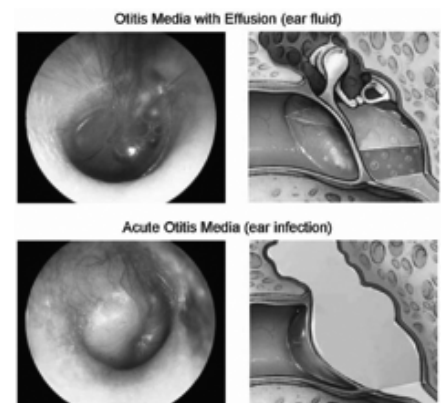


Figura 1

Sinonimi per OMS sono fluido nell'orecchio, otite sierosa, secretiva, o otite media non suppurativa. Spesso tra i 6 mesi ed i 4 anni⁹ di età l'OMS può verificarsi spontaneamente durante un'infezione delle vie aeree superiori, a causa del mal funzionamento della Tuba di Eustachio, o come una risposta infiammatoria che segue l'OMA. Nel primo anno di vita, il 50% dei bambini avrà un'OMS, la percentuale aumenta al 60% nei primi 2 anni¹⁰.

Quando i bambini dai 5 ai 6 anni nella scuola primaria eseguono uno screening per OMS, 1 su 8 presenta fluido in uno o entrambi gli orecchi¹¹. La prevalenza di OMS in bambini con sindrome di Down o palatoschisi, è molto più alta, e va dal 60% all'85%^{12,13}. La maggior parte degli episodi di OMS si risolve spontaneamente entro 3 mesi, ma circa il 30-40% dei bambini ha episodi ripetuti e ha il 5-10% degli episodi nell'ultimo anno^{2,5,14}. La persistenza di fluido nell'orecchio medio diminuisce la mobilità della membrana timpanica e funge da barriera alla trasmissione del suono¹⁵.

Almeno il 25% di episodi di OMS persistono per più di 3 mesi¹⁶ e possono essere associati a perdita uditiva, problemi di equilibrio, scarso rendimento scolastico, problemi comportamentali, otalgia ed ricorrenti episodi di OMA o riduzione della qualità di vita (QOL)¹⁷. Meno spesso, l'OMS può causare danni strutturali alla membrana timpanica che richiedono l'intervento chirurgico¹⁸. L'alta prevalenza di OMS insieme ad altri problemi, che includono la difficoltà di diagnosi e la valutazione della sua durata, associata a perdita uditiva conduttiva, potenziale impatto sullo sviluppo del bambino e le variazioni pratiche nella gestione dell'OMS, ha reso necessario l'aggiornamento delle linee guida.

Otite Media Effusiva (OME) o Otite Media Secretiva (OMS)	La presenza di liquido nell'orecchio medio senza segni o sintomi d'infezione acuta dell'orecchio
OMS cronica	OMS persistente per 3 mesi o più dalla data di inizio (se conosciuta) o dalla data della diagnosi (se l'inizio è sconosciuto).
Otite Media Acuta (OMA)	Inizio rapido con segni e sintomi dell'infiammazione acuta dell'orecchio medio (dolore, febbre, eritema, otorrea e rigonfiamento della MT).
Effusione dell'orecchio medio	Presenza di liquido nell'orecchio medio da qualsiasi causa. È presente sia nelle OMS che nelle OMA e possono persistere per settimane o mesi dopo che i segni ed i sintomi si sono risolti.
Valutazione dell'udito	Un mezzo per raccogliere informazioni sullo stato uditivo di un bambino, che può includere la relazione di un tutore, un esame audiometrico con apparecchiature di screening o standard.
Otoscopia Pneumatica	Valutazione dell'orecchio medio utilizzando un otoscopio con aggiunta di un bulbo di gomma per modificare la pressione nel condotto uditivo ed osservare la mobilità del timpano. Un timpano normale si muove attivamente, ma quando c'è liquido nell'orecchio medio, il movimento è minimo.
Timpanometria	Rappresenta un metodo obiettivo della mobilità timpanica. Se l'orecchio medio è occupato completamente da liquido, la mobilità è alterata e il risultato è un tracciato piatto, o quasi piatto.
Ipoacusia Trasmissiva	Anormale o alterata trasmissione del suono all'orecchio interno, spesso associata all'OMS, ma può essere causata da altre patologie dell'orecchio medio, come la perforazione della membrana timpanica e le patologie a carico della Catena Ossiculare.
Ipoacusia Neurosensoriale	Perdita della capacità uditiva che deriva dall'incapacità di trasmissione del suono dalle cellule sensoriali al cervello.

Tabella 1

Scopo

Lo scopo di questa linea guida multidisciplinare è quello di identificare le opportunità di miglioramento della qualità nella gestione dell'OMS e di creare raccomandazioni esplicite e attuabili per applicare queste opportunità nella pratica clinica. In particolare, gli obiettivi sono di migliorare l'accuratezza diagnostica, identificare i bambini che sono più a rischio di sviluppare OMS ed educare medici e pazienti per quanto riguarda la storia naturale favorevole della maggior parte delle OMS e i benefici clinici della terapia medica (per esempio, steroidi, antistaminici, decongestionanti).

Ulteriori obiettivi riguardano il periodo di sorveglianza dell'OMS, la valutazione dell'udito e del linguaggio, la gestione dell'OMS rilevata tramite lo screening neonatale.

Il paziente destinatario di questa linea guida è un bambino di età compresa tra i 2 mesi ed i 12 anni con OMS, con o senza disabilità dello sviluppo o sottostanti condizioni che predispongano all'OMS ed alle sue sequele. (Tabella 2)

Inoltre, la linea guida è destinata a tutti i clinici che si troveranno a diagnosticare e gestire bambini con OMS. Questa linea guida, tuttavia, non si applica a pazienti con meno di 2 mesi e con più di 12 anni di età.

Perdita permanente dell'udito indipendente da OMS.
Sospetto o confermato disturbo della comprensione verbale e ritardo del linguaggio.
Sindromi (es. S. di Down) e/o malformazioni cranio-facciali che includono disturbi cognitivi e del linguaggio.
Cecità o minorazione visiva non correggibile.
Palatoschisi, con o senza sindromi associate a ritardo dello sviluppo.

Tabella 2. Fattori di rischio che predispongono i bambini con OMS a difficoltà di sviluppo

Onere Sanitario

Incidenza e Prevalenza

Ogni anno negli Usa si verificano 2.2 milioni di episodi di OMS¹, con il 50-90% di bambini che ne soffre da 5 anni^{5,10,18-21}. La prevalenza oscilla tra il 7% e il 13% con un picco nel primo anno di vita e un periodo di prevalenza per anno tra il 15% e il 30%⁵. Annualmente avvengono circa 4 episodi di OMS con una durata media di 17 giorni per episodio⁶. Una valutazione longitudinale, con otoscopia settimanale, suggerisce che il 25% dei bambini osservati tra 0 e 9 anni, mostrano la presenza di otite media (OMS e OMA) con un coinvolgimento bilaterale che oscilla tra il 13% e il 21%⁶.

L'otite media è la causa principale per cui i pazienti si recano dal pediatra, l'11.4% si affida al medico di famiglia²². Di questi pazienti con otite media, 1/3 risultano affetti da OMS che può presentarsi come diagnosi principale (17%), in associazione all'OMA il 6.5%, o sotto la voce generale di otite media non specificata il 13%.

La prevalenza di OMS e relative visite mediche variano con la geografia e le stagioni, in alcuni studi osservazionali risulta colpito fino all'84% dei bambini^{6, 20,23-27}.

Impatto sui bambini e famiglie

L'OMS è la causa più comune di ipoacusia nei bambini che abitano nelle nazioni sviluppate²⁹, e la perdita permanente dell'udito legata alla otite media ha una prevalenza da 2 a 35 per 10,000 abitanti³⁰.

L'otite media può essere responsabile della difficoltà di lettura e di linguaggio, del ritardo di risposta agli input uditivi, di un limitato vocabolario di parole e di disturbi dell'attenzione³¹.

L'impatto dell'OMS sulla qualità di vita e lo stato funzionale di salute, specifico per la malattia, può essere notevole, colpendo i bambini e gli operatori sanitari^{34,35}. Secondo un rapporto prospettico dei genitori, il 76% dei bambini con OMS soffre di otalgia, il 64% di disturbi del sonno, il 49% di problemi comportamentali ed il 33-62% da difficoltà della parola e dell'udito, il 15% di disturbi dell'equilibrio^{35,36}. I disturbi dell'equilibrio con le disabilità motorie sono reversibili con la risoluzione del versamento endotimpanico^{39,42}. Di rado, l'OMS e la concomitante disfunzione della tuba di Eustachio può causare sequele che comprendono retrazioni della membrana timpanica (atelectasia), erosione della catena ossiculare, formazione di colesteatoma e perforazione della membrana timpanica⁴⁶. L'impatto dell'OMS è aumentato nei bambini con co-morbidità come la sindrome di Down o palatoschisi^{12,47}.

Costi Diretti e Indiretti:

I costi diretti relativi all'otite media annualmente ammontano a 3-5 miliardi di dollari, negli USA^{48,51} mentre i costi indiretti rappresentano il vero impatto economico^{37,52}.

I costi indiretti per il trattamento dell'OMS includono la terapia medica che è in gran parte inefficace e può causare eventi avversi come l'uso di antibiotici che hanno efficacia se usati per breve periodo mentre usati per lungo termine causano resistenze batteriche⁵⁵. Anche la terapia antireflusso non ha mostrato vantaggi significativi nei casi con OMS associata⁵⁶. L'uso di decongestionanti nasali, antistaminici e steroidi per via topica o sistemica si è rivelata inefficace^{3,57,59, 60, 61}.

Metodi:

Nello sviluppo di questo aggiornamento della linea guida di pratica clinica basata sulle evidenze, i metodi descritti nella terza edizione del manuale di sviluppo delle linee guida della AAO-HNSF sono stati seguiti in modo esplicito⁶².

Una sintesi delle linee guida originali per l'OMS¹ è stata inviata ad un gruppo di revisori esperti nel campo della otorinolaringoiatria generale, della otorinolaringoiatria pediatrica, dell'audiologia, della medicina di base, della pediatria, della logopedia che hanno valutato le dichiarazioni di azione chiave per decidere se devono essere mantenuti nella loro forma attuale, modificati o rimossi e per identificare nuove ricerche che potrebbero influenzare le raccomandazioni delle linee guida. I revisori hanno concluso che le dichiarazioni di azione originale delle linee guida è rimasta valida, ma devono essere aggiornati con importanti modifiche. Suggerimenti sono stati effettuati anche per le nuove dichiarazioni di azione chiave.

La ricerca MEDLINE originale è stata aggiornata dal gennaio 2004 al gennaio 2015 per includere Medline, linee guida nazionali *Clearinghouse*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, data base di *Excerpta Medica*, indice cumulativo per infermieristiche e Allied Health, e il database di medicina complementare.

La ricerca iniziale per le linee guida di pratica clinica ha identificato 13 direttive.

Criteri di qualità per l'inclusione di linee guida erano:

- (a) un ambito esplicito e lo scopo
- (b) un coinvolgimento multidisciplinare
- (c) revisione sistematica della letteratura
- (d) Sistema esplicito per il posizionamento delle evidenze
- (e) un sistema esplicito per il collegamento tra evidenze e raccomandazioni.

L'insieme dei dati finali ha mantenuto 4 linee guida che hanno rispettato i criteri di inclusione.

La ricerca iniziale per le revisioni sistematiche ha identificato 138 revisioni sistematiche o meta-analisi che sono state distribuite ai membri del gruppo.

Criteri di qualità per l'inclusione recensioni erano:

- (a) rilevanza al tema guida:
- (b) obiettivo chiaro e la metodologia:
- (c) esplicita strategia di ricerca:
- (d) validi metodi di estrazione dei dati.

L'insieme dei dati finali ha mantenuto 20 revisioni sistematiche o meta-analisi che hanno rispettato i criteri di inclusione.

- La ricerca iniziale per RCT identificato 86 RCT che sono stati distribuiti ai membri del gruppo per la revisione. Criteri di qualità per l'inclusione RCT erano (a) rilevanza al tema guida, (b) la pubblicazione in una rivista giornalistica, e (c) metodologia chiara con l'assegnazione randomizzata ai gruppi di trattamento. L'insieme dei dati finali ha mantenuto 49 RCT che hanno rispettato i criteri di inclusione.

L'AAO-HNSF assemblato un gruppo di aggiornamento linea guida (GUG) che rappresentano le discipline di Otorinolaringoiatria e chirurgia di testa e collo, otorinolaringoiatria pediatrica, pediatria, allergia e immunologia, medicina di famiglia, audiologia, logopedia, pratica infermieristica avanzata, ed il patrocinio dei consumatori. Il GUG ha avuto diverse chiamate in conferenza e un incontro di persona, durante il quale ha definito il campo di applicazione e gli obiettivi dell'aggiornamento delle linee guida.

Classificazione delle Raccomandazioni:

Linee guida sono destinate a ridurre le variazioni inappropriate nella pratica clinica, produrre risultati ottimali di salute per i pazienti e di minimizzarne i danni.

Le definizioni delle raccomandazioni sono elencate nella tabella 3.

Forza	Definizione	Obbligo implicito
Forte Raccomandazione	Raccomandazione forte significa che i benefici dell'approccio consigliato superano chiaramente i danni (o, nel caso di una forte raccomandazione negativa, che i danni superano chiaramente i benefici) e che la qualità dei documenti giustificativi è alta (grado A o B).	I clinici dovrebbero seguire una forte raccomandazione a meno che non vi sia una chiara e convincente spiegazione per un approccio alternativo.
Raccomandazioni	Una raccomandazione significa che i benefici superano i danni (o, nel caso di una raccomandazione negativa, che i danni superano i benefici), ma la qualità delle prove non è più alta (grado B o C).	I clinici dovrebbero generalmente seguire una raccomandazione ma rimanere vigili per nuove informazioni e attenti alle preferenze del paziente e fattori di modifica.
Opzioni	Un'opzione significa che la qualità delle prove è sospettata (grado D) oppure che studi ben fatti (grado A, B o C) mostrano un vantaggio poco chiaro di un approccio rispetto ad un'altro.	I clinici dovrebbero essere flessibili nel loro processo decisionale per quanto riguarda l'appropriatezza di una pratica; la preferenza del paziente dovrebbe avere un ruolo notevole.

Tabella 3

Nella Tabella 4 verranno elencate le varie procedure diagnostiche e terapeutiche in base alle raccomandazioni.

Forza	Definizione	Obbligo implicito
1a. Otoscopia Pneumatica	Il clinico deve documentare la presenza di effusione dell'orecchio medio con otoscopia pneumatica quando fa diagnosi di otite media con effusione (OME) in un bambino.	Forte Raccomandazione
1b. Otoscopia Pneumatica	Il clinico dovrebbe eseguire otoscopia pneumatica in bambini con OME ed otalgia, ipoacusia o entrambi.	Forte Raccomandazione
2. Timpanometria	Il clinico dovrebbe eseguire la Timpanometria nei bambini con sospetta OMS per i quali la diagnosi con l'esecuzione o il tentativo di otoscopia pneumatica è incerta	Forte Raccomandazione
3. Screening uditivo neonatale	I clinici dovrebbero documentare in una cartella clinica i risultati dello screening neonatale e sensibilizzare i genitori dei bambini con OME per quanto riguarda l'importanza del follow-up per garantire che l'udito torni ad essere normale quando si risolve l'OME e per escludere una perdita uditiva neurosensoriale sottostante.	Raccomandazione
4b. Valutazione di bambini a rischio	I clinici dovrebbero valutare bambini a rischio (Tab. 3) per OME a 12-18 mesi dell'età.	Raccomandazione
5. Screening di bambini in buona salute	I clinici non dovrebbero eseguire uno screening di routine in bambini che non sono a rischio per OME (tabella 3) e non hanno sintomi che possono essere imputabili a OME, quali ipoacusia, problemi di equilibrio, scarso rendimento scolastico, problemi comportamentali od otalgia.	Raccomandazioni (contro)
6. Educazione del Paziente	I clinici dovrebbero educare le famiglie dei bambini con OME per quanto riguarda la storia naturale di OME, la necessità di follow-up e le conseguenze possibili.	Raccomandazione
7. Sorveglianza	I clinici dovrebbero gestire il bambino con OME che non è a rischio con vigile attesa per 3 mesi dalla data di inizio dell'effusione (se conosciuta) o 3 mesi dalla data della diagnosi (se è sconosciuta).	Forte Raccomandazione
8a. Steroidi	Il Medico dovrebbe sconsigliare l'utilizzo di steroidi per via sistemica e/o per via nasale per il trattamento di OME.	Forte raccomandazione (contro)
8b. Antibiotici	I clinici dovrebbero sconsigliare l'uso di antibiotici sistemici per il trattamento di OME.	Forte raccomandazione (contro)
8c. Antistaminici e decongestionanti	I clinici dovrebbero sconsigliare l'utilizzo di antistaminici, decongestionanti o entrambi per il trattamento di OME.	Forte raccomandazione (contro)
9. Esame Audiometrico	I clinici dovrebbero ottenere un tests audiometrici adeguati all'età se OME persiste per più di 3 mesi o per OME di qualsiasi durata in un bambino a rischio.	Raccomandazione
10. Parola e Linguaggio	I clinici dovrebbero consigliare le famiglie dei bambini con OME bilaterale e dopo aver documentato la perdita uditiva sul potenziale impatto negativo sullo sviluppo del linguaggio.	Raccomandazione
11. Sorveglianza nell'OME Cronica	Il medico dovrebbe rivalutare, ad intervalli di 3-6 mesi, i bambini con OME cronica fino alla completa risoluzione dell'effusione, nei casi in cui vi è una significativa perdita di udito o nei casi in cui si sospetta una anomalia strutturale del timpano e/o dell'orecchio medio.	Raccomandazione
12a. Chirurgia nei bambini < 4 anni	Quando è stata fatta diagnosi di OME in un bambino < 4 anni bisogna raccomandare l'inserimento dei tubicini trans-timpanici; l'adenoidectomia non deve essere eseguita a meno che non vi sia una stretta indicazione (ostruzione nasale, adenoiditi croniche).	Raccomandazione
12b. Chirurgia per bambini di età > di 4 anni	Quando la diagnosi di OME è fatta in bambini >4 anni, bisogna raccomandare l'inserimento dei tubicini trans-timpanici, adenoidectomia o entrambi.	Raccomandazione
13. Valutazione dei Risultati	Durante la gestione di un bambino con OME, i clinici dovrebbero documentare la risoluzione di OME, con una capacità uditiva migliore ed una migliore qualità della vita.	Raccomandazione

Tabella 4 . Sintesi delle raccomandazioni.

Conclusioni:

Le linee guida dell'American Academy of Pediatrics, dell'American Academy of Family Physicians e dell'American Academy of Otolaryngology Head & Neck Surgery individuano nell'otoscopia pneumatica l'esame diagnostico più importante. Tale esame, tuttavia, non è molto diffuso nella pratica clinica in Italia, dove la diagnosi è affidata principalmente alla semplice otoscopia (micro-otoscopia ove necessario), supportata dalla timpanometria. In effetti, recenti studi indicano nell'otomicroscopia l'esame più sensibile e specifico per OMS, con una sensibilità del 98%, una specificità dell'80% ed un valore predittivo positivo del 96% (contro il 93,8%, il 40% e il 96,2% dell'otoscopia pneumatica, rispettivamente; Young, 2009; Lee, 2010).

Le complicanze dell'OMS sono propriamente otologiche ed includono otite media acuta da sovrainfezione dell'essudato, la perforazione della membrana timpanica (in genere esito di ripetuti episodi di otite media acuta), le tasche di retrazione e l'atelectasia della membrana timpanica. Non vi sono invece evidenze che dimostrino un nesso causa-effetto tra OMS e ritardi/disturbi di linguaggio (Casby, 2001), o tra OMS e disturbi di apprendimento.

Nella comune pratica clinica, il trattamento di primo approccio dell'OMS è rappresentato dalla terapia medica. I farmaci più utilizzati includono soprattutto gli antibiotici, gli antistaminici e i mucolitici somministrati per bocca, unitamente ai corticosteroidi topici. Nonostante l'ampia diffusione di svariate tipologie di farmaci per il trattamento dell'OMS, ad oggi non vi sono evidenze che indichino un'efficacia certa di alcuno di essi nel lungo termine (Griffim, 2011; Simpson, 2011; Williamson, 2009).

La terapia di scelta per l'OMS cronica resta pertanto chirurgica ed è rappresentata dal posizionamento di un drenaggio trans-timpanico. Le più recenti linee guida internazionali (Rosenfeld, 2013) ne raccomandano l'utilizzo in caso di OMS cronica (durata > 3 mesi) associata ad ipoacusia trasmissiva bilaterale con soglia uditiva tonale media (0,5-4 kHz) \geq 25-30 dB HL nell'orecchio migliore (NICE, 2008).

L'adenoidectomia non è invece raccomandata nelle linee guida ufficiali come trattamento «adiuvante» da affiancare al DTT, a meno che non coesista una ipertrofia adenoidea significativa, tale pertanto da causare un disturbo respiratorio nel sonno (NICE, 2008).

Bibliografia:

- Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, et al. Clinical practice guideline: otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(5):S95-S118.
- Stool SE, Berg AO, Berman S, et al. Otitis Media with Effusion in Young Children: Clinical Practice Guideline No. 12. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 1994. AHCPR publication 94-0622.
- Berkman ND, Wallace IF, Steiner MJ, et al. Otitis Media with Effusion: Comparative Effectiveness of Treatments. *Comparative Effectiveness Review No. 101.* Rockville, MD: Agency for healthcare Research and Quality; 2013AHRQ publication 13-EHC091-EF.
- Rosenfeld RM. *A Parent's Guide to ear Tubes.* Hamilton, Canada: BC Decker Inc; 2005.
- Tos M. Epidemiology and natural history of secretory otitis. *Am J Otol.* 1984; 5: 459-462.
- Mandel EM, Doyle WJ, Winther B, Alper CM. The incidence, prevalence and burden of OM in iselcted children aged 1-8 years followed by weekly otoscopy through the "common cold" season. *Int j Pediatr otorhinolaryngol.* 2008; 72: 491-499
- Shekelle P, Takata G, Chan LS, et al. Diagnosis, Natural History and Late Effects of Otitis Media with Effusion: Evidence Report/Technology Assessment No. 55. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. AHRQ publication 03-E023.
- Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013; 131:e964-e999.
- Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK, et al. Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics.* 1997;99:318-333.
- Casselbrant ML, Mandel EM. Epidemiology. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. *Evidence-Based Otitis Media.* 2nd ed. Hamilton, Canada: BC Decker Inc; 2003:147-162.
- Martines F, Bentivegna D, Di Piazza F, Martinciglio G, Sciacca V, Martines E. The point prevalence of otitis media with effusion among primary school children in Western Sicily. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:709-714.
- Flynn T, Mo"ller C, Jo"nsson R, Lohmander A. The high prevalence of otitis media with effusion in children with cleft lip and palate as compared to children without clefts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:1441-1446.
- Maris M, Wojciechowski M, Van de Heyning P, Boudewyns A. A cross-sectional analysis of otitis media with effusion in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2014;173:1319- 1325.
- Williamson IG, Dunleavy J, Bain J, et al. The natural history of otitis media with effusion: a three-year study of the incidence and prevalence of abnormal tympanograms in four South West Hampshire infant and first schools. *J Laryngol Otol.* 1994;108:930-934.
- Williamson I. Otitis media with effusion. *Clin Evid.* 2002;7: 469-476.
- Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope.* 2003;113:1645-1657.
- Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, et al. Clinical practice guideline: tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(1):S1-S35.
- Zielhuis GA, Rach GH, van den Broek P. Screening for otitis media with effusion in preschool children. *Lancet.* 1989;1:311- 314.
- Casselbrant ML, Brostoff LM, Cantekin EI, et al. Otitis media with effusion in preschool children. *Laryngoscope.* 1985;95: 428-436.
- Aydemir G, Ozkurt FE. Otitis media with effusion in primary schools in Princes' Islands, Istanbul: prevalence and risk factors. *J Int Med Res.* 2011;39:866-872.
- Martines F, Martines E, Sciacca V, Bentivegna D. Otitis media with effusion with or without atopy: audiological findings on primary school-children. *Am J Otolaryngol.* 2011;32: 601-606.
- Forrest CB, Fiks AG, Bailey LC, et al. Improving adherence to otitis media guidelines with clinical decision support and physician feedback. *Pediatrics.* 2013;131:e1071-e1081.

23. Daly KA, Hoffman HJ, Kvaerner KJ, et al. Epidemiology, natural history, and risk factors: panel report from the Ninth International Research Conference on Otitis Media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:231-240.
24. Rushton HC, Tong MC, Yue V, Wormald PJ, van Hasselt CA. Prevalence of otitis media with effusion in multicultural schools in Hong Kong. *J Laryngol Otol.* 1997;111:804-806.
25. Morris PS, Leach AJ, Silberberg P, et al. Otitis media in young Aboriginal children from remote communities in Northern and Central Australia: a cross-sectional survey. *BMC Pediatrics.* 2005;5:27.
26. Kiris M, Muderris T, Kara T, Bercin S, Cankaya H, Sevil E. Prevalence and risk factors of otitis media with effusion in school children in Eastern Anatolia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76:1030-1035.
27. Mahadevan M, Navarro-Locsin G, Tan HKK, et al. A review of the burden of disease due to otitis media in the Asia-Pacific. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76:623-635.
28. Lannon C, Peterson LE, Goudie A. Quality measures for the care of children with otitis media with effusion. *Pediatrics.* 2011;127:e1490-e1497.
29. Qureishi A, Lee Y, Belfield K, Birchall JP, Daniel M. Update on otitis media: prevention and treatment. *Infect Drug Resist.* 2014;7:15-24.
30. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLOS One.* 2012;7:e36226.
31. Bellussi L, Mandala M, Passali FM, Passali GC, Lauriello M, Passali D. Quality of life and psycho-social development in children with otitis media with effusion. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2005;25:359-364.
32. Roberts JE, Burchinal MR, Collier AM, Ramey CT, Koch MA, Henderson FW. Otitis media in early childhood and cognitive, academic, and classroom performance of the school-aged child. *Pediatrics.* 1989;83:477-485.
33. Rosenfeld RM, Jang DW, Tarashansky K. Tympanostomy tube outcomes in children at-risk and not at-risk for developmental delays. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:190-195.
34. Klein JO. The burden of otitis media. *Vaccine.* 2000;19(suppl 1):S2-S8.
35. Brouwer CN, Maille AR, Rovers MM, Grobbee DE, Sanders EA, Schilder AG. Health-related quality of life in children with otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69:1031-1041.
36. Karkanevatos A, Lesser TH. Grommet insertion in children: a survey of parental perceptions. *J Laryngol Otol.* 1998;112:732-741.
37. Rovers MM. The burden of otitis media. *Vaccine.* 2008;26(suppl 7):G2-G4.
38. Timmerman AA, Anteunis LJC, Meesters CMG. Response-shift bias and parent-reported quality of life in children with otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:987-991.
39. Casselbrant ML, Furman JM, Rubenstein E, Mandel EM. Effect of otitis media on the vestibular system in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995;104:620-624.
40. Casselbrant ML, Redfern MS, Furman JM, Fall PA, Mandel EM. Visual-induced postural sway in children with and without otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1998;107:401-405.
41. Golz A, Netzer A, Angel-Yeger B, Westerman ST, Gilbert LM, Joachims HZ. Effects of middle ear effusion on the vestibular system in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;119:695-699.
42. Orlin MN, Effgen SK, Handler SD. Effect of otitis media with effusion on gross motor ability in preschool-aged children: preliminary findings. *Pediatrics.* 1997;99:334-337.
43. Alho OP, Oja H, Koivu M, Sorri M. Chronic otitis media with effusion in infancy: how frequent is it? How does it develop? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:432-436.
44. Koopman L, Hoes AW, Glasziou PP, et al. Antibiotic therapy to prevent the development of asymptomatic middle ear effusion in children with acute otitis media: a meta-analysis of individual patient data. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134:128-132.
45. Rosenfeld RM, Bhaya MH, Bower CM, et al. Impact of tympanostomy tubes on child quality of life. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:585-592.
46. Jung TTK, Alper CM, Hellstrom SO, et al. Panel 8: complications and sequelae. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(4)(suppl):E122-E143.
47. Austeng ME, Akre H, Øverland B, Abdelnoor M, Falkenberg ES, Kvaerner KJ. Otitis media with effusion in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77:1329-1332.
48. Marom T, Tan A, Wilkinson GS, Pierson KS, Freeman JL, Chonmaitree T. Trends in otitis media-related health care use in the United States, 2001-2011. *JAMA Pediatrics.* 2014;168:68-75.
49. O'Brien MA, Prosser LA, Paradise JL. New vaccines against otitis media: projected benefits and cost-effectiveness. *Pediatrics.* 2009;123:1452-1463.
50. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics.* 2008;121:253-260.
51. Schwartz SR, Gates GA. Economic costs. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. *Evidence-Based Otitis Media.* 2nd ed. Hamilton, Canada: BC Decker Inc; 2003.
52. Alsarraf R, Jung CJ, Perkins J, Crowley C, Alsarraf NW, Gates GA. Measuring the indirect and direct costs of acute otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:12-18.
53. Kong K, Coates HLC. Natural history, definitions, risk factors and burden of otitis media. *Med J Aust.* 2009;191(9):S39-S43.
54. Access-Economics. The cost burden of otitis media in Australia 2009. <http://www.access-economics.com.au/publications-reports/getreport.php?report=190&id=244>. Accessed September 2009.
55. van Zon A, van der Heijden GJ, van Dongen TMA, et al. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD009163.
56. Miura MS, Mascaro M, Rosenfeld RM. Association between otitis media and gastroesophageal reflux: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146:345-352.
57. Alles R, Parikh A, Hawk L, et al. The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12:102-106.
58. Caffarelli C, Savini E, Giordano S, et al. Atopy in children with otitis media with effusion. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:591-596.
59. Luong A, Roland PS. The link between allergic rhinitis and chronic otitis media with effusion in atopic patients. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008;41:311-323.

60. Griffin G, Flynn CA. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;9:CD003423.
61. Simpson SA, Thomas CL, van der Linden M, MacMillan H, van der Wouden JC, Butler CC. Identification of children in the first four years of life for early treatment for otitis media with effusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1: CD004163.
62. Rosenfeld RM, Shiffman RN, Robertson P, et al. Clinical practice guideline development manual, third edition: a quality-driven approach for translating evidence into action. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(1):S1-S55.
63. Shiffman RN, Michel G, Rosenfeld RM, Davidson C. Building better guidelines with BRIDGE-Wiz: a software assistant to promote quality, transparency, and implementability. *J Amer Med Inform Assoc.* 2012;19:94-101.
64. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. The guideline implementability appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC Med Inform Decis.* 2005;5:23.
65. Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice. Cost-effectiveness analysis: will it be accepted? *JAMA.* 1992; 268:132-136.
66. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics.* 2004; 114:874-877.
67. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA.* 2002;287:612-617.
68. Detsky AS. Sources of bias for authors of clinical practice guidelines. *Can Med Assoc J.* 2006;175:1033, 1035.
69. US Department of Health and Human Services. 2012 annual progress report to congress: national strategy for quality improvement in health care. <http://www.ahrq.gov/workingforquality/nqs/nqs2012annrpt.pdf>. Published May 2014. Accessed August 8, 2015.
70. Jones WS, Kaleida PH. How helpful is pneumatic otoscopy in improving diagnostic accuracy? *Pediatrics.* 2003;112:510-513.
71. Steinbach WJ, Sectish TC. Pediatric resident training in the diagnosis and treatment of acute otitis media. *Pediatrics.* 2002;109:404-408.
72. Pichichero ME, Poole MD. Assessing diagnostic accuracy and tympanocentesis skills in the management of otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:1137-1142.
73. Onusko E. Tympanometry. *Am Fam Physician.* 2004;70:1713-1720.
74. American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for screening infants and children for outer and middle ear disorders, birth through 18 years. In: *Guidelines for Audiologic Screening.* Rockville, MD: American Speech-Language-Hearing Association; 1997:15-22.
75. Takata GS, Chan LS, Morphey T, Mangione-Smith R, Morton SC, Shekelle P. Evidence assessment of the accuracy of methods of diagnosing middle ear effusion in children with otitis media with effusion. *Pediatrics.* 2003;112:1379-1387.
76. Nozza RJ, Bluestone CD, Kardatzke D, Bachman R. Identification of middle ear effusion by aural acoustic admittance and otoscopy. *Ear Hear.* 1994;15:310-323.
77. Paradise JL, Smith CG, Bluestone CD. Tympanometric detection of middle ear effusion in infants and young children. *Pediatrics.* 1976;58:198-210.
78. Marchant CD, McMillan PM, Shurin PA, Johnson CE, Turczyk VA, Feinstein JC. Objective diagnosis of otitis media in early infancy by tympanometry and ipsilateral acoustic reflex thresholds. *J Pediatr.* 1986;109:590-595.
79. Hunter LL, Prieve BA, Kei J, Sanford CA. Pediatric applications of wideband acoustic immittance measures. *Ear Hear.* 2013;34(suppl 1):36S-42S.
80. Joint Committee on Infant Hearing. Position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics.* 2007;120:898-921.
81. Baldwin M. Choice of probe tone and classification of trace patterns in tympanometry undertaken in early infancy. *Int J Audiology.* 2006;45:417-427.
82. Zhiqi L, Kun Y, Zhiwu H. Tympanometry in infants with middle ear effusion having been identified using spiral computerized tomography. *Am J Otolaryngol.* 2010;31:96-103.
83. Wittman-Price RA, Rope KA. Universal newborn hearing screening. *Am J Nurs.* 2002;102:71-77.
84. Calderon R, Naidu S. Further support of the benefits of early identification and intervention with children with hearing loss. *Volta Rev.* 1999;100:53-84.
85. Kennedy CR, McCann DC, Campbell MJ, et al. Language ability after early detection of permanent childhood hearing impairment. *N Engl J Med.* 2006;354:2131-2141.
86. Boudewyns A, Declau F, Van den Ende J, et al. Otitis media with effusion: an underestimated cause of hearing loss in infants. *Otol Neurotol.* 2011;32:799-804.
87. Boone RT, Bower CM, Martin PF. Failed newborn hearing screens as presentation for otitis media with effusion in the newborn population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005; 69:393-397.
88. National Institutes of Health. Early identification of hearing impairment in infants and young children. NIH Consensus Statement. 1993;11:1-24.
89. Holte L, Walker E, Oleson J, et al. Factors influencing follow-up to newborn hearing screening for infants who are hard of hearing. *Am J Audiol.* 2012;21:163-174.
90. Moeller MP, White KR, Shisler L. Primary care physicians' knowledge, attitudes, and practices related to newborn hearing screening. *Pediatrics.* 2006;118:1357-1370.
91. Harrison M, Roush J. Age of suspicion, identification, and intervention for infants and young children with hearing loss: a national study. *Ear Hear.* 1996;17:55-62.
92. Folsom RC, Widen JE, Vohr BR, et al. Identification of neonatal hearing impairment: recruitment and follow-up. *Ear Hear.* 2000;21:462-470.
93. Coplan J. Deafness: ever heard of it? Delayed recognition of permanent hearing loss. *Pediatrics.* 1987;79:206-213.
94. Dalzell L, Orlando M, MacDonald M, et al. The New York State universal newborn hearing screening demonstration project: ages of hearing loss identification, hearing aid fitting, and enrollment in early intervention. *Ear Hear.* 2000; 21:118-130.
95. Korres S, Nikolopoulos TP, Peraki EE, et al. Outcomes and efficacy of newborn hearing screening: strengths and weaknesses (success or failure?). *Laryngoscope.* 2008;118:1253-1256.
96. Ruben RJ. Otitis media: the application of personalized medicine. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145:707-712.
97. Ruben RJ, Math R. Serous otitis media associated with sensorineural hearing loss in children. *Laryngoscope.* 1978;88: 1139-1154.
98. Brookhouser PE, Worthington DW, Kelly WJ. Middle ear disease in young children with sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 1993;103:371-378.
99. Ruben R. Host susceptibility to otitis media sequelae. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. *Evidence-Based Otitis Media.* 2nd ed. Hamilton, Canada: BC Decker Inc; 2003: 505-514.

100. Sices L, Feudtner C, McLaughlin J, Drotar D, Williams M. How do primary care physicians manage children with possible developmental delays? A national survey with an experimental design. *Pediatrics*. 2004;113:274-282.
101. Gravel JS. Hearing and auditory function. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. *Evidence-Based Otitis Media*. 2nd ed. Hamilton, Canada: BC Decker Inc; 2003:342-359.
102. Iino Y, Iamamura Y, Harigai S, et al. Efficacy of tympanostomy tube insertion for otitis media with effusion in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999; 49: 143-149.
103. Selikowitz M. Short-term efficacy of tympanostomy tubes for secretory otitis media in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1993;35:511-515.
104. Raut P, Sriram B, Yeoh A, Hee KY, Lim SB, Daniel ML. High prevalence of hearing loss in Down syndrome at first year of life. *Ann Acad Med Singapore*. 2011;40:493-498.
105. Park AH, Wilson MA, Stevens PT, Harward R, Hohler N. Identification of hearing loss in pediatric patients with Down syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:135-140.
106. Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet*. 2006;142C:131-140.
107. Bull MJ; Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011;128:393-406.
108. Vanders AP. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. *Cleft Palate J*. 1987;24: 216-225.
109. Sheahan P, Blayney AW, Sheahan JN, Earley MJ. Sequelae of otitis media with effusion among children with cleft lip and/or cleft palate. *Clin Otolaryngol*. 2002;27:494-500.
110. Kuo C-L, Tsao Y-H, Cheng H-M, et al. Grommets for otitis media with effusion in children with cleft palate: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134:983-994.
111. D'Mello J, Kumar S. Audiological findings in cleft palate patients attending speech camp. *Indian J Med Res*. 2007;125: 777-782.
112. Ponduri S, Bradley R, Ellis PE, et al. The management of otitis media with early routine insertion of grommets in children with cleft palate: a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J*. 2009;46:30-38
113. McLaughlin MR. Speech and language delay in children. *Am Fam Physician*. 2011;83:1183-1188.
114. Bess F, Tharpe A. Case history data on unilateral hearing injured children. *Ear Hear*. 1986;7:14-19.
115. Bess FH, Dodd-Murphy J, Parker RA. Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status. *Ear Hear*. 1998;19:339-354.
116. Simpson SA, Thomas CL, van der Linden M, MacMillan H, van der Wouden JC, Butler CC. Identification of children in the first four years of life for early treatment for otitis media with effusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD004163.
117. Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, et al. Effect of early or delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media on developmental outcomes at the age of three years. *N Engl J Med*. 2001;344:1179-1187.
118. MRC Multicenter Otitis Media Study Group. Sensitivity, specificity and predictive value of tympanometry in predicting a hearing impairment in otitis media with effusion. *Clin Otolaryngol*. 1999;24:294-300.
119. Sorenson CH, Jensen SH, Tos M. The post-winter prevalence of middle ear effusion in four-year-old children, judged by tympanometry. *Int Otorhinolaryngol*. 1981;3:119-128.
120. Fiellau-Nikolajsen M. Epidemiology of secretory otitis media: a descriptive cohort study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1983;92:172-177.
121. Poulsen G, Tos M. Repetitive tympanometric screenings of two-year-old children. *Scand Audiol*. 1980;9:21-28.
122. Tos M, Holm-Jensen S, Sørensen CH. Changes in prevalence of secretory otitis from summer to winter in four-year-old children. *Am J Otol*. 1981;2:324-327.
123. Thomsen J, Tos M. Spontaneous improvement of secretory otitis: a long-term study. *Acta Otolaryngol*. 1981;92:493-499.
124. Merenstein D, Diener-West M, Krist A, et al. An assessment of the shared-decision model in parents of children with acute otitis media. *Pediatrics*. 2005;116:1267-1275.
125. Todberg T, Koch A, Andersson M, Olsen SF, Lous J, Homoe P. Incidence of otitis media in a contemporary Danish National Birth Cohort. *PLOS One*. 2014;9:e111732.
126. Casselbrant ML, Mandel EM, Rockette HE, et al. The genetic component of middle ear disease in the first 5 years of life. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:273-278.
127. Schilder AGM, Lok W, Rovers MM. International perspectives on management of acute otitis media: a qualitative review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004; 68: 20-36.
128. van Balen FA, de Melker RA. Persistent otitis media with effusion: can it be predicted? A family practice follow-up study in children aged 6 months to 6 years. *J Fam Pract*. 2000; 49: 605-611.
129. Roberts JE, Burchinal MR, Jackson SC, et al. Otitis media in childhood in relation to preschool language and school readiness skills among black children. *Pediatrics*. 2000;106: 725-735.
130. Roberts JE, Rosenfeld RM, Zeisel SA. Otitis media and speech and language: a meta-analysis of prospective studies. *Pediatrics*. 2004;113:e238-e248.
131. Pavia M, Bianco A, Nobile CGA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123:e1103-e1110.
132. Niemela M, Pihakari O, Pokka T, Marinelli P, Angelillo IF. Pacifier as a risk factor for acute otitis media: a randomized, controlled trial of parental counseling. *Pediatrics*. 2000;106: 483-488.
133. Tully SB, Bar-Haim Y, Bradley RL. Abnormal tympanography after supine bottle feeding. *J Pediatr*. 1995;126:S105-S111.
134. Brown CE, Magnuson B. On the physics of the infant feeding bottle and middle ear sequela: ear disease in infants can be associated with bottle feeding. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;54:13-20.
135. Bhutta MF. Epidemiology and pathogenesis of otitis media: construction of a phenotype landscape. *Audiol Neurootol*. 2014;19:210-223.
136. Teele DW, Klein JO, Rosner BA. Epidemiology of otitis media in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1980;89:5-6.
137. Mygind N, Meistrup-Larsen KI, Thomsen J, et al. Penicillin in acute otitis media: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol*. 1981;6:5-13.
138. Burke P, Bain J, Robinson D, et al. Acute red ear in children: controlled trial of non-antibiotic treatment in general practice. *BMJ*. 1991;303:558-562.
139. Thomas CL, Simpson SA, Butler CC, et al. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3:CD001935.

140. Williamson I, Benghe S, Barton S, et al. A double-blind rando- mised placebo-controlled trial of topical intranasal corticos- teroids in 4- to 11- year-old children with persistent bilateral otitis media with effusion in primary care. *Health Technol Assess (Wicnch Eng)*. 2009; 13: 1-144.
141. Bhargava R, Chakravarti A. A double-blind randomized placebo-controlled trial of topical intranasal mometasone furo- ate nasal spray in chil- dren of adenoidal hypertrophy with otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol*. 2014;35:766-770.
142. Cengel S, Akyol MU. The role of topical nasal steroids in the treatment of children with otitis media with effusion and/or adenoid hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70:639-645.
143. Lack G, Caulfield H, Penagos M. The link between otitis media with effusion and allergy: a potential role for intrana- sal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:258-156.
144. Schoem SR, Willard A, Combs JT. A prospective, rando- mized, placebo-controlled, double-blind study of montelu- kast's effect on persistent middle ear effusion. *Ear Nose Throat J*. 2010;89:434-437.
145. Ertugay CK, Cingi C, Yaz A, et al. Effect of combination of montelukast and levocetirizine on otitis media with effusion: a prospective, pla- cebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol*. 2013;133:1266-1272.
146. Hunter LL, Margolis RH, Giebink GS. Identification of hear- ing loss in otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1994;103:59-61.
147. Sabo DL, Paradise JL, Kurs-Lasky M, Smith CG. Hearing levels in infants and young children in relation to testing technique, age group, and the presence or absence of middle- ear effusion. *Ear Hear*. 2003;24:38-47.
148. Gravel JS, Roberts JE, Roush J, et al. Early otitis media with effusion, hearing loss, and auditory processes at school age. *Ear Hear*. 2006;27:353-368.
149. Hunter LL, Margolis RH, Rykken JR, Le CT, Daly KA, Giebink GS. High frequency hearing loss associated with otitis media. *Ear Hear*. 1996;17:1-11.
150. Shriberg LD, Friel-Patti S, Flipsen P, Brown RL. Otitis media, fluctuant hearing loss, and speech-language outcomes: a preliminary structural equation model. *J Speech Lang Hear Res*. 2000;43:100-120.
151. Lieu JEC. Speech-language and educational consequences of unilateral hearing loss in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:524-530.
152. Brody R, Rosenfeld RM, Goldsmith AJ, Madell R. Parents cannot detect mild hearing loss in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121:681-686.
153. Sidell D, Hunter L, Lin L, Arjmand E. Risk factors for hear- ing loss surrounding pressure equalization tube placement in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:1048-1055.
154. Harlor AD Jr, Bower C; Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Otolaryngology–Head and Neck Surgery, American Academy of Pediatrics. Clinical report: hearing assessment in infants and children: recommendations beyond neonatal screening. *Pediatrics*. 2009;124:1252-1263.
155. American Speech-Language-Hearing Association. Typical speech and language development. <http://www.asha.org/public/speech/develop- ment/>. Accessed March 24, 2015.
156. Marsh RR, Baranak CC, Potsic WP. Hearing loss and visco- elasticity of middle ear fluid. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1985;9:115-120.
157. Widen JE, Folsom RC, Cone-Wesson B, et al. Identification of neonatal hearing impairment: hearing status at 8 to 12 months corrected age using a visual reinforcement audiome- try protocol. *Ear Hear*. 2000;21:471-487.
158. Casby MW. Otitis media and language development. *Am J Speech Lang Path*. 2001;10:65-80.
159. Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, et al. Early versus delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media: developmental outcomes at the age of three years in relation to prerandomization illness patterns and hearing levels. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:309-314.
160. Browning GG, Rovers MM, Williamson I, et al. Grommets (ventilation tubes) for hearing loss associated with otitis media with effusion in chil- dren. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10:CD001801.
161. Rovers MM, Black N, Browning GG, Maw R, Zelhuis GA, Haggard MP. Grommets in otitis media with effusion: an individual patient data meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2005; 90:480-485.
162. Maw AR, Bawden R. The long term outcome of secretory otitis media in children and the effects of surgical treatment: a ten year study. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1994;48:317-324.
163. American Speech-Language-Hearing Association. Directory of speech-language pathology assessment onstruments. <http:// www.asha.org/as- sessments.aspx>. Accessed March 24, 2015.
164. American Speech-Language-Hearing Association. Typical speech and language development. <http://www.asha.org/ public/speech/develop- ment/>. Accessed March 24, 2015.
165. Klee T, Pearce K, Carson DK. Improving the positive predic- tive value of screening for developmental language disorder. *J Speech Lang Hear Res*. 2000;43:821-833.
166. Agency for Healthcare Research and Quality. Screening for Speech and Language Delay in Preschool Children. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015. Systematic evidence review 41.
167. Johnson CJ, Beitchman JH, Young A, et al. Fourteen-year follow-up of children with and without speech/language impairments: speech/lan- guage stability and outcomes. *J Speech Lang Hear Res*. 1999;42:744-760.
168. Catts HW. The relationship between speech-language impair- ments and reading disabilities. *J Speech Hear Res*. 1993;36: 948-958.
169. Scarborough HS, Dobrich W. Development of children with early language delay. *J Speech Lang Hear Res*. 1990;33:70-83.
170. Gillon GT. Facilitating phoneme awareness development in 3- and 4-year-old children with speech impairment. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2005;36:308-324.
171. Kirk C, Gillon GT. Integrated morphological awareness inter- vention as a tool for improving literacy. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2009;40:341-351.
172. Glade M. Diagnostic and Therapeutic Technology Assessment: Speech Therapy in Patients with a Prior History of Recurrent Acute or Chronic Otitis Media with Effusion. Chicago, IL: American Medical Association; 1996.
173. Paradise JL, Campbell TF, Dollaghan CA, et al. Developmental outcomes after early or delayed insertion of tympanostomy tubes. *N Engl J Med*. 2005;353:576-586.
174. Rovers MM, Straatman H, Ingels K, et al. The effect of venti- lation tubes on language development in infants with otitis media with effusion: a randomized trial. *Pediatrics*. 2000; 106:E42.
175. Rovers MM, Straatman H, Ingels K, et al. The effect of short-term ventilation tubes versus watchful waiting on hear- ing in young children with persistent otitis media with effu- sion: a randomized trial. *Ear Hear*. 2001;22:191-199.
176. Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope*. 2003;113:1645-1657.
177. Thomsen J, Tos M. Spontaneous improvement of secretory otitis: a long-term study. *Acta Otolaryngol*. 1981;92:493-499.

178. Anabousi S, Bakowsky U, Schneider M, Huwer H, Lehr CM, Ehrhardt C. In vitro assessment of transferrin-conjugated liposomes as drug delivery systems for inhalation therapy of lung cancer. *Eur J Pharm Sci.* 2006;29:367-374.
179. Tos M. Spontaneous improvement of secretory otitis and impedance screening. *Arch Otolaryngol.* 1980;106:345-349.
180. Tos M, Holm-Jensen S, Sorensen CH, Mogensen C. Spontaneous course and frequency of secretory otitis in 4- year-old children. *Arch Otolaryngol.* 1982;108:4-10.
181. Zielhuis GA, Rach GH, van den Broek P. The natural course of otitis media with effusion in preschool children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1990; 247:215-221.
182. MRC Multicentre Otitis Media Study Group. Surgery for persistent otitis media with effusion: generalizability of results from the UK trial (TARGET). Trial of alternative regimens in glue ear treatment. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001;26: 417-424.
183. Yellon RF, Doyle WJ, Whiteside TL, Diven WF, March AR, Fireman P. Cytokines, immunoglobulins, and bacterial pathogens in middle ear effusions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:865-869.
184. Samuel EA, Burrows A, Kerschner JE. Cytokine regulation of mucin secretion in a human middle ear epithelial model. *Cytokine.* 2008;41:38-43.
185. Kim SH, Cha SH, Kim YI, Byun JY, Park MS, Yeo SG. Age-dependent changes in pattern recognition receptor and cytokine mRNA expression in children with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79:229-234.
186. de Ru JA, Grote JJ. Otitis media with effusion: disease or defense? A review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68:331-339.
187. Vonk MJ, Hiemstra PS, Grote JJ. An antimicrobial peptide modulates epithelial responses to bacterial products. *Laryngoscope.* 2008;118:816-820.
188. Maw AR, Bawden R. The long term outcome of secretory otitis media in children and the effects of surgical treatment: a ten year study. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1994;48:317-324.
189. Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, et al. Clinical practice guideline: otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(5):S95-S118.
190. Perera R, Glasziou PP, Heneghan CJ, McLellan J, Williamson I. Autoinflation for hearing loss associated with
191. Haggard MP, Birkin JA, Browning GG, Gatehouse S, Lewis, S. Behavior problems in otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13(1)(suppl 1):S43-S50.
192. Bennett KE, Haggard MP. Behaviour and cognitive outcomes from middle ear disease. *Arch Dis Child.* 1999;80:28-35.
193. Bennett KE, Haggard MP, Silva PA, Stewart IA. Behaviour and developmental effects of otitis media with effusion into the teens. *Arch Dis Child.* 2001;85:91-95.
194. Davis JM, Eifenbein J, Schum R, Bentler RA. Effects of mild and moderate hearing impairments on language, educational, and psychosocial behavior of children. *J Speech Hear Dis.* 1986;51:53-62.
195. Bess FH, Dodd-Murphy J, Parker RA. Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status. *Ear Hear.* 1998;19:339-354.
196. Rovers MM, Black N, Browning GG, Maw R, Zielhuis GA, Haggard MP. Grommets in otitis media with effusion: an individual patient data meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2005; 90:480-485.
197. Hellstrom S, Groth A, Jorgensen F. Ventilation tube treatment: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145:383-395.
198. Boonacker CWB, Rovers MM, Browning GG, et al. Adenoidectomy with or without grommets for children with otitis media: an individual patient data meta-analysis. *Health Technol Assess (Winch Eng).* 2014;18:1-118.
199. Mikals SJ, Brigger MT. Adenoidectomy as an adjuvant to primary tympanostomy tube placement: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140:95-101.
200. Casselbrant ML, Mandel EM, Rockette HE, et al. Adenoidectomy for otitis media with effusion in 2-3-year-old children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:1718-1724.
201. Hammaren-Malmi S, Saxen H, Tarkkanen J, Mattila PS. Adenoidectomy does not significantly reduce the incidence of otitis media in conjunction with the insertion of tubes in children who are younger than 4 years: a randomized trial. *Pediatrics.* 2005;116:185-189.
202. van der Griend BF, Lister NA, McKenzie IM, et al. Postoperative mortality in children after 101,885 anesthetics at a tertiary pediatric hospital. *Anesth Analg.* 2011;112:1440- 1447.
203. Kay DJ, Nelson M, Rosenfeld RM. Meta-analysis of tympanostomy tube sequelae. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 124:374-380.
204. Mohamad SH, Khan I, Hussain SSM. Is cartilage tympanoplasty more effective than fascia tympanoplasty? A systematic review. *Otol Neurol.* 2012;33:699-705.
205. Wallace IF, Berkman ND, Lohr KN, et al. Surgical treatments for otitis media with effusion: a systematic review. *Pediatrics.* 2014;133:296-311.
206. Nguyen LHP, Manoukian JJ, Yoskovitch A, Al-Sebeih KH. Adenoidectomy: selection criteria for surgical cases of otitis media. *Laryngoscope.* 2004;114:863-866.
207. Browning GG, Rovers MM, Williamson I, et al. Grommets (ventilation tubes) for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;10:CD001801.
208. Gates GA, Avery CA, Prihoda TJ, et al. Effectiveness of adenoidectomy and tympanostomy tubes in the treatment of chronic otitis media with effusion. *N Eng J Med.* 1987;317: 1444-1451.
209. Paradise JL, Bluestone CD, Rogers KD, et al. Efficacy of adenoidectomy for recurrent otitis media in children previously treated with tympanostomy-tube placement: results of parallel randomized and nonrandomized trials. *JAMA.* 1990; 263:2066-2073.
210. Elwyn G, Lloyd A, Joseph-Williams N, et al. Option grids: shared decision making made easier. *Patient Educ Couns.* 2013;90:207-212.
211. Rosenfeld RM, Goldsmith AJ, Tetlus L, Balzano A. Quality of life for children with otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:1049-1054.
212. Calkins C, Cosway B, Cochran N, Venkatraman G, Elwyn G. Option grid for fluid in the middle ear. http://www.option.grid.org/resources/fluidinear_grid.pdf. Accessed March 3, 2015.

Linee guida pratiche per l'Acufene American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, anno 2014

Traduzione e sintesi a cura di **Alessandra Fioretti**

Titolo originale: Clinical Practice guideline: Tinnitus

Autori: David E. Tunkel, Carol A. Bauer, Gordon H. Sun, Richard M. Rosenfeld, Sujana S. Chandrasekhar, Eugene R. Cunningham Jr, Sanford M. Archer, Brian W. Blakley, John M. Carter, Evelyn C. Granieri, James A. Henry, Deena Hollingsworth, Fawad A. Khan, Scott Mitchell, Ashkan Monfared, Craig W. Newman, Folashade S. Omole, C. Douglas Phillips, Shannon K. Robinson, Malcolm B. Taw, Richard S. Tyler, Richard Waguespack, Elizabeth J. Whamond.

Indirizzo dell'articolo completo:

http://oto.sagepub.com/content/151/2_suppl/S1.full.pdf+html

La presente "Sintesi delle linee guida" riassume i principali argomenti e le principali rettifiche alle Linee guida del 2014 dell'American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery per l'acufene. Il documento è destinato a tutti i professionisti che trattano i pazienti con acufene e illustra le raccomandazioni e gli aspetti più importanti o controversi per la diagnosi e la terapia degli acufeni.

Per informazioni più dettagliate e riferimenti specifici, consultare il documento Clinical Practice guideline: Tinnitus

http://oto.sagepub.com/content/151/2_suppl/S1.full.pdf+html

pubblicato sul numero di Ottobre 2014 di Otolaryngology – Head and Neck Surgery.

Riassunto:

L'acufene è la percezione di un suono in assenza di un'origine esterna. Più di 50 milioni di persone negli Stati Uniti hanno l'acufene, con una prevalenza stimata dal 10% al 15% negli adulti. Nonostante l'elevata prevalenza dell'acufene e del suo potenziale effetto significativo sulla qualità della vita, non ci sono linee guida di riferimento basate sull'evidenza per assistere i medici nella pratica clinica. Il focus di questa linea guida è l'acufene fastidioso e persistente (con durata superiore a 6 mesi), che spesso lede la qualità di vita del paziente.

Lo scopo di questa linea guida è di fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per i clinici che trattano l'acufene.

Gli esperti hanno definito forti raccomandazioni per i clinici utili a distinguere i pazienti con acufene fastidioso dai pazienti con acufene non fastidioso. Si raccomanda fortemente di non eseguire imaging di testa e collo in pazienti con acufene non pulsante e non associato ad anomalie neurologiche o a una perdita dell'udito asimmetrica.

Gli esperti hanno formulato le seguenti **raccomandazioni** per i clinici:

- a) eseguire un'anamnesi mirata ed un esame obiettivo durante la valutazione iniziale di un paziente con acufene presunto primario, per identificare le condizioni che, se prontamente gestite e identificate, possono alleviare l'acufene;
- b) eseguire una valutazione audiologica completa nei pazienti con acufene monolaterale persistente (≥ 6 mesi) o associato a difficoltà uditive;
- c) distinguere i pazienti con acufene fastidioso di recente insorgenza da quelli con sintomi persistenti (≥ 6 mesi), per definire le priorità di intervento e le cure durante il follow-up;
- d) educare i pazienti con acufene persistente e fastidioso sulle strategie di gestione;
- e) consigliare una valutazione per gli apparecchi acustici ai pazienti con perdita di udito documentata e acufene persistente e fastidioso;
- f) consigliare la terapia cognitivo-comportamentale ai pazienti con acufene persistente e fastidioso.

Gli esperti consigliano **raccomandazioni contro**:

- a) antidepressivi, anticonvulsivanti, ansiolitici o farmaci intratimpanici per il trattamento di routine dei pazienti con acufene persistente e fastidioso;
- b) ginkgo biloba, melatonina, zinco o integratori dietetici per il trattamento di pazienti con acufene persistente e fastidioso;
- c) stimolazione magnetica transcranica e agopuntura per il trattamento di routine dei pazienti con acufene persistente e fastidioso.

Gli esperti consigliano le seguenti **opzioni**:

- a) ottenere un esame audiologico iniziale completo in pazienti con acufene, indipendentemente da lateralità, durata o livello di percezione uditiva;
- b) raccomandare la terapia del suono ai pazienti con acufene persistente e fastidioso.

Introduzione

L'acufene può essere monolaterale o bilaterale e può essere percepito come proveniente da dentro o fuori la testa. L'acufene si verifica spesso associato a ipoacusia neurosensoriale. Il tipo di acufene può variare da squillio a ronzio, da fruscio a pulsazioni o altri rumori descritti dai pazienti. Gli effetti dell'acufene sulla qualità della vita variano ampiamente. La maggior parte dei pazienti accusa acufeni poco severi, ma alcuni hanno anche ansia, depressione ed estremi cambiamenti di vita. I pazienti con acufene accompagnato da severa ansia o depressione richiedono un'identificazione rapida ed un intervento altrettanto rapido, per evitare il rischio di suicidio⁷. Nella maggior parte dei casi l'acufene è soggettivo, cioè percepito solo dal paziente. Al contrario, l'acufene oggettivo può essere percepito dagli altri; è raro e non è oggetto di queste linee guida. Il focus di questa linea guida è l'acufene fastidioso e persistente (durata di 6 mesi o più), spesso con effetto negativo sulla qualità di vita del paziente. Il gruppo di lavoro per le linee guida ha scelto 6 mesi come criterio per definire l'acufene persistente poiché questo periodo è usato spesso negli studi di ricerca pubblicati sull'acufene.

L'acufene può essere definito primario o secondario.

L'**acufene primario** è idiopatico e può essere associato ad ipoacusia neurosensoriale. Una vasta gamma di terapie sono state proposte per fornire un beneficio all'acufene primario, sebbene attualmente non esista una cura accreditata. Queste terapie includono l'informazione del paziente e il counseling, la terapia cognitiva comportamentale e le terapie sonore con apparecchi acustici. L'**acufene secondario** dipende da una causa specifica sottostante (diversa dall'ipoacusia neurosensoriale) o da una patologia organica identificabile. È il sintomo di un'ampia gamma di disturbi (uditivi e non), come la semplice presenza di cerume del condotto uditivo esterno, le malattie dell'orecchio medio (otosclerosi o disfunzione della tuba di Eustachio), le patologie cocleari (malattia di Ménière) e la patologia del nervo uditivo. I disturbi non uditivi che possono causare acufene includono le anomalie vascolari, il mioclono e l'ipertensione endocranica. La gestione dell'acufene secondario è volta a identificare e trattare le condizioni specifiche sottostanti, ma non è il focus di questa linea guida.

Negli Stati Uniti la prevalenza di acufene aumenta con l'età, piazzandosi al 31,4% nel gruppo d'età compreso tra i 60 e 69 anni. La prevalenza degli acufeni è superiore nei maschi, bianchi non ispanici, con un indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m², con diagnosi di ipertensione o diabete mellito o dislipidemia o disturbo d'ansia. L'associazione fra uso di tabacco e acufene non è ben definita in letteratura. Gli individui con una storia di forte esposizione al rumore da uso di arma da fuoco o sul lavoro o nel tempo libero sono più esposti al rischio di sviluppare l'acufene. Malgrado l'alta prevalenza di acufene e il suo potenziale effetto significativo sulla qualità di vita, non ci sono linee guida multidisciplinari evidence based per aiutare i clinici. Queste linee guida tentano di riempire il vuoto con raccomandazioni che migliorino la qualità delle cure e sono basate sulle ricerche attualmente più accreditate in ambito multidisciplinare. Le raccomandazioni saranno utili ai clinici nella gestione dei pazienti con acufene primario, enfatizzando interventi e terapie efficaci ed evitando quelle che richiedono troppo tempo, costose e inefficaci.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità¹⁶ prevede 4 sottocategorie delle funzioni compromesse dall'acufene:

(1) pensieri ed emozioni, (2) udito, (3) sonno, (4) concentrazione. Quando queste funzioni primarie sono compromesse dall'acufene, numerose attività secondarie possono essere influenzate e questo può alterare sostanzialmente la qualità di vita.

Le patologie psichiatriche sono comuni nei pazienti affetti da acufene. L'associazione tra depressione maggiore e acufene è stata segnalata nel 48%-60% dei casi^{18,19}. La severità della depressione e dell'ansia è collegata con la severità dell'acufene²⁰. La relazione precisa tra depressione e acufene non è ben chiara: l'acufene può predisporre gli individui alla depressione o può essere una co-morbidità indipendente in pazienti depressi²¹. Poiché la gestione dell'acufene non è standardizzata, terapie inefficaci e variabili possono aumentare i costi di cura³². Entro il 2016 si prevede che più di 1,5 milioni di veterani americani riceveranno un indennizzo di invalidità per i reclami relativi all'acufene, ad un costo annuale stimato superiore a \$ 2,75 miliardi¹¹.

Metodi

Le Linee guida del 2014 dell'American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery per l'acufene si basano su un'ampia revisione della letteratura in materia. Le linee guida fanno riferimento a una popolazione di pazienti maggiorenni e con acufene persistente e fastidioso. Il gruppo di sviluppo delle linee guida - Guideline Development Group (GDG) — ha inizialmente selezionato 621 revisioni scientifiche sull'acufene, 29 delle quali sono state utilizzate per la pubblicazione finale. Una seconda ricerca della letteratura ha selezionato 232 trials randomizzati controllati (RCT).

Il GDG è composto da otorinolaringoiatri, otoiatri/neurotologi, un geriatra, un neuroscienziato comportamentale, un neurologo, un audiologo, un medico di famiglia, un radiologo, uno psichiatra, un internista, uno psicoacustico, un infermiere professionale, un medico interno e rappresentanti dei consumatori.

I termini chiave usati per ricercare la letteratura sono stati: tinnitus, tinnit*, ear + ring* o buzz* o roar* o click* o puls*.

La bozza delle linee guida finali ha subito un'ampia revisione esterna, compreso un periodo per un commento pubblico aperto. Tutti i commenti ricevuti sono stati compilati e recensiti dal direttore del panel e una versione modificata della Guida di riferimento è stata distribuita e approvata dal GDG.

Le linee guida sono destinate a produrre ottimi risultati per la salute dei pazienti, ridurre al minimo i danni e ridurre inadeguate variazioni nelle cure cliniche.

I livelli di evidenza si distinguono in 4 gradi⁴⁰:

A: prove ottenute da più studi clinici controllati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.

B: prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.

C: prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.

D: case report.

La forza delle raccomandazioni, in riferimento all'Oxford Centre for Evidence-based Medicine⁴¹ si distingue come segue:

- Raccomandazione forte

Una raccomandazione forte significa che il beneficio dell'approccio consigliato supera chiaramente i danni (o che i danni, tra cui costi monetari, superano chiaramente i benefici nel caso di una raccomandazione fortemente negativa) e che la qualità delle evidenze è eccellente (livello A o B). In alcune circostanze chiaramente identificate, forti raccomandazioni possono essere fatte se basate su meno evidenze quando una prova di alta qualità è impossibile da ottenere e i benefici attesi sono fortemente superiori ai danni. I clinici dovrebbero seguire una forte raccomandazione a meno che non sia presente una chiara e convincente spiegazione razionale per l'approccio alternativo.

-Raccomandazione

Una raccomandazione significa che i benefici superano i danni (o che i danni superano i benefici nel caso di una raccomandazione negativa), ma la qualità delle evidenze non è altrettanto forte (livello B o C). In alcune circostanze chiaramente identificate, le raccomandazioni possono essere basate su evidenze minori quando una prova di alta qualità è impossibile da ottenere e i benefici attesi sono superiori ai danni. I clinici dovrebbero generalmente seguire una raccomandazione ma dovrebbero rimanere vigili per nuove informazioni e attenti alle preferenze del paziente.

-Opzione

Un'opzione significa che le prove esistenti sono di qualità sospetta (livello D), ma anche che studi ben fatti (livello A, B o C) mostrano vantaggi poco chiari. I clinici dovrebbero decidere in modo flessibile e tener conto del parere dei pazienti.

-Nessuna raccomandazione

Nessuna raccomandazione significa che mancano prove pertinenti (livello D) e che non è chiaro l'equilibrio tra benefici e danni. Nella tab. 1 sono riportati i livelli di raccomandazione per i differenti topics.

Topics	Azione	Forza
Anamnesi ed esame obiettivo	Identificare immediatamente con l'anamnesi e l'esame obiettivo possibili condizioni favorenti l'acufene	Raccomandazione
Valutazione audiologica immediata	Eseguire immediatamente una valutazione audiologica in pazienti con acufene monolaterale, persistente (>6 mesi) e associato a deficit uditivi	Raccomandazione
Valutazione audiologica di routine	Eseguire una valutazione audiologica di routine in pazienti con acufene	Opzione
Imaging	Evitare approfondimenti radiologici a meno che non sia presente un acufene monolaterale, pulsante, anomalie neurologiche focali, ipoacusia asimmetrica	Forte raccomandazione contro
Acufene fastidioso	Distinguere correttamente pazienti con acufene fastidioso da pazienti con acufene non fastidioso	Forte raccomandazione
Acufene persistente	Distinguere pazienti con acufene fastidioso di recente insorgenza rispetto a quelli con sintomi persistenti (presenti da almeno 6 mesi)	Raccomandazione
Counseling	Educare i pazienti con acufene fastidioso e persistente alle strategie di gestione	Raccomandazione
Valutazione apparecchi acustici	Raccomandare la valutazione con apparecchi acustici a pazienti con perdita uditiva e acufene fastidioso e persistente	Opzione
Terapia sonora	Raccomandare la terapia sonora a pazienti con acufene fastidioso e persistente	Raccomandazione
Terapia cognitivo-comportamentale	Raccomandare la terapia cognitivo-comportamentale ai pazienti con acufene fastidioso e persistente	Raccomandazione
Terapia medica	Non raccomandare di routine antidepressivi, antiepilettici, ansiolitici, trattamenti intratimpanici come indicazione primaria per l'acufene fastidioso e persistente	Raccomandazione contro
Integratori alimentari	Non raccomandare Ginkgo biloba, melatonina, zinco o altri integratori alimentari come indicazione primaria per l'acufene fastidioso e persistente	Raccomandazione contro
Agopuntura	Non possono essere fornite raccomandazioni sull'utilizzo dell'agopuntura per l'acufene fastidioso e persistente	No raccomandazione
Stimolazione magnetica transcranica (TMS)	Non raccomandare di routine l'utilizzo della TMS per l'acufene fastidioso e persistente	Raccomandazione contro

Tab. 1: livelli di raccomandazione per i topics analizzati nelle linee guida

DICHIARAZIONE 1.

ANAMNESI del paziente ed ESAME OBIETTIVO.

I clinici, durante la valutazione iniziale di un paziente con presunto acufene primario, dovrebbero eseguire anamnesi ed esame obiettivo per identificare le condizioni che, se prontamente individuate e gestite, possono migliorare l'acufene (tab. 2 e 3). Raccomandazione basata su studi osservazionali, con benefici superiori ai danni.

Punto chiave	Significato	Implicazione
Acufene monolaterale	Considerare la presenza di schwannoma vestibolare o tumore vascolare	Valutazione otologica e audiologica completa, se indicato anche l'imaging
Acufene pulsante	Considerare lesioni vascolari e patologie cardio-vascolari	Considerare esame obiettivo cardiovascolare e generale (ipertensione, soffi cardiaci, soffio carotideo, hum venoso); esame della testa e del collo per segni di tumori vascolari o altre lesioni; valutazione audiologica completa; Imaging e altri test dove indicato
Ipoacusia	L'acufene è spesso associato ad ipoacusia, soprattutto neurosensoriale. Differenziare ipoacusia trasmissiva e neurosensoriale, bilaterale e monolaterale e la severità	Valutazione otologica e audiologica completa, considerare gli apparecchi acustici dove indicato
Ipoacusia improvvisa con acufene	Trattare tempestivamente l'ipoacusia improvvisa	Vedi linee guida ipoacusia improvvisa ⁴⁴
Acufene di recente insorgenza	L'acufene può diminuire o sparire, ridurre le reazioni all'acufene	Valutazione e trattamento dipendono dalla severità e dalla presenza di altri sintomi
Esposizione al rumore	L'acufene può essere associato all'esposizione al rumore per lavoro o attività ricreative	Counseling e formazione sul potenziale effetto dannoso dell'esposizione professionale o ricreativa al rumore, trauma acustico; rinvio per la valutazione audiologica completa
Farmaci e sostanze ototossiche	Alcuni farmaci ototossici come i salicilati sono associati con l'acufene. Le interazioni tra farmaci hanno effetti sconosciuti e possono aumentare l'acufene	Counseling sull'utilizzo dei farmaci ed elenco dei farmaci ototossici; valutazione audiologica completa
Ipoacusia monolaterale o asimmetrica	Rischio di schwannoma vestibolare	Valutazione otologica e audiologica completa, imaging se indicato
Vertigine o disturbi dell'equilibrio	Possibile disturbo cocleare, retrococleare o del sistema nervoso centrale (m. di Meniere, deiscenza del CSS, ecc.)	Valutazione otologica, audiologica, vestibolare, imaging se indicato
Depressione e/o ansia	L'acufene è spesso associato ad ansia e depressione che non devono essere sottovalutate	Valutazione psicologico-psichiatrica, urgente se il paziente ha tendenze al suicidio
Apparente deficit cognitivo	I pazienti anziani con acufene sono a rischio di declino cognitivo legato alla demenza	La demenza può compromettere i risultati delle valutazioni audiologiche

Tab. 2: punti chiave dell'anamnesi mirata per il paziente con acufene

Punto chiave	Significato	Implicazione
Acufene oggettivo	Raramente l'acufene può essere percepito dal clinico e dal paziente	Può essere causato da anomalie vascolari o mioclono
Murmure cardiaco, soffio carotideo, suoni vascolari	Patologie cardiovascolari e lesioni vascolari possono causare l'acufene	Il trattamento della patologia cardiovascolare può alleviare i sintomi dell'acufene
Segni neurologici focali	Valutazione neurologica	Lo specialista può dare indicazione ad approfondimenti di imaging
Otorrea	Segno di otite media o esterna	Il trattamento dell'otite media o esterna può alleviare l'acufene e la perdita uditiva
Segni di otite esterna o media all'esame obiettivo/otoscopia	Otoscopia per evidenziare cerume, otite media, colesteatoma, tumori glomici (nell'80% dei casi si associano ad acufene pulsante)	Il trattamento può alleviare l'acufene, può essere indicato un approfondimento di imaging
Tumefazioni testa-collo	Tumefazioni testa-collo associate ad acufene monolaterale vanno investigate tempestivamente	Valutazione specialistica e imaging se indicato

Tab. 3: punti chiave dell'esame obiettivo mirato per il paziente con acufene

DICHIARAZIONE 2A.

ESAME AUDIOMETRICO URGENTE.

I clinici dovrebbero ottenere una valutazione audiologica completa in pazienti con acufene monolaterale associato con problemi di udito o persistente (≥ 6 mesi). Raccomandazione basata su studi osservazionali, con benefici superiori ai danni.

Un esame audiometrico è fortemente consigliato entro 4 settimane dall'inizio dell'acufene. L'esame audiometrico deve essere eseguito urgentemente (entro 2 settimane al massimo), se l'acufene è associato a perdita improvvisa dell'udito⁶⁸.

Una perdita improvvisa dell'udito può essere associata a neurinoma vestibolare (NV), che si presenta di solito con ipoacusia neurosensoriale monolaterale, con o senza acufene. Il NV⁶⁹ ha un'incidenza annuale di circa 1 caso per 100.000 negli Stati Uniti e interessa il 5%-10% dei tumori intracranici negli adulti^{70,71}. In pazienti con NV, l'acufene è monolaterale nel 95% dei casi⁷². Solo il 2% dei pazienti con ipoacusia neurosensoriale monolaterale e acufene ha effettivamente un NV⁷¹.

Le soglie di conduzione aerea (AC) dovrebbero essere misurate tra i 250 e 8000 Hz. Le frequenze intermedie supplementari utili includono 750, 1500, 3000 e 6000 Hz e dovrebbero essere misurate se le differenze nelle soglie a 500 e 1000 o 1000 e 2000 Hz sono ad un livello uditivo ≥ 20 dB (HL)⁷⁴. Le soglie di conduzione ossea (BC) devono essere misurate tra i 250 e 4000 Hz.

DICHIARAZIONE 2B.

ESAME AUDIOMETRICO DI ROUTINE.

I clinici possono decidere di fare un esame audiometrico completo in pazienti con acufene, indipendentemente dalla lateralità, durata o livello di percezione uditiva. L'opzione si basa su studi osservazionali, con benefici e danni equilibrati.

Lo scopo di questa dichiarazione è enfatizzare la valutazione audiologica in quanto opzione appropriata in qualsiasi momento per ogni paziente con acufene, anche di recente insorgenza, bilaterale o non accompagnata da sensazione di perdita uditiva.

I pazienti con acufene comunemente attribuiscono i disturbi uditivi all'acufene^{75,76,82}. Durante l'esecuzione dell'esame audiometrico è consigliabile usare un tono pulsato per facilitare la distinzione tra tono inviato e acufene.

Le misure psicoacustiche per l'acufene - come l'acufenometria, il livello minimo di mascheramento e il test di inibizione residua⁸⁸ - non sono consigliate di routine perché i loro risultati non sono utili a scopi diagnostici, non consentono di guidare l'intervento o di valutare gli obiettivi di intervento.

DICHIARAZIONE 3.

STUDI DI IMAGING.

I clinici dovrebbero evitare di prescrivere indagini di imaging della testa e del collo (TC, angio-TC, Rm, angio-RM) per valutare l'acufene, a meno che riscontrino uno o più dei segni seguenti: acufene monolaterale, acufene pulsante, anomalie focali neurologiche, perdita dell'udito asimmetrica. Forte raccomandazione (contro) sulla base degli studi osservazionali, con benefici superiori ai danni (rischio di contrarre tumori e reazioni allergiche al mezzo di contrasto, costi elevati e utilità delle indagini non documentata in letteratura)^{89,98}.

DICHIAZIONE 4.

ACUFENE FASTIDIOSO.

I clinici devono distinguere i pazienti con acufene fastidioso dai pazienti con acufene non fastidioso. È fastidioso l'acufene che affligge i pazienti e lede la qualità della vita e lo stato di salute. Il clinico deve valutare la percezione che il paziente ha dell'acufene e la sua reazione (ansia o depressione) e deve indagare l'impatto dell'acufene sulla qualità di vita attraverso domande¹² o questionari validati (THI)⁹⁹⁻¹⁰⁴. La raccomandazione forte si basa su criteri di inclusione per RCTs sul trattamento dell'acufene, con beneficio superiori ai danni.

DICHIAZIONE 5.

ACUFENE PERSISTENTE.

I clinici dovrebbero distinguere i pazienti con acufene di recente insorgenza da quelli con sintomi persistenti (≥ 6 mesi) per definire le priorità di intervento, facilitare l'indagine sulla storia personale ed eseguire il follow-up. La raccomandazione si basa su criteri di inclusione in studi randomizzati, con benefici superiori ai danni^{29,107}.

DICHIAZIONE 6.

ISTRUZIONE e COUNSELING.

I clinici dovrebbero istruire i pazienti circa le strategie di gestione dell'acufene persistente e fastidioso. Raccomandazione basata su studi sul valore dell'informazione e del counseling, con benefici superiori ai danni. È fortemente consigliato indirizzare i pazienti a specialisti nel trattamento degli acufeni ed associazioni certificate, descrivere le terapie sonore e il counseling¹¹⁶, discutere ogni tipo di causa e di trattamento possibile evitando frasi del tipo "Per l'acufene non può fare niente", fornire brochure¹⁰⁸, libri di auto-aiuto¹⁰⁹⁻¹¹⁵.

DICHIAZIONE 7.

APPARECCHIO ACUSTICO.

I clinici devono raccomandare una valutazione per gli apparecchi acustici ai pazienti con perdita uditiva e acufene persistente e fastidioso. Raccomandazione basata su studi osservazionali con benefici superiori ai danni¹¹⁷⁻¹³⁰.

L'amplificazione dell'udito può migliorare la qualità di vita del paziente che lo abbia perso, rendendo meno evidente l'acufene. Studi retrospettivi a lungo termine rivelano che pazienti con ipoacusia e acufene ricevono un beneficio almeno modesto dall'amplificazione^{118,125,126}.

Le conclusioni di questi studi sono limitate da bias di selezione e da problemi con gruppi di controllo, ma anche dall'uso di counseling nel gruppo di controllo e dall'uso di apparecchi acustici nei gruppi di trattamento attivo. Si stima inoltre, che quasi 23 milioni di americani anziani con perdita della capacità uditiva documentata non abbiano utilizzato apparecchi acustici a causa del loro prezzo elevato e dei pochi benefici percepiti, della scarsa vestibilità e dello scarso comfort, dell'ipersensibilità della pelle, di cerume e otiti esterne, pur gestibili con fitting e follow-up.

DICHIAZIONE 8.

TERAPIA SONORA.

I clinici possono indicare la terapia del suono ai pazienti con acufene fastidioso e persistente. Opzione basata su RCTs con dubbi metodologici ed un equilibrio tra benefici e rischi. La terapia sonora induce un senso di sollievo dallo stress dell'acufene¹³⁴, riduce il contrasto tra l'ambiente e la percezione dell'acufene^{131,132,135}, distrae l'attenzione dall'acufene, fa abituare il paziente all'acufene utilizzando diversi dispositivi acustici (Tinnitus Retraining Therapy, Neuromonics). Si pensa che le terapie del suono possano gestire le reazioni all'acufene e sopprimerne la percezione, anche se mancano evidenze in tal senso¹³³.

Hobson et al.¹²⁰ hanno concluso che gli studi di terapia sonora per l'acufene sono stati generalmente di bassa qualità e non hanno dimostrato benefici significativi.

La TRT è composta dalla terapia sonora con utilizzo di generatori di suono regolati al mixing point e il counseling direttivo^{142,143}. Una recente review ha evidenziato che in molti studi sono presentati risultati ottenuti in pazienti trattati con protocolli modificati di TRT¹⁴⁵. Tra le criticità evidenziate nei confronti della TRT la più evidente è l'indicazione ad una terapia cognitivo-comportamentale rispetto al solo counseling direttivo^{148,149}.

La Neuromonics tinnitus treatment (NTT) si avvale di apparecchi in grado di inviare musica spettralmente modificata¹⁵³⁻¹⁵⁷ anche se gli studi mancano di trasparenza metodologica¹⁵⁸.

I clinici dovrebbero disporre di criteri di inclusione/esclusione dei pazienti nei percorsi terapeutici specifici. Sottotipi di acufene diversi, inoltre, rispondono in modo diverso ai vari trattamenti; la scelta terapeutica, quindi, deve tenerne conto^{108,140}.

Nessun effetto collaterale è stato riportato legato alla terapia sonora³⁶. Il principale svantaggio della terapia sonora è legato ai costi.

DICHIARAZIONE 9.

TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE (CBT).

I clinici dovrebbero raccomandare la CBT ai pazienti con acufene persistente e fastidioso. Raccomandazione basata su studi randomizzati, con benefici superiori ai danni^{164,165}.

La CBT prescrive tecniche con cui identificare i pensieri negativi stressanti e ristrutturarli in pensieri più accurati o utili. Il trattamento comprende anche gli interventi sul comportamento, come l'uso di tecniche di rilassamento, l'esposizione agli stimoli temuti, istruzioni per l'igiene del sonno e l'arricchimento sonoro¹⁶⁶. Un effetto benefico della CBT per i pazienti con acufene è suggerito da diverse revisioni sistematiche, sebbene i campioni, di modeste dimensioni, attenuino la portata delle conclusioni. La maggior parte degli studi sulla CBT per l'acufene contemplano 8-24 sessioni settimanali, ciascuna della durata di 60-120 minuti, individuali, di gruppo oppure on-line¹⁶⁸.

La Acceptance and commitment therapy (ACT) si concentra sull'accettazione della propria condizione e sull'impegno a vivere la vita. Il beneficio dell'ACT può essere superiore a quello della TRT in presenza di disturbi del sonno¹⁶⁹.

DICHIARAZIONE 10.

TERAPIA MEDICA.

I clinici non dovrebbero consigliare abitualmente antidepressivi¹⁸⁰, anticonvulsivanti¹⁸⁵, ansiolitici¹⁹⁵ o farmaci intratimpanici¹⁹⁹ (desametasone, metilprednisolone, lidocaina) come indicazione primaria per l'acufene persistente e fastidioso. Raccomandazione (contro) basata su reviews sistematiche, RCTs con metodologie dubbie, con una benefici superiori ai danni.

Lo scopo di questa dichiarazione è di evitare l'uso abituale di farmaci per l'acufene perché nessun farmaco è stato approvato dal Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento degli acufeni. I vantaggi della raccomandazione contro l'utilizzo di farmaci nel trattamento di routine dell'acufene includono evitare i rischi di terapie non provate, evitare effetti collaterali (compreso il peggioramento dell'acufene), evitare false speranze, evitare l'uso di farmaci potenzialmente dannosi ed evitare costi inutili. Questa dichiarazione non vale per i pazienti con co-morbidità, come ansia o depressione, dove i farmaci potrebbero essere indicati e utili. Gli antidepressivi non sono raccomandati per il trattamento degli acufeni in quanto gli studi RCT rilevano limitazioni metodologiche significative ed eterogeneità dei criteri di inclusione^{170,171,180-184}. I principali effetti collaterali legati agli antidepressivi sono disfunzioni sessuali e secchezza delle fauci.

Gli anticonvulsivanti non sono raccomandati per il trattamento degli acufeni secondo 8 studi RCT ed una review¹⁸⁵⁻¹⁹³. I principali effetti collaterali legati agli anticonvulsivanti sono nausea, vertigini e cefalea.

Gli ansiolitici, come le benzodiazepine, non sono raccomandati per il trattamento degli acufeni^{195,196}. L'acamprosato, un neuroregolatore dei recettori GABA e del glutammato, non può essere raccomandato in base alla metodologia usata per gli studi pubblicati^{172,175}.

Le iniezioni intratimpaniche di corticosteroidi (desametasone¹⁹⁷ e metilprednisolone¹⁷⁴) non sono raccomandate in base ai risultati di 3 RCT. I principali effetti collaterali riportati sono stati vertigine, otalgia e peggioramento dell'acufene. L'iniezione intratimpanica di lidocaina non è raccomandata per il trattamento degli acufeni poiché non esistono RCT che supportano questo trattamento. I principali effetti collaterali riportati in due studi sono nausea, vomito e vertigine severa^{182,200}.

DICHIARAZIONE 11.

INTEGRATORI.

I clinici non dovrebbero consigliare Ginkgo-biloba, melatonina, zinco o altri integratori alimentari per il trattamento di pazienti con acufene persistente e fastidioso.

La raccomandazione (contro) si basa su RCTs e review sistematica con metodologie dubbie, con benefici superiori ai danni. Il Ginkgo biloba è il più comune integratore usato per l'acufene. I due principi attivi più importanti (flavonoidi e terpenoidi) hanno effetti antiaggreganti piastrinici, antiossidanti, antiedemigeni e risultano efficaci sui radicali liberi²⁰¹. L'uso del Ginkgo biloba per il trattamento dell'acufene primario è sconsigliato per la variabilità delle conclusioni, le limitazioni metodologiche e l'eterogeneità dei protocolli di studio nei RCTs²⁰³⁻²⁰⁷.

I più frequenti effetti collaterali del Ginkgo biloba sono sintomi gastrointestinali e mal di testa, nausea e vomito, benché lievi, transitori e reversibili²⁰¹. Gli effetti avversi significativi, in particolare se assunto insieme ad altri farmaci che alterano la coagulazione, sono il rischio di emorragia, ematoma, aprassia, deficit neurologico permanente e la morte²⁰⁹.

La melatonina è proposta per le proprietà antiossidanti e vasoregolatrici^{211,212} e consigliata per migliorare la perfusione labirintica e ridurre le contrazioni muscolari del tensor tympani²¹³.

Nonostante i risultati positivi in 3 RCT con l'utilizzo della melatonina in pazienti con acufene severo e insonnia, i limiti metodologici degli studi non permettono di raccomandare la melatonina.

DICHIARAZIONE 12.

AGOPUNTURA.

Non si può raccomandare l'agopuntura per pazienti con acufene fastidioso e persistente perché le prove a favore sono di scarsa qualità e non si registra nessun beneficio o rischio minimo. Gli autori hanno concluso che l'esiguo numero di RCTs di agopuntura per il trattamento dell'acufene era insufficiente per trarre conclusioni sulla sua efficacia²²².

DICHIARAZIONE 13.

STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (TMS).

I clinici non dovrebbero consigliare la TMS per il trattamento dei pazienti con acufene persistente e fastidioso. Raccomandazione (contro) basata su RCTs non conclusivi. La TMS stimola specifiche aree del cervello attraverso il cuoio capelluto. I neuroni corticali sono depolarizzati tramite l'induzione elettromagnetica. La TMS ripetitiva (rTMS) induce il potenziamento a lungo termine o la depressione dell'eccitabilità corticale. La rTMS è stata studiata per il trattamento dell'acufene cronico, la depressione, la schizofrenia, l'epilessia, i disturbi del movimento.

La percezione dell'acufene è stata associata all'attività anormale nelle vie uditive centrali o processi neuroplastici disfunzionali, come dimostrato da studi di imaging funzionale²⁵¹.

Sono state sollevate numerose questioni metodologiche per questi studi (come il numero limitato di pazienti, le condizioni inadeguate di trattamento con placebo, ecc.), sebbene alcuni studi abbiano dimostrato miglioramenti nella gravità dell'acufene e periodi più lunghi di remissione dell'acufene dopo rTMS²⁵²⁻²⁵⁴.

RCT e reviews sistematiche delle evidenze disponibili non hanno dimostrato riduzioni a lungo termine dell'acufene o miglioramenti nella qualità di vita del paziente dopo la rTMS. I criteri di esclusione al trattamento con rTMS includono: lesioni cerebrali focali, malattie neurodegenerative, pacemaker o altri impianti elettronici (impianto cocleare), storia di epilessia o utilizzo di anti-epilettici²⁵⁰. La rTMS, inoltre, può causare dolore locale, disagio durante il trattamento e cefalea transitoria in seguito.

Conclusioni

Queste linee guida basate sulle evidenze scientifiche possono aiutare i clinici a decidere quali strategie diagnostiche e terapeutiche utilizzare; possono affiancare i giudizi professionali, pur senza stabilire protocolli standard per i vari tipi di pazienti.

Si tratta di indicazioni provvisorie e non assolute che, in considerazione dell'evoluzione tecnologica e della variabilità individuale di risposta al trattamento, sono soggette ad analisi di revisione continua e ad implementazione multidisciplinare.

Bibliografia:

1. Henry JA, Dennis KC, Schechter MA. General review of tinnitus: prevalence, mechanisms, effects, and management. *J SpeechLang Hear Res.* 2005;48:1204-1235.
2. Hoffman HJ, Reed GW. Epidemiology of tinnitus. In: Snow JB, ed. *Tinnitus: Theory and Management*. Lewiston, NY: BCDecker; 2004:16-41.
3. Henry JA, Zaugg TL, Myers PJ, Schechter MA. The role of audiologic evaluation in progressive audiologic tinnitus management. *Trends Amplif.* 2008;12:170-187.
4. Vital and Health Statistics: Current Estimates from the National Health Interview Survey, 1994. Series 10: Data from the National Health Survey No. 193; US Department of Health and Human Services Public Health Service, CDC, National Center for Health Statistics, DHHS Publication No. (PHS) 96-1521.
5. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Huang GH, et al. Tinnitus and its risk factors in the Beaver Dam Offspring Study. *Int J Audiol.* 2011;50(5):313-320.
6. US Department of Veterans Affairs, ed. *Annual Benefits Report: Fiscal Year 2012*. Washington, DC: Department of Veterans Affairs; 2013.
7. Lewis JE, Stephens SDG, McKenna L. Tinnitus and suicide. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1994;19:50-54.
8. Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR. Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med.* 2010;123:711-718.
9. Heller AJ. Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003;36:239-248.
10. Negrila-Mezei A, Enache R, Sarafoleanu C. Tinnitus in elderly population: clinic correlations and impact upon QoL. *J Med Life.* 2011;4:412-416.
11. AMVETS, Disabled American Veterans, Paralyzed Veterans of America, and Veterans of Foreign Wars of the U.S. The independent budget for the Department of Veterans Affairs, fiscal year 2012. http://www.independentbudget.org/2014/00_IB.pdf.
12. Tyler RS, Baker LJ. Difficulties experienced by tinnitus sufferers. *J Speech Hear Disord.* 1983;48:150-154.
13. Lasisi AO, Gureje O. Prevalence of insomnia and impact on quality of life among community elderly subjects with tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120:226-230.
14. Cima RF, Crombez G, Vlaeyen JW. Catastrophizing and fear of tinnitus predict quality of life in patients with chronic tinnitus. *Ear Hear.* 2011;32:634-641.
15. Stouffer JL, Tyler RS. Characterization of tinnitus by tinnitus patients. *J Speech Hear Disord.* 1990;55(3):439-453.
16. Deshaies P, Gonzales Z, Zenner HP, et al. *Environmental Noise and Tinnitus*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011:71-89.
17. Tyler RS, Gogel SA, Gehringer AK. Tinnitus activities treatment. *Prog Brain Res.* 2007;166:425-434.
18. Harrop-Griffiths J, Katon W, Dobie R, Sakai C, Russo J. Chronic tinnitus: association with psychiatric diagnoses. *J Psychosom Res.* 1987;31:613-621.
19. Sullivan MD, Katon W, Dobie R, Sakai C, Russo J, HarropGriffiths J. Disabling tinnitus. Association with affective disorder. *Gen Hosp Psychiatry.* 1988;10:285-291.
20. Zoger S, Svedlund J, Holgers KM. Relationship between tinnitus severity and psychiatric disorders. *Psychosomatics.* 2006;47:282-288.
21. Geocze L, Mucci S, Abranches DC, de Marco MA, Penido Nde O. Systematic review on the evidences of an association between tinnitus and depression. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79:106-111.
22. Belli S, Belli H, Bahcebası T, Ozcetin A, Alpay E, Ertem U. Assessment of psychopathological aspects and psychiatric comorbidities in patients affected by tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265:279-285.
23. Kamalski DM, Hoekstra CE, van Zanten BG, Grolman W, Rovers MM. Measuring disease-specific health-related quality of life to evaluate

- treatment outcomes in tinnitus patients: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143:181-185.
24. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Wiley TL, et al. The ten year incidence of tinnitus among older adults. *Int J Audiol.* 2010;49(8):580-585.
 25. Sindhusake D, Mitchell P, Newall P, Golding M, Rochtchina E, Rubin G. Prevalence and characteristics of tinnitus in older adults: the Blue Mountains Hearing Study. *Int J Audiol.* 2003;42(5):289-294.
 26. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Wiley TL, et al. Prevalence and 5-year incidence of tinnitus among older adults: the epidemiology of hearing loss study. *J Am Acad Audiol.* 2002;13(6):323-331.
 27. Gopinath B, McMahon CM, Rochtchina E, Karpa MJ, Mitchell P. Incidence, persistence, and progression of tinnitus symptoms in older adults: the Blue Mountains Hearing Study. *Ear Hear.* 2010;31(3):407-412.
 28. Hesser H, Weise C, Rief W, Andersswon G. The effect of waiting: a meta-analysis of wait-list control groups in trials for tinnitus distress. *J Psychosom Res.* 2010;70:378-384.
 29. Nyenhuis N, Zastrutski S, Weise C, Jager B, Kroner-Herwig B. Efficacy of minimal contact interventions for acute tinnitus: a randomised controlled study. *Cogn Behav Ther.* 2013;42:127-138.
 30. Hallam RS, Rachman S, Hinchcliffe R. Psychological aspects of tinnitus. In: Rachman S, ed. *Contributions to Medical Psychology.* Vol. 3. Oxford, UK: Pergamon Press; 1984:31-53.
 31. Stouffer JL, Tyler RS, Kileny PR, Dalzell LE. Tinnitus as a function of duration and etiology: counseling implications. *Am J Otol.* 1991;12:188-194.
 32. Hoare DJ, Gander PE, Collins L, Smith S, Hall DA. Management of tinnitus in English NHS audiology departments: an evaluation of current practice. *J Eval Clin Pract.* 2012;18:326-334.
 33. Kim KS. Occupational hearing loss in Korea. *J Korean Med Sci.* 2010;25:S62-S69.
 34. Steinmetz LG, Zeigelboim BS, Lacerda AB, Morata TC, Marques JM. Evaluating tinnitus in industrial hearing loss prevention programs. *Int Tinnitus J.* 2008;14:152-158.
 35. Rosenfeld RM, Shiffman RN. Clinical practice guideline development manual: a quality-driven approach for translating evidence into action. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(suppl 1):S1-S43.
 36. Pichora-Fuller MK, Santaguida P, Hammill A, et al. Evaluation and treatment of tinnitus: comparative effectiveness. Comparative Effectiveness Review No. 122. (Prepared by the McMaster University Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-2007-10060-I.) AHRQ Publication No. 13-EHC110-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; August 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
 37. Shiffman RN, Michel G, Rosenfeld RM, Davidson C. Building better guidelines with BRIDGE-Wiz: development and evaluation of a software assistant to promote clarity, transparency, and implementability. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19:94-101.
 38. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med.* 2003;139:493-498.
 39. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2005;5:23.
 40. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics.* 2004;114:874-877.
 41. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 levels of evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Published 2011.
 42. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA.* 2002;287:612-617.
 43. Detsky AS. Sources of bias for authors of clinical practice guidelines. *CMAJ.* 2006;175:1033-1035.
 44. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146:S1-S35.
 45. Chen GD, Stolzberg D, Lobarinas E, Sun W, Ding D, Salvi R. Salicylate-induced cochlear impairments, cortical hyperactivity and re-tuning, and tinnitus. *Hear Res.* 2013;295:100-113.
 46. Roland PS, Smith TL, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: cerumen impaction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(suppl):S1-S21.
 47. Bast F, Mazurek B, Schrom T. Effect of stapedotomy on preoperative tinnitus and its psychosomatic burden. *Auris Nasus Larynx.* 2013;40:530-533.
 48. Kim DK, Park SN, Kim MJ, Lee SY, Park KH, Yeo SW. Tinnitus in patients with chronic otitis media before and after middle ear surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:1443-1448.
 49. Vernon J, Johnson R, Schleuning A. The characteristics and natural history of tinnitus in Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 1980;13(4):611-619.
 50. Nam EC, Lewis R, Nakajima HH, Merchant SN, Levine RA. Head rotation evoked tinnitus due to superior semicircular canal dehiscence. *J Laryngol Otol.* 2010;124:333-335.
 51. Van Gompel JJ, Patel J, Danner C, et al. Acoustic neuroma observation associated with an increase in symptomatic tinnitus: results of the 2007-2008 Acoustic Neuroma Association survey [published online June 21, 2013]. *J Neurosurg.*
 52. Park SN, Bae SC, Lee GH, et al. Clinical characteristics and therapeutic response of objective tinnitus due to middle ear myoclonus: a large case series [published online August 5, 2013]. *Laryngoscope.* doi:10.1002/lary.23854.
 53. Meador KJ, Swift TR. Tinnitus from intracranial hypertension. *Neurology.* 1984;34(9):1258-1261.
 54. Chole RA, Parker WS. Tinnitus and vertigo in patients with temporomandibular disorder. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;118:817-821.
 55. Vernon J, Griest S, Press L. Attributes of tinnitus that may predict temporomandibular joint dysfunction. *Cranio.* 1992;10:282-287; discussion 287-288.
 56. Wasserman PG, Savargaonkar P. Paragangliomas: classification, pathology, and differential diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34:845-862.
 57. Moffat DA, Hardy DG. Surgical management of large glomus jugulare tumours: infra- and trans-temporal approach. *J Laryngol Otol.* 1989;103(12):1167-1180.
 58. Chung SM, Kim HS, Jung J, Lee HK, Lee WS. Clinical presentation and management of jugular foramen paraganglioma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2009;2:28-32.

59. Jackson CG. Glomus tympanicum and glomus jugulare tumors. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34(5):941-970.
60. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg.* 2013;118:437-443.
61. King WA, Martin NA. Intracerebral hemorrhage due to dural arteriovenous malformations and fistulae. *Neurosurg Clin N Am.* 1992;3:577-590.
62. Chadha NK, Weiner GM. Vascular loops causing ontological symptoms; a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2008;33:5-11.
63. Lockwood AH, Burkard RF, Salvi RJ. Imaging tinnitus. In: Snow JB, ed. *Tinnitus: Theory and Management.* Lewiston, NY: BC Decker Inc; 2004:253-264.
64. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-279.
65. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-269.
66. Shulman K. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15:548-561.
67. Mainland BJ, Amodeo S, Shulman KI. Multiple clock drawing scoring systems: simpler is better [published online June 13, 2013]. *Int J Geriatr Psychiatry.* doi:10.1002/gps.3992.
68. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146(3 suppl):S1-S35.
69. Obholzer RJ, Rea PA, Harcourt JP. Magnetic resonance imaging screening for VS: analysis of published protocols. *J Laryngol Otol.* 2004;118:329-332.
70. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Acoustic Neuroma, December 11-13, 1991. The Consensus Development Panel. *Arch Neurol.* 1994;51: 201-207.
71. Saliba I, Martineau G, Chagnon M. Asymmetric hearing loss: rule 3,000 for screening VS. *Otol Neurotol.* 2009;30:515-521.
72. Crummer RW, Hassan GA. Diagnostic approach to tinnitus. *Am Fam Physician.* 2004;69:120-126.
73. Yoshimoto Y. Systematic review of the natural history of VS. *J Neurosurg.* 2005;103:59-63.
74. American Speech-Language-Hearing Association. Preferred practice patterns for the profession of audiology. www.asha.org/policy. Published 2006.
75. Coles RRA. Classification of causes, mechanisms of patient disturbance, and associated counseling. In: Vernon JA, Moller AR, eds. *Mechanisms of Tinnitus.* Boston, MA: Allyn & Bacon; 1995:11-19.
76. Dobie RA. Overview: Suffering from tinnitus. In: Snow JB, ed. *Tinnitus: Theory and Management.* Lewiston, NY: BC Decker Inc; 2004:1-7.
77. Axelsson A, Ringdahl A. Tinnitus: a study of its prevalence and characteristics. *British J Audiol.* 1989;23:53-62.
78. Davis A, Refaie AE. Epidemiology of tinnitus. In: Tyler R, ed. *Tinnitus.* San Diego, CA: Singular Publishing Group; 2000:1-23.
79. Vernon JA. *Tinnitus Treatment and Relief.* Boston, MA: Allyn & Bacon; 1998.
80. Henry JA, Loovis C, Montero M, et al. Randomized clinical trial: group counseling based on tinnitus retraining therapy. *J Rehabil Res Dev.* 2007;44:21-32.
81. Newman CW, Sandridge SA. Tinnitus questionnaires. In: Snow JB, ed. *Tinnitus: Theory and Management.* Lewiston, NY: BC Decker; 2004:237-254.
82. Zaugg TL, Schechter MA, Fausti SA, Henry JA. Difficulties caused by patients' misconceptions that hearing problems are due to tinnitus. In: Patuzzi R, ed. *Proceedings of the Seventh International Tinnitus Seminar.* Crawley, Australia: The University of Western Australia; 2002:226-228.
83. Henry JA, Zaugg TL, Myers PJ, Kendall CJ. *Progressive Tinnitus Management: Clinical Handbook for Audiologists.* San Diego, CA: Plural Publishing Inc; 2010.
84. Schechter MA, Henry JA. Assessment and treatment of tinnitus patients using a "masking approach." *J Am Acad Audiol.* 2002;13:545-558.
85. Henry JA, Meikle MB. Pulsed versus continuous tones for evaluating the loudness of tinnitus. *J Am Acad Audiol.* 1999;10:261-272.
86. Hochberg I, Waltzman S. Comparison of pulsed and continuous tone thresholds in patients with tinnitus. *Audiology.* 1972;11:337-342.
87. Mineau SM, Schlauch RS. Threshold measurement for patients with tinnitus: pulsed or continuous tones. *Am J Audiol.* 1997;6:52-56.
88. Henry JA, Meikle MB. Psychoacoustic measures of tinnitus. *J Am Acad Audiol.* 2000;11:138-155.
89. Murphy MR, Selesnick SH. Cost-effective diagnosis of acoustic neuromas: a philosophical, macroeconomic, and technological decision. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127:253-259.
90. Fortnum H, O'Neill C, Taylor R, et al. The role of magnetic resonance imaging in the identification of suspected acoustic neuroma: a systematic review of clinical and cost effectiveness and natural history. *Health Technol Assess.* 2009;13(18):iii-iv, ix-xi, 1-154.
91. Radiological Society of North America. Patient safety: radiation dose in x-ray and CT exams. http://www.radiologyinfo.org/en/safety/index.cfm?pg=sfty_xray&bhcp=1. Accessed June 18, 2013.
92. Brenner DJ, Hall EJ. Cancer risks from CT scans: now we have data, what next? *Radiology.* 2012;265:330-331.
93. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology.* 1990;175:621-628.
94. Kaewlai R, Abujudeh H. Nephrogenic systemic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199:W17-W23.
95. Foster JR, Hall DA, Summerfield AQ, Palmer AR, Bowtell RW. Sound-level measurements and calculations of safe noise dosage during EPI at 3 T. *J Magn Reson Imaging.* 2000;12:157-163.
96. Rosenblum J. In: Biller J, ed. *Neuroimaging of Common Neurologic Conditions in Practical Neurology.* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:333.
97. Vattoth S, Shah R, Curé JK. A compartment-based approach for the imaging evaluation of tinnitus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:211-218.
98. Sismanis A. Tinnitus. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2001;1:492-499.
99. Newman C, Jacobson G, Spitzer B. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122:143-148.
100. Wilson PH, Henry J, Bowen M, Haralambous G. Tinnitus Reaction Questionnaire: psychometric properties of a measure of distress associated with tinnitus. *J Speech Lang Hear Res.* 1991;34:197-201.
101. Kuk FK, Tyler RS, Russell D, Jordan H. The psychometric properties of a Tinnitus Handicap Questionnaire. *Ear Hear.* 1990;11:434-445.

102. Meikle MB, Henry JA, Griest SE, et al. The Tinnitus Functional Index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. *Ear Hear.* 2012;32:153-176.
103. Tyler RS. Tinnitus disability and handicap questionnaires. *Seminars in Hearing.* 1993;14:377-384.
104. Noble W. Tinnitus self-assessment scales: domains of coverage and psychometric properties. *Hear J.* 2001;54:20-26.
105. Hallam RS, Jakes SC, Hinchcliffe R. Cognitive variables in tinnitus annoyance. *Br J Clin Psychol.* 1988; 27(3):213-222.
106. Newman CW, Sandridge SA. Tinnitus management. In Montano JJ, Spitzer JB, eds. *Adult Audiologic Rehabilitation.* 2Nd ed. San Diego, CA: Plural Publishing Inc; 2013:467-516.
107. Shim HJ, Song SJ, Choi AY, Hyung Lee R, Yoon SW. Comparison of various treatment modalities for acute tinnitus. *Laryngoscope.* 2011;121(12):2619-2625.
108. Tyler RS, Chang SA, Gehringer AK, Gogel SA. Tinnitus: how you can help yourself! *Audiological Medicine.* 2008;6:85-91.
109. Henry J, Wilson P. *Tinnitus: A Self-Management Guide for the Ringing in Your Ears.* Boston, MA: Allyn & Bacon; 2001.
110. Malouff J, Schutte N, Noble W. Self-help books for tinnitus-related distress: do they really help? *Tinnitus Today.* December 2008.
111. Tyler RS ed. *The Consumer Handbook on Tinnitus.* Sedona, AZ: Auricle Ink Publishers; 2008.
112. McKenna L, Baguley D, McFerran D. *Living with Tinnitus and Hyperacusis.* London: Sheldon Press; 2010.
113. Henry JA, Zaugg TL, Myers PJ, Kendall CJ. *How to Manage Your Tinnitus: A Step-by-Step Workbook.* San Diego, CA: Plural Publishing Inc; 2010.
114. Davis PB. *Living with Tinnitus.* Sydney, Australia: Gore & Osment Publications; 1995.
115. Kaldo V, Cars S, Rahner M, Larsen HC, Andersson G. Use of a self-help book with weekly therapist contact to reduce tinnitus distress: a randomized controlled trial. *J Psychosom Res.* 2007;63:195-202.
116. Tyler RS. Neurophysiological models, psychological models, and treatments for tinnitus. In: Tyler RS, ed. *Tinnitus Treatment: Clinical Protocols.* New York, NY: Thieme; 2006:1-22.
117. Kochkin S, Tyler R. Tinnitus treatment and the effectiveness of hearing aids: hearing care professional perceptions. *Hear Rev.* 2008;15:14-18.
118. Searchfield GD, Kaur M, Martin WH. Hearing aids as an adjunct to counseling: tinnitus patients who choose amplification do better than those that don't. *Int J Audiol.* 2010;49:574-579.
119. Surr RK, Montgomery AA, Mueller HG. Effect of amplification on tinnitus among new hearing aid users. *Ear Hear.* 1985;6:71-75.
120. Hobson J, Chisholm E, El Refaie A. Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD006371.
121. Hazell JW, Wood SM, Cooper HR, et al. A clinical study of tinnitus maskers. *Br J Audiol.* 1985;19:65-146.
122. Melin L, Scott B, Lindberg P, Lyttkens L. Hearing aids and tinnitus-an experimental group study. *Br J Audiol.* 1987;21:91-97.
123. Mehlum D, Grasel G, Fankhauser C. Prospective crossover evaluation of four methods of clinical management of tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1984;92:448-453.
124. Parazzini M, Del Bo L, Jastreboff M, Tognola G, Ravazzani P. Open ear hearing aids in tinnitus therapy: an efficacy comparison with sound generators. *Int J Audiol.* 2011;50:548-553.
125. Trotter MI, Donaldson I. Hearing aids and tinnitus therapy: a 25-year experience. *J Laryngol Otol.* 2008;122:1052-1056.
126. Folmer RL, Carroll JR. Long-term effectiveness of ear-level devices for tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:132-137.
127. Chien W, Lin FR. Prevalence of hearing-aid use among older adults in the United States. *Arch Intern Med.* 2012;172:292-293.
128. McCormack A, Fortnum H. Why do people fitted with hearing aids not wear them? *Int J Audiol.* 2013;52:360-368.
129. Shekhawat GS, Searchfield GD, Stinear CM. Role of hearing aids in tinnitus intervention: a scoping review. *J Am Acad Audiol.* 2013;24:747-762.
130. Chisolm TH, Johnson CE, Danhauer JL, et al. A systematic review of health-related quality of life and hearing aids: final report of the American Academy of Audiology Task Force on the Health-Related Quality of Life Benefits of Amplification in Adults. *J Am Acad Audiol.* 2007;18:151-183.
131. Vernon J. Attempts to relieve tinnitus. *J Am Audiol Soc.* 1977;2:124-131.
132. Vernon J, Schleuning A. Tinnitus: a new management. *Laryngoscope.* 1978;88:413-419.
133. Hoare DJ, Adjajian P, Sereda M, Hall DA. Recent technological advances in sound-based approaches to tinnitus treatment; a review of efficacy considered against putative physiological mechanisms. *Noise Health.* 2013;15:107-116.
134. Sweetow R, Sabes JH. An overview of common procedures for the management of tinnitus patients. *Hear J.* 2010;63(11):11-12, 14-15.
135. Coles RRA, Baskill JL, Sheldrake JB. Measurement and management of tinnitus; part II. Management. *J Laryngol Otol.* 1985;99:1-10.
136. Henry JA, Zaugg TL, Myers PJ, Schechter MA. Using therapeutic sound with progressive audiologic tinnitus management. *Trends Amplif.* 2008;12(3):188-209.
137. NHS Evidence. (2011). Evidence in health and social care. <http://www.evidence.nhs.uk/topic/tinnitus>. Published 2011.
138. Hoare DJ, Kowalkowski VL, Kang S, Hall DA. Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials examining tinnitus management. *Laryngoscope.* 2011;121:1555-1564.
139. Dobie RA. A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope.* 1999;109:1202-1211.
140. Searchfield G. A commentary on the complexity of tinnitus management: clinical guidelines provide a path through the fog. *Eval Health Prof.* 2011;34:421-428.
141. Vernon JA, Meikle MB. Tinnitus masking. In: Tyler R, ed. *Tinnitus Handbook.* San Diego, CA: Singular Thomas Learning; 2000:313-356.
142. Jastreboff PJ, Hazell JWP. *Tinnitus Retraining Therapy: Implementing the Neurophysiological Model.* New York, NY: Cambridge University Press; 2004.
143. Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Tinnitus retraining therapy. In: Snow JB, ed. *Tinnitus: Theory and Management.* Hamilton, London: BC Decker; 2004:310-313.
144. Tyler RS, Noble B, Coelho C, Ji H. Tinnitus retraining therapy: mixing point and total masking are equally effective. *Ear Hear.* 2012;33:588-594.
145. Phillips JS, McFerran D. Tinnitus retraining therapy (TRT) for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD007330.
146. Henry JA, Schechter MA, Zaugg TL, et al. Clinical trial to compare tinnitus masking and tinnitus retraining therapy. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(suppl 556):64-69.
147. Henry JA, Schechter MA, Zaugg TL, et al. Outcomes of clinical trial: tinnitus masking versus tinnitus retraining therapy. *J Am Acad Audiol.*

- 2006;17:104-132.
148. Kroener-Herwig B, Biesinger E, Gerhards F, Goebel G, Greimel KV, Hiller W. Retraining therapy for chronic tinnitus. *Scand Audiol.* 2000;29:68-76.
 149. Wilson PH, Henry JL, Andersson G, Hallam RS, Lindberg P. A critical analysis of directive counseling as a component of tinnitus retraining therapy. *Br J Audiol.* 1998;32:272-286.
 150. Hallam RS, McKenna L. Tinnitus habituation therapy. In: Tyler RS, ed. *Tinnitus Treatment.* New York, NY: Thieme; 2006:65-80.
 151. Koelsch S. A neuroscientific perspective on music therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1169:374-384.
 152. Davis P. Music and the acoustic desensitization protocol for tinnitus. In: Tyler RS, ed. *Tinnitus Treatment: Clinical Protocols.* San Diego, CA: Thieme; 2006:146-160.
 153. Davis PB. *Music as Therapy in the Rehabilitation of Tinnitus Sufferers: Effects of Spectral Modification and Counseling [doctoral thesis].* Perth, Western Australia: School of Speech and Hearing Science, Curtin University of Technology; 1998.
 154. Davis PB, Wilde RA. Clinical trial of a new tinnitus masking technique. In: Reich GE, Vernon JA, eds. *Proceedings of the Fifth International Tinnitus Seminar.* Portland, OR: American Tinnitus Association; 1996:305-309.
 155. Davis PB, Wilde RA, Steed L. Relative effects of acoustic stimulation and counseling in the tinnitus rehabilitation process. *Aust New Zeal J Audiol.* 2001;23:84-85.
 156. Davis P, Wilde RA, Steed L. Changes in tinnitus distress over a four month no-treatment period: effects of audiological variables and litigation status. In: Hazell JWP, ed. *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar.* London, UK: Tinnitus and Hyperacusis Centre; 1999:394-390.
 157. Davis PB, Paki B, Hanley PJ. Neuromonics tinnitus treatment: third clinical trial. *Ear Hear.* 2007;28:242-259.
 158. Henry JA, Istvan J. An independent review of neuromonics tinnitus treatment controlled clinical trials. *Aust New Zeal J Audiol.* 2010;32:41-55.
 159. Bauer CA, Brozoski TJ. Effect of tinnitus retraining therapy on the loudness and annoyance of tinnitus: a controlled trial. *Ear Hear.* 2011;32:145-155.
 160. Berry JA, Gold SL, Frederick EA, Gray WC, Staecker H. Patient-based outcomes in patients with primary tinnitus undergoing tinnitus retraining therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:1153-1157.
 161. Herraiz C, Diges I, Cobo P, Aparicio JM. Cortical reorganization and tinnitus: principles of auditory discrimination training for tinnitus management. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:9-16.
 162. Jastreboff PJ, Gray WC, Gold SL. Neurophysiological approach to tinnitus patients. *Am J Otol.* 1996;17:236-240.
 163. Wazen JJ, Daugherty J, Pinsky K, et al. Evaluation of a customized acoustical stimulus system in the treatment of chronic tinnitus. *Otol Neurotol.* 2011;32:710-716.
 164. Andersson G, Lyttkens L. A meta-analytic review of psychological treatments for tinnitus. *Br J Audiol.* 1999;33:201-210.
 165. Martinez-Devesa P, Perera R, Theodoulou M, Waddell A. Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD005233.
 166. Hesser H, Weise C, Westin VZ, Andersson G. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive-behavioral therapy for tinnitus distress. *Clin Psychol Rev.* 2011;31:545-553.
 167. Goebel G, Kahl M, Arnold W, Fichter M. 15 year prospective follow up study of behavioral therapy in a large sample of inpatients with chronic tinnitus. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(suppl556):70-79.
 168. Andersson G, Strömberg T, Ström L, Lyttkens L. Randomized controlled trial of internet based cognitive behavior therapy for distress associated with tinnitus. *Psychosom Med.* 2002;64(5):810-816.
 169. Westin VZ, Schulin M, Hesser H, et al. Acceptance and commitment therapy versus tinnitus retraining therapy in the treatment of tinnitus: a randomised controlled trial. *Behav Res Ther.* 2011;49:737-747.
 170. Robinson SK, Viirre ES, Bailey KA, Gerke MA, Harris JP, Stein MB. Randomized placebo controlled trial of a selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of tinnitus. *Psychosom Med.* 2005;67:981-988.
 171. Dobie RA, Sakai CS, Sullivan MD, Katon WJ, Russo J. Antidepressant treatment of tinnitus patients: report of a randomized clinical trial and clinical prediction of benefit. *Am J Otol.* 1993;14:18-23.
 172. Azevedo AA, Figueiredo RR. Tinnitus treatment with acamprosate: double-blind study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005;71:618-623.
 173. Westerberg BD, Roberson JB Jr, Stach BA. A double-blind placebo-controlled trial of baclofen in the treatment of tinnitus. *Am J Otol.* 1996;17:896-903.
 174. Topak M, Sahin-Yilmaz A, Ozdoganoglu T, Yilmaz HB, Ozbay M, Kulekci M. Intratympanic methylprednisolone injections for subjective tinnitus. *J Laryngol Otol.* 2009;123:1221-1225.
 175. Sharma DK, Kaur S, Singh J, Kaur I. Role of acamprosate in sensorineural tinnitus. *Indian J Pharmacol.* 2012;44:93-96.
 176. Johnson RM, Brummett R, Schleuning A. Use of alprazolam for relief of tinnitus. A double-blind study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;119:842-845.
 177. Zöger S, Svedlund J, Holgers KM. Psychiatric disorders in tinnitus patients without severe hearing impairment: 24 month follow-up of patients at an audiological clinic. *Audiology.* 2001;40:133-140.
 178. McKenna L, Hallam RS, Hinchcliffe R. The prevalence of psychological disturbance in neuro-otology outpatients. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1991;16:452-456.
 179. Granjeiro RC, Kehrlé HM, de Oliveira TS, Sampaio AL, de Oliveira CA. Is the degree of discomfort caused by tinnitus in normal-hearing individuals correlated with psychiatric disorders? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148:658-663.
 180. Baldo P, Doree C, Molin P, McFerran D, Cecco S. Antidepressants for patients with tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD003853.
 181. Mihail RC, Crowley JM, Walden BE, Fishburne J, Reinwall JE, Zajtcuk JT. The tricyclic trimipramine in the treatment of subjective tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1988;97(2, pt1):120-123.
 182. Podoshin L, Fradis M, David YB. Treatment of tinnitus by intratympanic instillation of lignocaine (lidocaine) 2 per cent through ventilation tubes. *J Laryngol Otol.* 1992;106:603-606.
 183. Bayar N, Böke B, Turan E, Belgin E. Efficacy of amitriptyline in the treatment of subjective tinnitus. *J Otolaryngol.* 2001;30:300-303.
 184. Dib GC, Kasse CA, Alves de Andrade T, Gurgel Testa JR, Cruz OL. Tinnitus treatment with trazodone. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73:390-397.

185. Hoekstra CE, Rynja SP, van Zanten GA, Rovers MM. Anticonvulsants for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD007960.
186. Bakhshae M, Ghasemi M, Azarpazhoo M, et al. Gabapentin effectiveness on the sensation of subjective idiopathic tinnitus: a pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;265:525-530.
187. Piccirillo JF, Finnell J, Vlahiotis A, Chole RA, Spitznagel E. Relief of idiopathic subjective tinnitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:390-397.
188. Witsell DL, Hannley MT, Stinnet S, Tucci DL. Treatment of tinnitus with gabapentin: a pilot study. *Otol Neurotol.* 2006;28:11-15.
189. Donaldson I. Tegretol: a double blind trial in tinnitus. *J Laryngol Otol.* 1981;95:947-951.
190. Hulshof JH, Vermeij P. The value of carbamazepine in the treatment of tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1985;47:262-266.
191. Hulshof JH, Vermeij P. The value of flunarizine in the treatment of tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1986;48:33-36.
192. Simpson JJ, Gilbert AM, Weiner GM, Davies WW. The assessment of lamotrigine, an antiepileptic drug, in the treatment of tinnitus. *Am J Otol.* 1999;20:627-631.
193. Dehkordi MA, Abolbashari S, Taheri R, Einolghozati S. Efficacy of gabapentin on subjective idiopathic tinnitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ear Nose Throat J.* 2011;90:150-158.
194. Savage J, Cook S, Waddell A. Tinnitus. *Clin Evid (Online).* 2009;2009:0506.
195. Jalali MM, Kousha A, Naghavi SE, Soleimani R, Banan R. The effects of alprazolam on tinnitus: a cross-over randomized clinical trial. *Med Sci Monit.* 2009;15:PI55-PI60.
196. Lechtenberg R, Shulman A. Benzodiazepines in the treatment of tinnitus. *J Otolaryngol.* 1994;98(suppl 9):271-276.
197. Araújo MF, Oliveira CA, Bahmad FM Jr. Intratympanic dexamethasone injections as a treatment for severe, disabling tinnitus: does it work? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:113-117.
198. She W, Dai Y, Du X, Chen F, Ding X, Cui X. Treatment of subjective tinnitus: a comparative clinical study of intratympanic steroid injection vs. oral carbamazepine. *Med Sci Monit.* 2009;15:PI35-PI39.
199. Choi SJ, Lee JB, Lim HJ, et al. Intratympanic dexamethasone injection for refractory tinnitus: prospective placebo-controlled study. *Laryngoscope.* 2013;123:2817-2822.
200. Coles RRA, Lutman ME, Axelsson A, et al. Tinnitus severity gradings: cross sectional studies. In: Aran JM, Dauman R, eds. *Proceedings of Fourth International Tinnitus Seminar.* New York/Amsterdam/Bordeaux: Kuglar; 1992:453-455.
201. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: ginkgo, St. John's wort, ginseng, echinacea, saw palmetto, and kava. *Ann Intern Med.* 2002;136:42-53.
202. Smith GS, Romanelli-Gobbi M, Gray-Karagrigoriou E, Artz GJ. Complementary and integrative treatments: tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2013;46:389-408.
203. Hilton MP, Zimmermann EF, Hunt WT. Ginkgo biloba for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD003852.
204. von Boetticher A. Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:441-447.
205. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
206. Ernst E, Stevinson C. Ginkgo biloba for tinnitus: A review. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1999;24(3):1-12.
207. Rejali D, Sivakumar A, Balaji N. Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials. *ClinOtolaryngol Allied Sci.* 2004;29:226-231.
208. Ernst E. Marketing studies and scientific research must be distinct. *BMJ.* 2001;322(7296):1249
209. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:603-618.
210. Bent S, Ko R. Commonly used herbal medicines in the United States: a review. *Am J Med.* 2004;116:478-485.
211. Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM, et al. Melatonin antioxidative defense: therapeutic implications for aging and neurodegenerative processes. *Neurotox Res.* 2013;23:267-300.
212. Simko F, Paulis L. Melatonin as a potential antihypertensive treatment. *J Pineal Res.* 2007;42:319-322.
213. Pirodda A, Raimondi MC, Ferri GG. Exploring the reasons why melatonin can improve tinnitus. *Med Hypotheses* 2010;75:190-191.
214. Megwalu UC, Finnell JE, Piccirillo JF. The effects of melatonin on tinnitus and sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:210-213.
215. Rosenberg SI, Silverstein H, Rowan PT, et al. Effect of melatonin on tinnitus. *Laryngoscope.* 1998;108:305-310.
216. Shambaugh GE Jr. Zinc for tinnitus, imbalance, and hearing loss in the elderly. *Am J Otol.* 1986;7:476-477.
217. Speich M, Pineau A, Ballereau F. Minerals, trace elements and related biological variables in athletes and during physical activity. *Clin Chim Acta.* 2001;312:1-11.
218. Coelho CB, Tyler R, Hansen M. Zinc as a possible treatment for tinnitus. *Prog Brain Res.* 2007;166:279-285.
219. Arda HN, Tuncel U, Akdogan O, et al. The role of zinc in the treatment of tinnitus. *Otol Neurotol.* 2003;24:86-89. tinnitus. *Complement Ther Med.* 2010;18:249-255.
220. Coelho C, Witt SA, Ji H, Hansen MR, Gantz B, Tyler R. Zinc to treat tinnitus in the elderly: a randomized placebo controlled crossover trial. *Otol Neurotol.* 2013;34(6):1146-1154.
221. Yap L, Pothula VB, Warner J, Akhtar S, Yates E. The root and development of otorhinolaryngology in traditional Chinese medicine. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:1353-1359.
222. Kim JI, Choi JY, Lee DH, Choi TY, Lee MS, Ernst E. Acupuncture for the treatment of tinnitus: a systematic review of randomized clinical trials. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:97.
223. Park J, White AR, Ernst E. Efficacy of acupuncture as a treatment for tinnitus: a systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:489-492.
224. Møller AR. Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003;36:249-266.
225. Hui KK, Liu J, Makris N, Gollub RL, et al. Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: evidence from fMRI studies in normal subjects. *Hum Brain Mapp.* 2000;9:13-25.
226. Møller AR. The role of neural plasticity in tinnitus. *Prog Brain Res.* 2007;166:37-45.
227. Manni L, Albanesi M, Guaragna M, Barbaro Paparo S, Aloe L. Neurotrophins and acupuncture. *Auton Neurosci.* 2010;157:9-17. patients. *Arch Intern Med.* 2004;164:104-105.
228. Levine RA, Nam EC, Oron Y, Melcher JR. Evidence for a tinnitus subgroup responsive to somatosensory based treatment modalities. *Prog Brain Res.* 2007;166:195-207.

229. Briner W. A behavioral nosology for tinnitus. *Psychol Rep.* 1995;77:27-34.
230. Bradbrook D. Acupuncture treatment of phantom limb pain and phantom limb sensation in amputees. *Acupunct Med.* 2004;22:93-97.
231. Jeon SW, Kim KS, Nam HJ. Long-term effect of acupuncture for treatment of tinnitus: a randomized, patient- and assessor-blind, sham-acupuncture-controlled, pilot trial. *J Altern Complement Med.* 2012;18:693-699.
232. Jiang B, Jiang ZL, Wang L, Li RM. Acupuncture treatment for senile of tinnitus of 30 cases [in Chinese]. *Jiangsu J TCM.* 2010;42:52-53.
233. Tan KQ, Zhang C, Liu MX, Qiu L. Comparative study on therapeutic effects of acupuncture, Chinese herbs and Western medicine on nervous tinnitus [in Chinese]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2007;27:249-251.
234. Vilholm OJ, Møller K, Jørgensen K. Effect of traditional Chinese acupuncture on severe tinnitus: a double-blind, placebo-controlled, clinical investigation with open therapeutic control. *Br J Audiol.* 1998;32:197-204.
235. Hansen PE, Hansen JH, Bentzen O. Acupuncture treatment of chronic unilateral tinnitus—a double-blind cross-over trial. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1982;7:325-329.
236. Marks NJ, Emery P, Onisiphorou C. A controlled trial of acupuncture in tinnitus. *J Laryngol Otol.* 1984;98:1103-1109.
237. Wang K, Bugge J, Bugge S. A randomised, placebo-controlled trial of manual and electrical acupuncture for the treatment of tinnitus. *Complement Ther Med.* 2010;18:249-255
238. de Azevedo RF, Chiari BM, Okada DM, Onishi ET. Impact of acupuncture on otoacoustic emissions in patients with tinnitus. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73:599-607.
239. Okada DM, Onishi ET, Chami FI, Borin A, Cassola N, Guerreiro VM. Acupuncture for tinnitus immediate relief. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72:182-186.
240. Furugård S, Hedin PJ, Eggertz A, Laurent C. Acupuncture worth trying in severe tinnitus [in Swedish]. *Lakartidningen.* 1998;95(17):1922-1928.
241. Axelsson A, Andersson S, Gu LD. Acupuncture in the management of tinnitus: a placebo-controlled study. *Audiology.* 1994;33:351-360.
242. Witt CM, Pach D, Brinkhaus B, et al. Safety of acupuncture: results of a prospective observational study with 229.230 patients and introduction of a medical information and consent form. *Forsch Komplementmed.* 2009;16:91-97.
243. Endres HG, Molsberger A, Lungenhausen M, Trampisch HJ. An internal standard for verifying the accuracy of serious adverse event reporting: the example of an acupuncture study of 190.924 patients. *Eur J Med Res.* 2004;9:545-551.
244. Macpherson H, Scullion A, Thomas KJ, Walters S. Patient reports of adverse events associated with acupuncture treatment: a prospective national survey. *Qual Saf Health Care.* 2004;13:349-355.
245. Melchart D, Weidenhammer W, Streng A, et al. Prospective investigation of adverse effects of acupuncture in 97.733 patients. *Arch Intern Med.* 2004;164:104-105.
246. White A, Hayhoe S, Hart A, Ernst E. Survey of adverse events following acupuncture (SAFA): a prospective study of 32.000 consultations. *Acupunct Med.* 2001;19:84-92.
247. Norheim AJ. Adverse effects of acupuncture: a study of the literature for the years 1981-1994. *J Altern Complement Med.* 1996;2:291-297.
248. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet.* 1985;325:1106-1107.
249. Triggs WJ, Hajioff D. Transcranial magnetic stimulation for tinnitus; no better than sham treatment? *Neurology.* 2012;78:1624-1625.
250. Theodoroff SM, Folmer RL. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment for chronic tinnitus; a critical review. *Otol Neurotol.* 2013;34:199-208.
251. Langguth B, de Ridder D, Dornhoffer JL, et al. Controversy: does repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation show efficacy in treating tinnitus patients? *Brain Stimul.* 2008;1(3):192-205.
252. Kleijung T, Eichhammer P, Langguth B, et al. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:566-569.
253. Rossi S, De Capua A, Ulivelli M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic tinnitus; a randomized, crossover, double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:857-863.
254. Khedr EM, Rothwell JC, Ahmed MA, El-Atar A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus; comparison of different stimulus frequencies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:212-215.
255. Piccirillo JF, Garcia KS, Nicklaus J, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137: 221-228.
256. Piccirillo JF, Kallogjeri D, Nicklaus J, et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus; four-week stimulation trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139:388-395.
257. Anders M, Dvorakova J, Rathova L, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus; a randomized placebo controlled study. *Neuroendocrin Lett.* 2010;31:238-249.
258. Plewnia C, Vonthein R, Wasserka B, et al. Treatment of chronic tinnitus with theta burst stimulation; a randomized controlled trial. *Neurology.* 2012;78:1628-1634.
259. Meng Z, Liu S, Zheng Y, Phillips JS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD007946.
260. Peng Z, Chen Z, Gong S. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus; a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147:817-825.
261. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas of healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:455-471.
262. Tyler RS, Noble WG, Coelho C. Considerations for the design of clinical trials for tinnitus. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(556):44-49.
263. Tyler RS, Oleson J, Noble W, Coelho C, Ji H. Clinical trials for tinnitus: study populations, designs, measurement variables, and data analysis. *Progress in Brain Research.* 2007;166:499-509.

Linee guida pratiche per le sinusiti nell'adulto

American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, anno 2015

Traduzione e sintesi a cura di **Alessandra Fioretti** per AIOLP

Titolo originale: *Clinical Practice guideline (update): Adult sinusitis*

Autori: Richard M. Rosenfeld, Jay F. Piccirillo, Sujana S. Chandrasekhar, Itzhak Brook, Kaparaboyana Ashok Kumar, Maggie Kramper, Richard R. Orlandi, James N. Palmer, Zara M. Patel, Anju Peters, Sandra A. Walsh, Maureen D. Corrigan.

Indirizzo dell'articolo completo:

<http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0194599815572097>

La presente "Sintesi delle linee guida" riassume i principali argomenti e le principali rettifiche alle Linee guida del 2007 dell'American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery per le sinusiti nell'adulto. Il documento è destinato a tutti i professionisti che trattano i pazienti con sinusiti e illustra le raccomandazioni e gli aspetti più importanti o controversi per la diagnosi e la terapia degli sinusiti nell'adulto.

Per informazioni più dettagliate e riferimenti specifici, consultare il documento *Clinical Practice guideline (update): adult sinusitis* <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0194599815572097> pubblicato sul numero di Aprile 2015 di Otolaryngology - Head and Neck Surgery.

Riassunto:

Questo aggiornamento delle linee guida del 2007 dell'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery fornisce raccomandazioni basate sulle evidenze per gestire la rinosinusite dell'adulto, definita come infiammazione sintomatica dei seni paranasali e della cavità nasale. Nell'aggiornamento sono state considerate evidenze provenienti da 42 nuove revisioni sistematiche, migliorate le informazioni sull'istruzione e la consulenza del paziente, un nuovo algoritmo per chiarire le relazioni delle dichiarazioni, aumentate le opportunità di attesa vigile (senza antibiotico terapia) come terapia iniziale della rinosinusite batterica acuta (ABRS), e 3 nuove raccomandazioni per la gestione della rinosinusite cronica (CRS).

Il gruppo di aggiornamento ha formulato le seguenti **forti raccomandazioni** per i clinici:

- a) distinguere la presunta ABRS dalla rinosinusite acuta (ARS) causata da infezioni virali delle vie aeree superiori e da condizioni non infettive
- b) confermare una diagnosi clinica di CRS con una documentazione oggettiva dell'infiammazione nasosinusale, che può essere realizzata usando la rinoscopia anteriore, l'endoscopia nasale, o la TC.

Gli esperti hanno formulato le seguenti **raccomandazioni** per i clinici:

- a) attesa vigile (senza antibiotici) o prescrivere la terapia antibiotica iniziale per gli adulti con ABRS non complicata;
- c) prescrivere l'amoxicillina con o senza acido clavulanico come terapia di prima linea da 5 a 10 giorni (se si decide di trattare l'ABRS con un antibiotico);
- d) rivalutare il paziente per confermare l'ABRS, escludere altre cause di malattia e rilevare complicazioni se il paziente peggiora o non riesce a migliorare con il trattamento iniziale di 7 giorni dopo la diagnosi o peggiora durante la gestione iniziale;
- e) distinguere CRS e ARS ricorrenti da episodi isolati di ABRS e altre cause di sintomi nasosinusali;
- f) valutare il paziente con CRS o ARS ricorrenti per molteplici condizioni croniche che modificherebbero la gestione, come l'asma, la fibrosi cistica, uno stato immunocompromesso e la discinesia ciliare;
- g) confermare la presenza o l'assenza di polipi nasali in un paziente con CRS;
- h) raccomandare l'irrigazione nasale salina, i corticosteroidi intranasali topici, o entrambi per il sollievo dei sintomi della CRS.

Il gruppo di aggiornamento ha formulato le seguenti **opzioni** per i clinici:

- i) raccomandare analgesici, steroidi intranasali topici e/o irrigazioni nasali saline per il trattamento sintomatico della rinosinusite virale;
- j) raccomandare analgesici, steroidi intranasali topici e/o irrigazioni nasali saline per il trattamento sintomatico dell'ABRS;
- k) ottenere test per l'allergia e la funzione immunitaria nella valutazione di un paziente con CRS o ARS ricorrenti.

Il gruppo di aggiornamento consiglia le **raccomandazioni contro**:

- a) Imaging per i pazienti che soddisfano criteri diagnostici per l'ARS, a meno che non si sospetta una complicazione o una diagnosi alternativa,
- b) prescrivere la terapia antifungina topica o sistemica per i pazienti con la CRS.

Introduzione:

La sinusite colpisce circa 1 adulto su 8 negli Stati Uniti comportando circa 30 milioni di diagnosi all'anno^{3,4}. Il costo diretto di gestione delle sinusiti acute e croniche supera gli 11 miliardi di dollari^{4,5}, comportando anche una minore produttività, una prestazione lavorativa ridotta e una qualità della vita compromessa⁶⁻⁸. Con la prescrizione di un antibiotico da 1 a 5 volte all'anno la sinusite rappresenta la quinta causa più comune di prescrizione antibiotica⁵. La rinosinusite può essere classificata in base alla durata come rinosinusite acuta (ARS) se di durata inferiore a 4 settimane o come rinosinusite cronica (CRS) se di durata superiore a 12 settimane, con o senza esacerbazioni acute. L'ARS può essere classificata ulteriormente in base alla presunta etiologia, basata sui sintomi e sul decorso (Azione chiave 1), in rinosinusite batterica acuta (ABRS) o rinosinusite virale (VRS). Distinguere una presunta infezione batterica da quella virale è importante perché l'antibioticoterapia è inappropriata per quest'ultima. Quando i pazienti hanno 4 o più episodi annuali di rinosinusite, senza sintomi persistenti tra gli episodi, la condizione è chiamata ARS ricorrente. Quasi tutte le autorità concordano che la CRS inizia dopo le 12 settimane ma le opinioni sulla durata della ARS variano, con alcune forme definite fino a 12 settimane come ARS.¹⁴ Gli autori delle presenti linee guida sono d'accordo con altri gruppi di riferimento^{15,16} che definiscono l'ARS fino a 4 settimane di durata ma riconoscono che questo limite è basato più su un consenso che su prove di ricerca. Inoltre, sono disponibili dati molto limitati sulla rinosinusite che dura 4 a 12 settimane, talvolta chiamata rinosinusite subacuta. Lo scopo di queste linee guida multidisciplinari è quello di identificare le opportunità di miglioramento della qualità nella gestione delle rinosinusiti nell'adulto e di creare espliciti ed attuabili raccomandazioni per implementare queste opportunità nella pratica clinica.

In particolare, gli obiettivi sono di migliorare l'accuratezza diagnostica per le rinosinusiti nell'adulto, promuovere l'uso giudizioso di terapia sistemica e topica, e promuovere l'uso appropriato di esami complementari per confermare la diagnosi e guidare la gestione, compresi la radiografia, l'endoscopia nasale, la tomografia computerizzata, i test per l'allergia e la funzione immunitaria. L'accento è stato posto anche sull'identificazione di più condizioni croniche che modifichino la gestione della rinosinusite, tra cui asma, fibrosi cistica, stato immunocompromessi e discinesia ciliare.

Le linee guida sono destinate a tutti i medici che devono diagnosticare e gestire gli adulti con rinosinusite e si applicano in ogni ambiente in cui un adulto con rinosinusite può essere identificato, monitorato o gestito. Queste linee guida, tuttavia, non si applicano ai pazienti di età inferiore ai 18 anni o per i pazienti di qualsiasi età con rinosinusite complicata.

Le linee guida non prenderanno in considerazione la gestione delle seguenti presentazioni cliniche, anche se la diagnosi differenziale con queste condizioni e la rinosinusite batterica saranno discussi: rinite allergica, rinite non allergica eosinofila, rinite vasomotoria, rinosinusite fungina invasiva, rinosinusite allergico-fungina, cefalea vascolare e le emicranie. Analogamente, le linee guida non prenderanno in considerazione la gestione della rinosinusite in pazienti con i seguenti fattori modificanti ma discuteranno l'importanza di valutare i pazienti con ARS ricorrenti o CRS per la loro presenza: la fibrosi cistica, sindrome delle ciglia immobili, discinesia ciliare, immunodeficienza, precedente storia di chirurgia del seno, e anomalie anatomiche (ad esempio, deviazione del setto nasale).

La gestione chirurgica della CRS non sarà discussa in queste linee-guida per insufficienza di prove (ad esempio, trials clinici randomizzati) e raccomandazioni basate sull'evidenza. Il 12% della popolazione degli Stati Uniti (quasi 1 su 8 adulti) ha riferito di aver ricevuto la diagnosi di rinosinusite nei precedenti 12 mesi in un sondaggio sanitario nazionale del 2012.⁴ La rinosinusite era stata diagnosticata più frequentemente della febbre da fieno (7%), della bronchite (4%), della malattia polmonare ostruttiva cronica (4%). La vasta categoria di rinosinusiti nel paragrafo precedente include ARS e CRS. La maggior parte delle ARS inizia quando un'infezione virale delle vie respiratorie superiori (URI) si estende ai seni paranasali e può essere seguita da un'infezione batterica. Ogni anno negli Stati Uniti si verificano circa 20 milioni di casi di presunte ARS batteriche (ABRS) 5 rappresentando quindi una delle più comuni condizioni incontrate dai medici. L'importanza dell'ABRS riguarda non soltanto la prevalenza, ma anche le potenziali complicanze, rare ma gravi, che includono meningite, ascesso cerebrale, cellulite orbitale e l'ascesso orbitale.^{17,18}

Nonostante le linee guida incoraggino l'uso giudizioso di antibiotici per l'ARS,^{16,19} sono prescritti in circa l'82% delle visite.²⁰ La ARS ha significative implicazioni economiche. Il costo del fallimento del trattamento antibiotico, comprese le prescrizioni supplementari, le visite ambulatoriali, i test e le procedure,²¹ contribuiscono ad una spesa sanitaria totale sostanziosa per l'ARS di più di \$ 3 miliardi di dollari all'anno negli Stati Uniti.⁵ La spesa media di un paziente con ARS ricorrenti comporta circa 1100 \$ all'anno.²² Anche la CRS ha significative implicazioni socioeconomiche. Un sondaggio nel 2007 ha rilevato che circa 8,3 miliardi di \$ è la spesa annuale per la CRS, in primo luogo per i farmaci.²⁵ La chirurgia per la CRS, che viene eseguita quasi 250.000 volte ogni anno negli Stati Uniti, ha in media un costo di \$ 7700 per paziente.

Metodi:

E' stata fatta una sintesi delle linee guida originali sulla sinusite nell'adulto (1) ed è stata inviata ad un gruppo di revisori esperti per valutare le dichiarazioni chiave e decidere se dovessero essere riviste, essere tenute come standard o rimosse. I revisori hanno concluso che le dichiarazioni originali delle linee guida sono rimaste valide ma con la necessità di essere aggiornate con piccole modifiche.

L'originale ricerca MEDLINE è stata aggiornata da dicembre 2006 a marzo 2014 e i termini chiave usati per ricercare la letteratura sono stati: sinusit* OR rhinosinusit*. Sono stati identificati 54 potenziali linee guida di pratica clinica, 166 revisioni sistematiche e 352 studi randomizzati controllati (RCT). Dopo aver valutato la qualità e la pertinenza dei risultati di ricerca iniziali, sono state mantenute 5 linee guida, 42 revisioni sistematiche e 70 RCT.

Il gruppo di aggiornamento delle linee guida — Guideline Update Group (GUG) — è stato composto da otorinolaringoiatri, otoiatri/neurotologi, infettivologi, allergologi e immunologi, infermieri professionali, medici di famiglia e rappresentanti dei consumatori.

La bozza delle linee guida finali ha subito un'ampia revisione esterna, compreso un periodo per un commento pubblico aperto. Tutti i commenti ricevuti sono stati compilati e recensiti dal direttore del panel e una versione modificata della Guida di riferimento è stata distribuita e approvata dal GUG.

Le linee guida sono destinate a produrre ottimi risultati per la salute dei pazienti, ridurre al minimo i danni e ridurre inadeguate variazioni nelle cure cliniche. Le linee guida non sono mai destinate a sostituire il giudizio professionale. I medici dovrebbero sempre agire e decidere secondo il bisogno e la necessità del singolo paziente a prescindere dalle raccomandazioni delle linee guida. Le linee guida rappresentano il miglior giudizio di un team di medici esperti e metodologi che affrontano l'evidenza scientifica su un particolare argomento.³⁵

La forza delle raccomandazioni, in riferimento all'Oxford Centre for Evidence-based Medicine³⁵ si distingue come segue:

- Raccomandazione forte

Una raccomandazione forte significa che il beneficio dell'approccio consigliato supera chiaramente i danni (o che i danni, tra cui costi monetari, superano chiaramente i benefici nel caso di una raccomandazione fortemente negativa) e che la qualità delle evidenze è eccellente (livello A o B). In alcune circostanze chiaramente identificate, forti raccomandazioni possono essere fatte se basate su meno evidenze quando una prova di alta qualità è impossibile da ottenere e i benefici attesi sono fortemente superiori ai danni. I clinici dovrebbero seguire una forte raccomandazione a meno che non sia presente una chiara e convincente spiegazione razionale per l'approccio alternativo.

- Raccomandazione

Una raccomandazione significa che i benefici superano i danni (o che i danni superano i benefici nel caso di una raccomandazione negativa), ma la qualità delle evidenze non è altrettanto forte (livello B o C). In alcune circostanze chiaramente identificate, le raccomandazioni possono essere basate su evidenze minori quando una prova di alta qualità è impossibile da ottenere e i benefici attesi sono superiori ai danni. I clinici dovrebbero generalmente seguire una raccomandazione ma dovrebbero rimanere vigili per nuove informazioni e attenti alle preferenze del paziente.

- Opzione

Un'opzione significa che le prove esistenti sono di qualità sospetta (livello D), ma anche che studi ben fatti (livello A, B o C) mostrano vantaggi poco chiari. I clinici dovrebbero decidere in modo flessibile e tener conto del parere dei pazienti.

Topics	Azione	Forza
Diagnosi differenziale	Distinguere una presunta ABRS da una ARS causata da virus delle vie aeree superiori e da condizioni non infettive. Diagnosticare l'ABRS quando (a) i sintomi o segni di ARS (secrezione nasale purulenta accompagnata da ostruzione nasale, dolore alla pressione facciale/ pienezza, o entrambi) persistono senza evidenza di miglioramento per almeno 10 giorni dopo la comparsa dei sintomi delle vie respiratorie superiori, o (b) sintomi o segni di ARS che peggiorano entro 10 giorni dopo un'iniziale miglioramento (doppio peggioramento).	Forte raccomandazione
Imaging e ARS	Non richiedere immagini radiografiche per i pazienti che soddisfare i criteri diagnostici per l'ARS, a meno che non si sospetti una complicazione o un'altra diagnosi.	Raccomandazione (contro l'imaging)
Sollievo sintomatico della VRS	I medici possono raccomandare analgesici, steroidi topici intranasale, e / o irrigazione nasale salina per il sollievo sintomatico della VRS	Opzione
Sollievo sintomatico dell'ABRS	I medici possono raccomandare analgesici, steroidi topici intranasale, e / o irrigazione nasale salina per il sollievo sintomatico di ABRS	Opzione
Gestione iniziale dell'ABRS	I medici dovrebbero consigliare sia una vigile attesa (senza antibiotici) o prescrivere una terapia antibiotica iniziale per gli adulti con ABRS non complicata. La vigile attesa dovrebbe essere proposto solo quando c'è la certezza di follow-up, in modo tale che la terapia antibiotica venga iniziata se il paziente non migliora 7 giorni dopo la diagnosi di ABRS o se peggiora in qualsiasi momento.	Raccomandazione segue pagina 32

Topics	Azione	Forza
Antibiotico di scelta per l'ABRS	Se si decide per il trattamento antibiotico dell'ABRS, il clinico dovrebbe prescrivere amoxicillina con o senza clavulanato come prima scelta da 5 a 10 giorni.	Raccomandazione
Fallimento terapeutico per l'ABRS	Se il paziente peggiora o non riesce a migliorare con il trattamento iniziale dopo 7 giorni dalla diagnosi o peggiora durante la fase iniziale del trattamento, il medico deve rivalutare il paziente per confermare l'ABRS, escludere altre cause di malattia, e rilevare le complicanze. Se l'ABRS è confermata nel paziente inizialmente gestito con l'osservazione, il clinico dovrebbe iniziare la terapia antibiotica. Se il paziente è stato inizialmente gestito con un antibiotico, il clinico dovrebbe cambiare l'antibiotico.	Raccomandazione
Diagnosi di CRS o ARS ricorrente	I medici dovrebbero distinguere la CRS e l'ARS ricorrente dagli episodi isolati di ABRS e altre cause di sintomi naso-sinusali.	Raccomandazione
Conferma oggettiva della diagnosi di CRS	Il medico dovrebbe confermare una diagnosi clinica di CRS con una documentazione oggettiva di infiammazione naso-sinusale, che può essere realizzata utilizzando la rinoscopia anteriore, l'endoscopia nasale, o la TC	Forte Raccomandazione
Fattori modificanti	I medici dovrebbero valutare il paziente con CRS o ARS ricorrenti per malattie croniche multiple che abbiano modificato la gestione, come ad esempio asma, fibrosi cistica, stato immunocompromesso, e discinesia ciliare	Raccomandazione
Test allergici e immunologici	I test allergici e immunologici possono essere consigliati per valutare un paziente con CRS o ARS ricorrenti	Opzione
CRS con polipi	Confermare o escludere la presenza di polipi nasali in un paziente con CRS	Raccomandazione
Terapia topica intranasale per CRS	Raccomandare lavaggi con soluzione fisiologica, corticosteroidi topici intranasali o entrambi per il miglioramento dei sintomi della CRS	Raccomandazione
Terapia antifungina per CRS	Non prescrivere terapia topica o sistemica antifungina per i pazienti con CRS	Raccomandazione (contro la terapia)

Tab. 1: livelli di raccomandazione per i topics analizzati nelle linee guida. Abbreviazioni: ABRS, rinosinusite acuta batterica; ARS, rinosinusite acuta; CRS, rinosinusite cronica; VRS, rinosinusite virale.

DICHIARAZIONE 1. DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA RINOSINUSITE ACUTA. *I medici dovrebbero distinguere una presunta rinosinusite batterica acuta (ABRS) da una rinosinusite acuta causata da infezioni virali delle vie respiratorie superiori e dalle condizioni non infettive.*

Si deve diagnosticare un'ABRS in presenza di sintomi o segni di rinosinusite acuta (a) (secrezione nasale purulenta accompagnata da ostruzione nasale, dolore facciale alla pressione-pienezza, o entrambi) che persistono senza evidenza di miglioramento per almeno 10 giorni dopo la comparsa dei sintomi delle vie respiratorie superiori, o (b) sintomi o segni di rinosinusite acuta che peggiorano entro 10 giorni dopo un miglioramento iniziale (doppio peggioramento). Questa dichiarazione enfatizza l'importanza di distinguere un'ABRS da una ARS.

Rispetto alle linee guida del 2007 è stato cambiato il criterio diagnostico che oltre la persistenza di segni e sintomi oltre i 10 giorni include anche l'assenza di miglioramento in 10 giorni. Nella tab. 2 sono riportate le 3 definizioni di ARS, VRS e ABRS. La distinzione tra VRS e ABRS è basata sul pattern di malattia e la durata poiché la secrezione nasale purulenta come solo criterio non può distinguere un'infezione virale dalla batterica. I tre sintomi cardinali per l'ABRS sono considerati la rinorrea purulenta (posteriore e anteriore)⁵⁴⁻⁵⁷, il dolore facciale o ai denti^{53,55,58}, l'ostruzione nasale correlata con le misure oggettive (tipo la rinomanometria)⁵⁹. L'emicrania, la cefalea muscolo-tensiva e l'ascesso dentario possono mimare il dolore da rinosinusite ma l'assenza di secrezione nasale purulenta ne esclude la diagnosi. Segni e sintomi addizionale di ABRS sono la febbre, la tosse, l'astenia, l'iposmia, l'anosmia, il dolore mascellare e la fullness auricolare⁶⁰. La valutazione diagnostica iniziale per l'ARS dovrebbe includere: la misurazione dei segni vitali (temperatura, pulsazioni, pressione sanguigna, frequenza respiratoria) e un esame fisico della testa e del collo. Particolare attenzione deve essere prestata alla presenza o assenza di quanto segue: voce alterata (nasale), gonfiore, arrossamento della pelle a causa della congestione dei capillari (eritema) o edema localizzato sopra l'osso o l'area periorbitaria coinvolta, drenaggio purulento nel naso o retrofaringeo e segni di coinvolgimento extra-sinusale (cellulite orbitaria o del viso, protrusione orbitale, anomalie dei movimenti dell'occhio, rigidità del collo). Tuttavia, tra questi segni, l'unico ad avere valore diagnostico è la secrezione purulenta nelle cavità nasale o retrofaringea come discusso sopra. L'esame colturale delle secrezioni dalla cavità nasale o nel rinofaringe non differenzia l'ABRS dal VRS, perché le colture nasali correlano male con le colture del seno mascellare ottenute da aspirazione diretta.⁶² Una coltura di secrezioni dal meato medio guidato dall'endoscopia ha una migliore correlazione ma il suo ruolo nella gestione ordinaria dell'ABRS non complicata non è stato stabilito.⁶³

Circa lo 0.5-2% delle VRS si complicano con un'infezione batterica.⁶⁴

Nei prime 3-4 giorni di malattia la VRS è indistinguibile da un'ABRS ad inizio precoce. Allo stesso tempo, 5 - 10 giorni di sintomi persistenti sono coerenti con la VRS o possono rappresentare le fasi iniziali di ABRS. I sintomi di VRS possono persistere per più di 10 giorni, ma diminuiscono gradualmente in gravità. Pertanto, la GUG ha deciso di cambiare la dichiarazione da "Il medico deve diagnosticare l'ABRS quando (a) sintomi o segni di rinosinusite acuta sono presenti 10 giorni o più oltre l'insorgenza dei sintomi respiratori superiori" a "Un medico dovrebbe diagnosticare l'ABRS quando (a) sintomi o segni di rinosinusite acuta persistono senza evidenza di miglioramento per almeno 10 giorni oltre l'insorgenza dei sintomi respiratori superiori".

La febbre è presente in alcuni pazienti con VRS nei primi giorni di malattia ma non ha valore predittivo sulle infezioni batteriche come criterio diagnostico isolato. La febbre ha una sensibilità e specificità di solo il 50% per l'ABRS,^{52,53} e una revisione sistematica ha concluso che mancano prove in merito alla capacità di febbre e dolore facciale / dentale per distinguere l'ABRS dalla VRS⁶⁸. Per questo motivo, non la febbre non è stata inclusa come segno / sintomo cardinale nella diagnosi di ABRS. Nella tab. 3 sono riportate le principali informazioni da fornire al paziente per la diagnosi di sinusite acuta.

Termine	Definizione
Rinosinusite acuta (ARS)	Presenza fino a 4 settimane di secrezione nasale purulenta (anteriore, posteriore, o entrambe) accompagnata da ostruzione nasale, dolore alla pressione-pienezza del viso, o entrambi: la secrezione nasale purulenta è opaca o colorata, in contrasto con le secrezioni chiare che in genere accompagnano l'infezione delle vie respiratorie superiori virali e possono essere riportate dal paziente o osservate nell'esame obiettivo. L'ostruzione nasale può essere segnalata dal paziente come ostruzione nasale, congestione, blocco, o può essere diagnosticata mediante esame obiettivo. Dolore-pressione-pienezza al viso possono coinvolgere il volto anteriore, la regione periorbitale o manifestarsi con mal di testa localizzata o diffuso
Rinosinusite virale (VRS)	La rinosinusite acuta che è causata o è presumibilmente causata da infezione virale dovrebbe essere diagnosticata dal medico quando sono presenti sintomi o segni di rinosinusite acuta da meno di 10 giorni e i sintomi non stanno peggiorando
Rinosinusite acuta batterica (ABRS)	La rinosinusite acuta che è causata o è presumibilmente causata da infezione batterica. Il medico deve diagnosticare l'ABRS quando: - sintomi o segni di rinosinusite acuta non riescono a migliorare entro 10 giorni o più oltre all'insorgenza dei sintomi respiratori superiori, o - sintomi o segni di rinosinusite acuta peggiorano entro 10 giorni dopo un miglioramento iniziale (doppio peggioramento)

Tab. 2: definizioni di rinosinusite acuta

Domanda	Risposta
Che cosa sono i seni paranasali?	I seni paranasali sono spazi vuoti nelle ossa intorno al naso che si collegano al naso attraverso dei piccoli canali stretti. I seni rimangono sani quando i canali sono aperti, poichè permettono all'aria di entrare dal naso nei seni e al muco prodotto nei seni di drenare nel naso.
Che cos'è la sinusite?	La sinusite, chiamata anche rinosinusite, colpisce circa 1 adulto su 8 ogni anno e generalmente si verifica quando virus o batteri infettano i seni (spesso durante un raffreddore) e cominciano a moltiplicarsi. Parte della reazione del corpo verso l'infezione provoca il rigonfiamento del rivestimento del seno bloccando i canali che fanno scaricare i seni. Ciò provoca muco e pus che riempiono le cavità del naso e del seno.
Come posso capire se ho una sinusite acuta?	Si ha una sinusite acuta quando è presente da 4 settimane secrezione dal naso di aspetto opaco o colorato (non chiaro) più uno o entrambi dei seguenti segni: (a) naso ostruito, congestionato o bloccato o (b) dolore, pressione o pienezza in faccia, testa o intorno agli occhi.
Come posso capire se la mia sinusite è causata da virus o batteri?	La sinusite acuta virale è probabile se i sintomi sono presenti da meno di 10 giorni senza peggioramento. La sinusite batterica acuta è probabile quando non si migliora affatto entro 10 giorni dall'inizio della malattia o quando si peggiora entro 10 giorni dopo un iniziale miglioramento.
Perché è importante sapere se la mia sinusite è causata da batteri?	Perché la sinusite viene trattata in modo diverso in base alla causa: la sinusite virale acuta non migliora con gli antibiotici mentre alcuni pazienti con sinusite batterica acuta possono migliorare più velocemente con un antibiotico.

Tab. 3: informazioni per il paziente sulla diagnosi di sinusite acuta

DICHIARAZIONE 1B. IMAGING E RINOSINUSITE ACUTA: *I medici non dovrebbero prescrivere radiografie per i pazienti che presentano i criteri diagnostici per la rinosinusite acuta, a meno che non si sospetti una complicazione o una diagnosi alternativa.*

Le indagini radiologiche non sono necessarie per la diagnosi di pazienti che presentano i criteri diagnostici riportati nella tab.

2. Quando sono possibili una complicazione di ABRS o una diagnosi alternativa, possono essere ottenuti studi di imaging.³³

Le complicanze dell'ABRS includono un coinvolgimento del tessuto orbitario, intracranico o del tessuto molle. Le diagnosi alternative includono malignità e altre cause non infettive del dolore del viso. Le modalità di imaging per i seni paranasali comprendono la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM). L'imaging può anche essere ottenuto quando il paziente ha fattori di modifica o comorbidità che predispongono a complicazioni, tra cui il diabete, lo stato immunitario compromesso o una storia di trauma facciale o chirurgia. L'imaging TC dei seni è appropriato quando si sospetta una complicazione dell'ABRS in base a gravi mal di testa, gonfiore facciale, paralisi del nervo cranico o spostamento in avanti o rigonfiamento dell'occhio (proptosi); i risultati della TC correlati con l'ABRS includono l'opacizzazione, il livello idroaereo e addensamenti moderato-severi della mucosa. Le complicanze delle ABRS sono valutate meglio con la TC o RM con gadolinio per identificare l'estensione o il coinvolgimento extra-sinusale.^{33,75-77} Le sospette complicazioni sono l'unica indicazione per l'imaging RM dei seni paranasali nell'ambito dell'ABRS. Le limitazioni dell'immagine TC includono un aumento dei costi e l'esposizione a radiazioni. La dose di radiazione è correlata alla tecnica e, se la tecnica appropriata non viene utilizzata, può essere inviata oltre 10 volte il dosaggio rispetto alla radiografia normale. Con un'accurata scelta dei fattori tecnici, tuttavia, il dosaggio TC può essere abbassato a 2 volte la dose di radiografia a pellicola normale. Altre limitazioni della TC includono la mancanza di specificità per l'infezione batterica, una relativa mancanza di correlazione tra localizzazione dei sintomi e malattie del seno sulla TC, e l'alta frequenza di risultati anormali accidentali nelle persone asintomatiche.^{74,78-80}

Un'alternativa all'immagine tradizionale TC è la TC-cone beam, che offre vantaggi di maggiore precisione e possibili riduzioni della radiazione. L'indicazione per l'imaging TC cone beam ambulatoriale sono le stesse e non devono essere utilizzati per la diagnosi o la gestione dell'ABRS non complicata.

DICHIARAZIONE 2. SOLLIEVO SINTOMATICO DELLA RINOSINUSITE VIRALE (VRS): *I medici possono raccomandare analgesici, steroidi intranasali topici, e / o irrigazioni con soluzione salina nasale per il sollievo sintomatico della VRS.*

Lo scopo di questa affermazione è quello di incoraggiare le considerazioni terapeutiche che possono migliorare la qualità della vita nella rinosinusite virale (VRS) ed evitare la prescrizione di antibiotici per la malattia virale. La VRS è una malattia autolimitata caratterizzata da tosse, starnuti, rinorrea, mal di gola e congestione nasale.⁶⁷ L'incidenza della VRS acuta è elevata, stimata da 2 a 5 volte all'anno nell'adulto medio.

Al contrario, si ritiene che l'infezione batterica secondaria complica soltanto lo 0,5% al 2,0% di queste forme.¹⁹ Mentre la presentazione clinica di forma virale vs batterica può essere molto simile, l'accento clinico sulla durata, malattia e la gravità dei sintomi possono contribuire a fare la differenza tra infezione virale e batterica (tab.2). I sintomi nella VRS acuta tipicamente raggiungono il picco entro 3 giorni poi gradualmente decadono e si risolvono entro 10 - 14 giorni. La secrezione nasale purulenta da sola non indica un'infezione batterica; la secrezione nasale è un segno di infiammazione e non è specifica per l'infezione. La colorazione della secrezione nasale è legata alla presenza di neutrofili e non di batteri.^{49,81-83} Il normale trasporto del muco richiede una azione ciliare robusta. La VRS promuove una vigorosa risposta infiammatoria, provocando danno epiteliale, edema e produzione di muco eccessivo, che altera ulteriormente la funzione ciliare normale.⁸⁴ La gestione del VRS è principalmente diretta verso il sollievo dei sintomi. Gli antibiotici non sono raccomandati per il trattamento del VRS poiché gli antibiotici sono inefficaci per la malattia virale e non forniscono sollievo diretto dei sintomi.⁸⁵ Pertanto, la terapia palliativa con analgesici, agenti antinfiammatori, soluzioni nasali saline, decongestionanti, antistaminici, mucolitici, sedativi della tosse, corticosteroidi topici o orali possono essere utilizzati da soli o in combinazioni diverse per il sollievo dei sintomi.¹⁶ Analgesici o farmaci antipiretici (acetaminofene, ibuprofene, o altri agenti anti-infiammatori non steroidei) sono consigliati per dolore o febbre. La soluzione nasale salina può essere palliativa e a basso rischio di reazioni avverse.¹⁵ La revisione Cochrane⁸⁶ ha riportato minori miglioramenti nei sintomi nasali con l'uso di soluzione salina nasale in entrambe le concentrazioni isotonica e ipertonica. I decongestionanti orali possono fornire sollievo sintomatico e dovrebbero essere considerati escludendo qualsiasi controindicazione medica, come l'ipertensione o l'ansia. L'uso di decongestionanti topici è probabile che sia palliativo, ma la durata continua dell'utilizzo non deve superare i 3 ai 5 giorni, come raccomandato dai produttori, per evitare la congestione rebound e la rinite medicamentosa. L'esperienza clinica suggerisce che gli antistaminici orali possono fornire sollievo sintomatico per l'eccesso di secrezioni e starnuti, anche se non ci sono studi clinici che supportano l'uso di antistaminici nella VRS acuta. Il Guaifenesin (un espettorante) e il dextrometorfanone (un sedativo della tosse) sono spesso usati per il sollievo sintomatico dei sintomi della VRS, ma mancano le prove dell'efficacia clinica e le decisioni riguardanti il loro utilizzo sono largamente correlati alla preferenza del paziente e del fornitore. Gli steroidi intranasali attuali possono avere un ruolo nella gestione della VRS, anche se non dispongono dell'approvazione FDA per questo scopo. Un review sistematica⁸⁸ ha rilevato che gli stero *I medici possono raccomandare analgesici, steroidi topici intranasale, e / o irrigazione nasale salina per il sollievo sintomatico di ABRS* idi nasali topici alleviano il dolore al viso e la congestione nasale nei pazienti con rinite e sinusite acuta, anche se molti pazienti avevano probabilmente una malattia virale. La forza dell'effetto, però, era piccola: il 66% dei pazienti migliorava con il placebo a 14-21 giorni, con un aumento del 73% in caso di terapia steroidea. Eventuali eventi avversi, però, erano rari, quindi la scelta o meno se il modesto beneficio clinico della terapia giustifica il costo, è una decisione che dovrebbe essere fondata in gran parte sulla preferenza del paziente.

DICHIARAZIONE 3. SOLLIEVO SINTOMATICO DELL'ABRS. *I medici possono raccomandare analgesici, steroidi topici intranasale, e / o irrigazione nasale salina per il sollievo sintomatico dell'ABRS.*

Lo scopo di questa affermazione è quello di sensibilizzare all' utilizzo, per fornire un sollievo sintomatico dell'ABRS, di analgesici, irrigazione salina, steroidi nasali topici, scoraggiare l'uso di interventi discutibili o di non dimostrata efficacia (antistaminici, steroidi sistemici) e fornire informazioni sulle terapie comunemente usate (decongestionanti, Guaifenesin) con effetti sconosciuti sui sintomi dell'ABRS. I trattamenti aggiuntivi per la rinosinusite che possono migliorare i sintomi includono analgesici, decongestionanti (α -adrenergici), corticosteroidi, irrigazione salina e mucolitici. Nessuno di questi prodotti è stato specificatamente approvato dalla FDA per l'uso nella rinosinusite acuta (a partire da marzo 2014), e solo alcuni hanno dati da studi clinici controllati che supportano il loro utilizzo. Il sollievo dal dolore è un obiettivo importante nella gestione dell'ABRS.^{52,53} Il dolore al viso è un sintomo cardine per la diagnosi di ABRS (tab. 2) e può coinvolgere il volto anteriore, la regione periorbitale o manifestarsi con mal di testa diffuso o localizzato. Gli analgesici, tipo i farmaci antinfiammatori non steroidei o acetaminofene, sono sufficienti per alleviare il dolore al viso associato all'ABRS. Gli steroidi nasali topici sono stati utilizzati da soli o in combinazione con gli antibiotici orali per il sollievo sintomatico dell'ABRS. I farmaci prescritti studiati includono il mometasone,⁸⁹⁻⁹¹ il fluticasone,⁹² la flunisolide,⁹³ e il budesonide.⁹⁴ Il triamcinolone acetone non è stato studiato esplicitamente per l'ABRS. Dolor e colleghi⁹² hanno avuto un tasso di successo del trattamento per ABRS a 3 settimane aumentato dal 74% al 93% quando si aggiungono spruzzi nasali di fluticasone a cefuroxime orale, ma tutti i pazienti studiati avevano una storia di CRS o ARS ricorrenti. Viceversa, Williamson e colleghi⁹⁴ hanno studiato pazienti con ARS non ricorrente e non hanno trovato alcun vantaggio usando l'amoxicillina da sola o con budesonide topico, rispetto al placebo. Questo studio, tuttavia, può aver incluso molti pazienti con VRS, perché la maggior parte dei pazienti ha avuto sintomi per meno di 10 giorni (media di 7 giorni) e non soddisferebbe i nostri criteri diagnostici per l'ABRS (tab. 2). Una revisione di Cochrane⁹⁶ di steroidi sistemici per l'ABRS non ha trovato alcun vantaggio sul placebo quando gli steroidi orali sono stati utilizzati come monoterapia.

L'irrigazione salina nasale, da sola o in combinazione con altri trattamenti, può migliorare la qualità della vita, diminuire i sintomi e diminuire l'uso di farmaci per la ABRS nei pazienti con frequenti sinusiti. L'irrigazione ipertonica (3% -5%) ha mostrato un vantaggio modesto per la ARS in 2 studi clinici.^{97,98} Rispetto alla salina isotonica, la soluzione salina ipertonica può avere un effetto antinfiammatorio superiore e una migliore capacità di ridurre il muco e transitoriamente migliorare la clearance muco-ciliare.⁹⁹⁻¹⁰¹ Uno studio randomizzato controllato su pazienti con raffreddore comune e ARS, tuttavia, non ha rilevato differenze nei risultati per salina ipertonica, salina normale. Non ci sono review sistematiche che valutano l'uso dell' irrigazione nasale salina in ABRS negli adulti. I decongestionanti topici e sistemici (simptomimetici) sono stati utilizzati per trattare la congestione nasale associata al raffreddore comune per molti anni.¹⁰³⁻¹⁰⁷ Non ci sono RCT che hanno studiato specificatamente l'efficacia

dei decongestionanti per l'ABRS, ma 2 piccoli studi hanno dimostrato che lo spray alla xilometazolina nasale riduce la congestione del seno e della mucosa nasale^{65,108} ed è superiore a una singola dose somministrata per via orale di pseudoefedrina. Un altro piccolo studio non randomizzato ha mostrato risultati migliori quando lo spray xilometazolina era aggiunto agli antibiotici per ABRS. I decongestionanti topici dovrebbero non essere utilizzati per più di 3 a 5 giorni consecutivi con successiva sospensione a causa della loro propensione a causare la congestione rebound e la rinite medicamentosa.⁸⁷ Gli antistaminici non hanno alcun ruolo nel sollievo sintomatico dell'ABRS nei pazienti non atopici.^{47,59,109} Nessun studio supporta il loro utilizzo in un corso di infezione, e gli antistaminici possono peggiorare la congestione seccando la mucosa nasale. Al contrario, uno studio randomizzato controllato in pazienti allergici con ABRS ha mostrato ridotti starnuti e congestione nasale con la loratadina vs placebo quando usata in aggiunta agli antibiotici e corticosteroidi orale.¹¹⁰ La terapia antistaminica può dunque essere considerata per i pazienti con ABRS i cui sintomi supportano una componente allergica significativa. A questo proposito, gli antagonisti H1 di seconda generazione, causano una minima sedazione e effetti collaterali anticolinergici rispetto agli antiH1 di prima generazione.¹¹¹ La guaifenesina è un espettorante usato per le secrezioni bronchiali ma non c'è alcuna prova circa l'effetto sul sollievo sintomatico dell'ABRS.

DICHIARAZIONE 4. GESTIONE INIZIALE DELL'ABRS. *I medici dovrebbero consigliare sia una vigile attesa (senza antibiotici) o prescrivere una terapia antibiotica iniziale per gli adulti con ABRS non complicata.*

La vigile attesa dovrebbe essere proposto solo quando c'è la certezza di follow-up, in modo tale che la terapia antibiotica venga iniziata se il paziente non migliora 7 giorni dopo la diagnosi di ABRS o se peggiora in qualsiasi momento.

Indipendentemente da quale strategia iniziale venga usato, i medici devono fornire ai pazienti chiare informazioni sulle opzioni di gestione (tab. 4).

Domanda	Risposta
Quanto tempo ci vorrà prima di sentirmi meglio?	La maggior parte dei pazienti con ABRS si sente meglio in 7 giorni, e dopo 15 giorni, circa il 90% è guarito o migliorato.
C'è qualcosa che posso fare per un sollievo sintomatico?	Ci sono diversi modi per alleviare i sintomi della sinusite che dovrebbero essere discussi con il medico decidendo quali sono i migliori per voi: 1. Acetaminofene o ibuprofene possono alleviare il dolore e la febbre. 2. Le irrigazioni nasali saline possono alleviare i sintomi e rimuovere il muco 3. Gli spray con steroidi nasali possono ridurre i sintomi dopo 15 giorni di utilizzo, ma il beneficio è piccolo e gli effetti collaterali includono mal di testa, prurito e sanguinamento nasale. I decongestionanti possono aiutare a respirare più facilmente e possono essere presi come spray nasale (per non più di 3 giorni di fila per evitare il peggioramento della congestione) o per bocca.
C'è qualcosa che non dovrei fare?	I farmaci antistaminici e gli steroidi per via orale non devono essere usati in maniera abituale perché presentano effetti collaterali e non alleviano i sintomi.
Se ho l'ABRS, devo prendere un antibiotico?	No, sia l'attesa vigilanza che la terapia antibiotica sono comprovati modi per trattare ABRS. La maggior parte delle persone migliorano naturalmente, e gli antibiotici migliorano leggermente i sintomi.
C'è qualche effetto collaterale usando l'antibiotico?	Gli antibiotici hanno effetti collaterali tra cui eruzione cutanea, disturbi allo stomaco, nausea, vomito, reazioni allergiche e causano antibioticoresistenza.
Cos'è la "attesa vigile" per l'ABRS?	L'attesa vigile significa ritardare il trattamento antibiotico di ABRS fino a 7 giorni dalla diagnosi e vedere se si migliora da soli.
Come viene fatta l'attesa vigile?	Il medico può darvi una prescrizione antibiotica, ma si dovrebbe prendere l'antibiotico solo se non si ottiene un miglioramento dopo 7 giorni o se si peggiora in qualsiasi momento. Se utilizzate l'antibiotico, comunicatelo al medico.
Se uso un antibiotico, per quanti giorni dovrei prenderlo?	Gli antibiotici vengono generalmente somministrati per 10 giorni per trattare la ABRS, ma terapie più brevi possono essere ugualmente efficaci. Chiedere al medico un ciclo di antibiotici da 5 a 7 giorni poiché gli effetti collaterali sono meno frequenti.

Tab. 4: informazioni per il paziente sulla trattamento dell'ABRS

DICHIARAZIONE 5. ANTIBIOTICO DI SCELTA PER L'ABRS. *Se si decide per il trattamento antibiotico dell'ABRS, il clinico dovrebbe prescrivere amoxicillina con o senza clavulanato come prima scelta da 5 a 10 giorni.*

Lo scopo di questa affermazione è promuovere la prescrizione di antibiotici con efficacia e sicurezza noti per la ABRS e ridurre la prescrizione di antibiotici con effetti potenzialmente inferiori. La logica per la terapia antibiotica dell'ABRS è di eradicare l'infezione batterica dai seni, accelerare la risoluzione dei sintomi e migliorare la qualità della vita. La terapia antibiotica dovrebbe essere efficace, conveniente e provocare effetti collaterali minimi. Decine di RCT hanno valutato l'efficacia clinica comparativa degli antibiotici per l'ABRS negli adulti,¹¹² con molti trial finanziati da società farmaceutiche o condotti da autori associati ad industrie farmaceutiche.⁴⁸ La giustificazione per l'amoxicillina come terapia di prima linea per la maggior parte dei pazienti con ABRS si riferisce alla sua sicurezza, efficacia, basso costo e stretto spettro microbiologico.^{5,11,112,120-122} La considerazione per la prescrizione di amoxicillina-clavulanato per adulti con ABRS è data a coloro che presentano un rischio elevato di essere infetti da un organismo resistente all'amoxicillina. I fattori che indirizzano i medici a considerare la prescrizione di amoxicillina-clavulanato invece di amoxicillina sono elencati nella tab. 5.^{123,124} L'uso di amoxicillina ad alto dosaggio con clavulanato (2 g oralmente due volte al giorno o 90 mg / kg / oralmente due volte al giorno) è raccomandato¹⁵ per adulti con ABRS che hanno un rischio elevato di essere infetti da un organismo resistente all'amoxicillina. Per i pazienti allergici alla penicillina, sia doxiciclina che fluorochinolone (levofloxacina o moxifloxacina) sono suggeriti come agente alternativo. Tuttavia, i fluorochinoloni non sono raccomandati per la terapia di prima scelta dell'ABRS in pazienti senza allergia alla penicillina perché i risultati sono paragonabili all'amoxicillina-clavulanato e gli eventi avversi sono più alti in alcuni studi.¹²⁶ L'FDA raccomanda i produttori di fluorochinoloni di segnalare bene l'effetto collaterale grave della neuropatia periferica con tendinite e rischio di rottura del tendine. Questo grave danno nervoso potenzialmente causato dai fluorochinoloni può verificarsi presto dopo l'assunzione di questi farmaci e può essere permanente. Il rischio di neuropatia periferica avviene solo con i fluorochinoloni che vengono presi per via orale o per iniezione. I farmaci fluorochinoloni approvati includono la levofloxacina, la ciprofloxacina, la moxifloxacina, la norfloxacina, illoxacin e gemifloxacina. Le formulazioni topiche dei fluoroquinoloni, applicate alle orecchie o agli occhi, non sono noti per essere associate a questo rischio. Se un paziente sviluppa sintomi di neuropatia periferica, il fluorochinolone deve essere interrotto e l'antibiotico sostituito con un non fluorochinolone, a meno che il beneficio del trattamento continuato con un fluorochinolone non superi il rischio. La neuropatia periferica è un disturbo nervoso che si verifica nelle braccia o nelle gambe. I sintomi includono dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento, debolezza o cambiamento di sensazione a tocco leggero, dolore o temperatura, o il senso della posizione del corpo. Può accadere in qualsiasi momento durante il trattamento con i fluorochinoloni e può durare mesi dopo anni dopo che il farmaco è fermato o permanente. I pazienti che utilizzano fluorochinoloni che sviluppano sintomi di neuropatia periferica dovrebbero immediatamente informare i loro professionisti del settore sanitario. La terapia combinata con clindamicina e una cefalosporina orale di terza generazione (cefixime o cefpodoxime) è raccomandata negli adulti con una storia di ipersensibilità di tipo I alla penicillina. I macrolidi e trimetoprim-sulfametossazolo non sono raccomandati per la terapia iniziale dell'ABRS.

Le specie batteriche più comuni isolate nelle sinusiti sono *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*,^{5,132} Questi ultimi sono più comuni nei bambini. Una revisione con studio sul secreto nasale eseguito negli adulti con ABRS indica che la *S. pneumoniae* è isolato in circa il 20% al 43%, l'*H. influenzae* nel 22% al 35%, la *M. catarrhalis* nel 2-10% e lo *Staphylococcus aureus* nel 10%.^{66,133-136}

Fattore	Commento
Rischio di antibiotico-resistenza	<ul style="list-style-type: none"> -uso di antibiotici nel mese passato -stretto contatto con individui trattati, operatori sanitari, o ambiente di assistenza sanitaria -fallimento di precedente terapia antibiotica -infezione nonostante la profilassi -stretto contatto con un bambino in un asilo nido -fumatore o fumatore in famiglia -elevata prevalenza di batteri resistenti
Presenza di infezione da moderata a severa	<ul style="list-style-type: none"> -sintomi da moderati a gravi di ABRS -sintomi persistenti di ABRS -sinusite frontale o sfenoidale -storia di ABRS ricorrenti
Presenza di comorbidità o rischi	<ul style="list-style-type: none"> -patologie associate, compreso il diabete e patologie cardiache, epatiche o renali croniche -paziente immunocompromesso -età maggiore di 65 anni

Tab. 5: fattori che possono suggerire al medico di prescrivere l'amoxicillina-acido clavulanico al posto dell'amoxicillina da sola per il trattamento dell'ABRS

DICHIARAZIONE 6. FALLIMENTO TERAPEUTICO PER L'ABRS. *Se il paziente peggiora o non riesce a migliorare con il trattamento iniziale dopo 7 giorni dalla diagnosi o peggiora durante la fase iniziale del trattamento, il medico deve rivalutare il paziente per confermare l'ABRS, escludere altre cause di malattia, e rilevare le complicazioni.* Se l'ABRS è confermata nel paziente inizialmente gestito con l'osservazione, il clinico dovrebbe iniziare la terapia antibiotica. Se il paziente è stato inizialmente gestito con un antibiotico, il clinico dovrebbe cambiare l'antibiotico.

Lo scopo di questa affermazione è quello di sottolineare che i segni e i sintomi dell'ABRS dovrebbero generalmente migliorare entro 7 giorni dalla diagnosi, ma se non migliorano, o se peggiorano in qualsiasi momento, il medico dovrebbe riesaminare il paziente.

Il fallimento iniziale del trattamento dell'ABRS si verifica quando il paziente peggiora o non migliora con la gestione iniziale entro 7 giorni dalla diagnosi. Valutare i pazienti che falliscono il trattamento iniziale è importante per riaffermare la diagnosi (Tab.2), individuare le complicazioni, escludere altre cause della malattia e cambiare trattamento, se necessario. Il peggioramento è definito come progressione della presentazione di segni o sintomi di ABRS o come insorgenza di nuovi segni o sintomi. La mancanza di miglioramento è la mancanza di riduzione di segni o sintomi di ABRS 7 giorni dopo la diagnosi.

Un miglioramento a 7 giorni non può essere applicato ai pazienti con gravi malattie, sinusite complicata, deficit immunitario, chirurgia sinusale precedente, o malattia batterica coesistente; il medico dovrebbe anche considerare l'età del paziente, la salute generale, lo stato cardiopolmonare e le comorbidità. Gli studi di imaging non sono indicati per l'ABRS, ma possono essere appropriati se il paziente non risponde alla terapia. I pazienti con una diagnosi riconfermata di ABRS che falliscono il trattamento, specialmente quelli con un peggioramento della malattia, dovrebbe essere esaminati per complicazioni che includono la diffusione orbitale/intracranica delle infezioni. Risultati suggestivi nell'esame obiettivo comprendono la proptosi, i cambiamenti visivi, i dolori, i movimenti extraoculari anormali, i cambiamenti nello stato mentale, l'edema o l'eritema periorbitale. La sinusite frontale acuta provoca tipicamente una grave mal di testa localizzato dalla fronte sulle orbite, con fastidio prodotto dalla pressione sul pavimento del seno frontale. La sinusite sfenoidale provoca un dolore acuto nella parte posteriore della testa, con irradiazione alle regioni frontali e retro-orbitali. Pochissimi studi hanno indagato la microbiologia di insuccesso nel trattamento in ABRS.

DICHIARAZIONE 7A. DIAGNOSI DI CRS O ARS. I medici dovrebbero distinguere la CRS e l'ARS ricorrente dagli episodi isolati di ABRS e altre cause di sintomi naso-sinusal.

Nella tab.6 sono riportati i criteri per la definizione di CRS e ARS basati su presentazione clinica, impatto della malattia, valutazione diagnostica. La diagnosi differenziale della CRS va fatta con la rinite allergica, la rinite non allergica, la rinite vasomotoria, la rinite non allergica eosinofila, la deviazione settale e altre cause non nasali di dolore facciale (emicrania, nevralgia del trigemino).^{45,161,162} La CRS è principalmente una malattia infiammatoria con occasionali esacerbazioni (ABRS) associate con l'infezione. In un certo senso la CRS è assimilabile alla bronchite cronica.

L'ARS deve essere distinta dall'ABRS isolata perché con un maggiore carico di malattia, approccio diagnostico e terapeutico. L'entità dei sintomi dell'ARS ricorrente è simile a alla CRS, ma l'utilizzo di antibiotici è più elevato.¹⁶³ Né la terapia antibiotica cronica¹⁶⁵ né il corticosteroide nasale¹⁶⁶ hanno dimostrato vantaggi nella riduzione degli episodi di ARS. La valutazione immuno-allergologica può essere considerata per rilevare la coesistenza di una rinite allergica o una sottostante carenza immunologica. La chirurgia del seno può essere considerata in pazienti con ARS ricorrenti.¹⁶⁷

Termine	Definizione
Rinosinusite cronica (CRS)	<p>Presenza da 12 settimane o più a lungo di due o più dei seguenti segni e sintomi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • secrezione mucopurulenta (anteriore, posteriore o entrambi), (51%-83%) • ostruzione nasale (congestione), (81%-95%) • dolore facciale-pressione-pienezza, (70%-85%) • diminuzione del senso dell'olfatto. (61%-69%) <p>E l'infiammazione documentata da una o più delle seguenti situazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • muco purulento (non chiaro) o edema nel meato medio o regione etmoidale anteriore, • polipi in cavità nasale o meato medio, e / o • radiografie che mostrano infiammazione dei seni paranasali.
Presenza di infezione da moderata a severa	<ul style="list-style-type: none"> -sintomi da moderati a gravi di ABRS -sintomi persistenti di ABRS -sinusite frontale o sfenoidale -storia di ABRS ricorrenti

Tab. 6. definizione di rinosinusite cronica (CRS) e rinosinusite acuta ricorrente (ARS)

DICHIARAZIONE 7B. CONFERMA OGGETTIVA DELLA DIAGNOSI DI CRS. *Il medico dovrebbe confermare una diagnosi clinica di CRS con una documentazione oggettiva di infiammazione naso-sinusale, che può essere realizzata utilizzando rinoscopia anteriore, endoscopia nasale, o TC.*

La conferma obiettiva dell'infiammazione sinonasale può essere effettuata tramite visualizzazione diretta o tramite scansione TC. La rinoscopia anteriore ha il minimo costo e rischio procedurale, ma è meno sensibile dell'endoscopia e aumenta la probabilità di errata diagnosi. L'endoscopia nasale e la scansione di TC sono entrambe molto più accurate, ma la scansione TC include il piccolo rischio associato di radiazioni mentre l'endoscopia nasale include un costo aggiuntivo.

L'endoscopia nasale può essere eseguita con un endoscopio flessibile o rigido, in genere dopo un decongestionante e anestetico topico applicati sulla mucosa nasale. Le aree visualizzate durante l'endoscopia includono la cavità nasale, il turbinato inferiore, il meato inferiore, il processo uncinato, lo hiatus semilunaris, l'ostio mascellare, la bulla etmoidale anteriore, il recesso nasofrontale, il recesso sfenoetmoidale, l'ostio sfenoidale e il rinofaringe. I risultati nell'endoscopia nasale che supportano una diagnosi di CRS includono muco purulento o edema nel meato medio o nella regione etmoidale, o polipi nella cavità nasale o nel meato medio.^{13,61,155} Altri rilievi che possono suggerire una malattia più complicata comprendono neoplasie, masse di tessuti molli, corpi estranei, necrosi tissutale e risultati coerenti con malattia autoimmune o granulomatosa.

Una diagnosi può anche essere confermata dalla scansione TC o da risonanza magnetica (RM). La scansione TC può aiutare a quantificare l'entità dell'infiammazione in base all'opacizzazione dei seni paranasali¹⁶⁹ e migliorare l'accuratezza diagnostica.^{163,170} Anomalie mucose, ostruzione dell'ostio del seno, varianti anatomiche e poliposi nasosinusalari sono meglio visualizzate con la TC. L'aspetto della mucosa, però, è non specifico, lo spessore mucoso dovrebbe essere interpretato nel contesto dell'esame clinico, endoscopia nasale, o entrambi.¹⁷² Un ruolo importante della TC nella CRS con o senza polipi è di escludere infezioni aggressive o neoplasie che potrebbero mimare una CRS o ARS. L'erosione ossea, l'estensione extra-sinusale della malattia e l'invasione locale suggeriscono la neoplasia. Se si riscontrano tali risultati, la RM dovrebbe essere effettuata per differenziare i tumori e valutare la diffusione al di fuori della cavità nasale.⁷⁶ La TC dei seni paranasali deve considerare proiezioni assiali e coronali per visualizzare adeguatamente il complesso osteo-meatale.

DICHIARAZIONE 8. FATTORI MODIFICANTI. *I medici dovrebbero valutare il paziente con CRS o ARS ricorrenti per malattie croniche multiple che abbiano modificato la gestione, come ad esempio asma, fibrosi cistica, stato immunocompromesso e discinesia ciliare.*

Il gruppo di sviluppo delle linee guida riconosce che tranne l'asma, queste condizioni sono rare e non raccomandano un approccio "shotgun" esteso a tutti i pazienti. Piuttosto, i test devono essere individualizzati e basati sulla storia del paziente e sull'esame obiettivo. L'associazione tra rinosinusite e asma è confermata dall'alta prevalenza di CRS e ARS ricorrente negli asmatici^{181,182} ed è più evidente quando l'asma è grave.^{176,183} La gravità dell'asma ha una correlazione diretta con la gravità della malattia radiologica del seno,¹⁸³ e l'84% -100% dei pazienti con asma grave hanno anomalie alla TC. Inoltre, quando la CRS è trattata (farmacologicamente o chirurgicamente), i sintomi dell'asma migliorano e la necessità di assumere farmaci connessi per l'asma diminuisce.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶

L'associazione tra fibrosi cistica (CF) e CRS è da tempo riconosciuta, con CRS riportati dal 30 al 67% dei pazienti con CF in tutte le fasce d'età.¹⁸⁸⁻¹⁹¹ Dato che CRS o ARS ricorrenti, soprattutto se associati con polipi nasali, può essere la prima manifestazione dei pazienti con CF, in presenza di polipi nasali prima dell'età di 18 anni o rinosinusite refrattaria deve essere consigliato lo screening per la CF.

Sono stati documentati diversi stati immunodeficienti in pazienti con CRS o rinosinusite acuta ricorrente,²⁰³⁻²⁰⁵ supportando il ruolo dei test immunologici nella valutazione dei pazienti con malattia refrattaria o ricorrente.²⁰³ Le immunodeficienze più comuni identificate includono la diminuzione della IgA sierica e IgG e anomalie nella risposta funzionale IgG a polivaccini disaccaride.²⁰³⁻²⁰⁶

La discinesia ciliare è presente in una piccola percentuale di pazienti con CRS.²⁰⁷⁻²¹⁰ Anche nei pazienti senza anomalia genetica sottostante, il normale tempo di transito mucociliare (MTT) da 10 a 14 minuti è prolungato significativamente quando la CRS è presente.²⁰⁹

Il rapporto tra la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e la rinosinusite non è chiaro, anche se esiste un aumento della letteratura che suggerisce un collegamento diretto o indiretto. Tuttavia, mancano prove di alto livello, per sostenere questa relazione. Un meccanismo con il quale il GERD può causare sintomi nasosinusalari è attraverso un riflesso nasale-esofageo.²²²⁻²²⁶ Vaezi e colleghi²²⁷ hanno scoperto che gli inibitori della pompa protonica riducono notevolmente i sintomi di scarico retronasale nei pazienti con rinite rispetto al placebo. Anche se non ci sono studi controllati con placebo che mostrano un vantaggio diretto del trattamento GERD sulla rinosinusite, queste 2 condizioni spesso coesistono e condividono sintomi simili.

DICHIARAZIONE 9. TEST ALLERGICI E IMMUNOLOGICI. *I test allergici e immunologici possono essere consigliati per valutare un paziente con CRS o ARS ricorrenti.*

La prevalenza della rinite allergica (AR) va dal 40% all'84% negli adulti con CRS²²⁸⁻²³⁰ e dal 25% al 31% nei giovani adulti con sinusite mascellare acuta.^{231,232} Circa il doppio dei pazienti con rinite allergica, rispetto ai soggetti normali, hanno scansioni TC anomale.²³³ La pansinusite, come verificato dalla TC dei seni paranasali è associata con allergia nel 78% dei pazienti e con l'asma nel 71%.^{234,235}

In uno studio su 200 pazienti con CRS, più della metà aveva la rinite allergica, considerata la causa più importante della sinusite.²³⁸ Una revisione sistematica di Wilson e dei colleghi²⁴¹ rivela che il test allergico è un'opzione per i pazienti con CRS o ARS ricorrenti. I test cutanei sono il metodo preferito per rilevare la sensibilità mediata da IgE.

La sensibilità dell'immunoassay rispetto ai test cutanei, varia dal 50% al 90%, con una media del 70-75% per la maggior parte degli studi.²⁴² Se il test allergico è positivo e appare clinicamente rilevante, la gestione può comprendere misure di controllo comportamentale, terapia farmacologica o immunoterapia, terapia immunomodulante. Ci sono, tuttavia, dati limitati per supportare l'evitamento degli allergeni e l'immunoterapia per migliorare CRS o ARS ricorrenti,^{19,47}.

DICHIARAZIONE 10. CRS CON POLIPI. Confermare o escludere la presenza di polipi nasali in un paziente con CRS.

L'esatta prevalenza dei polipi nasali nella rinosinusite è sconosciuta ma circa il 4% dei pazienti con CRS ha contemporaneamente i polipi.²⁴⁷ Un'associazione tra asma, polipi nasali e la sensibilità dell'aspirina è stata riconosciuta molti anni fa,^{248,249} ma, al contrario, i polipi nasali non sembrano essere correlati alla rinite allergica.²⁵⁰⁻²⁵² L'identificazione dei polipi nasali richiede un attento esame obiettivo. I grandi polipi, che ostruiscono la cavità nasale, sono facilmente visibili in rinoscopia anteriore. Piccoli polipi nasali nel meato medio o nella cavità nasale posteriore, tuttavia, possono essere rilevati solo per via nasale endoscopica.²⁵³ L'esame TC definisce l'entità dei polipi nasali, lo stato delle strutture ossee (come la lamina papyracea), e l'integrità dell'orbita e del cranio. I polipi nasali monolaterali possono essere un segno di CRS ma sono meno comuni dei polipi bilaterali e dovrebbero essere escluse altre condizioni che possono imitare la CRS, come il papilloma invertito, il polipo antrocoanale o il fungus ball. I corticosteroidi nasali topici sono indicati per il trattamento a lungo termine della poliposi nasale nell'ambito del CRS.²⁵⁶⁻²⁵⁸ Se non viene visualizzata nessuna risposta dopo 3 mesi, è ragionevole provare un breve ciclo di corticosteroidi orali.^{254,259-261}

DICHIARAZIONE 11. TERAPIA TOPICA INTRANASALE PER LA CRS. Raccomandare lavaggi con soluzione fisiologica, corticosteroidi topici intranasali o entrambi per il miglioramento dei sintomi della CRS.

Gli effetti benefici della soluzione salina nel miglioramento dei sintomi e della qualità della vita comprendono il miglioramento della clearance della mucosa, l'attività ciliare rafforzata, l'interruzione e la rimozione di antigeni, biofilm e mediatori infiammatori, e la protezione diretta della mucosa nasosinusale. L'irrigazione nasale salina è stata raccomandata dai medici sia come terapia aggiuntiva per i sintomi nasali cronici sia nel periodo postoperatorio per la rimozione di coaguli nasali e croste, nonché a promuovere la guarigione della mucosa. I medici non devono confondere la soluzione salina con l'irrigazione, poiché l'irrigazione è più efficace nell'eliminazione delle secrezioni e per migliorare la qualità della vita.^{265,266} L'irrigazione può essere eseguita con soluzione nasale isotonica o ipertonica.²⁶⁵ I costi dell'irrigazione nasale variano, ma generalmente sono bassi.

L'infiammazione è considerata la base patologica per il CRS e quindi i corticosteroidi sono ampiamente raccomandati.²⁶⁸ L'efficacia della terapia con steroidi topici per la riduzione dei sintomi della CRS è supportata da revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati dagli autori di Cochrane²⁷⁰ e altri^{256-258,271} che mostrano vantaggi con un'eccellente sicurezza e minimi eventi avversi. In alcune recensioni, tuttavia, le analisi di sottogruppi mostrano vantaggi degli steroidi topici per la CRS con polipi ma assente o sconosciuta efficacia per la CRS senza polipi associati.^{256,258} Le classi di steroidi topici includono steroidi intranasali di prima generazione come beclometasone dipropionato, triamcinolone acetone, flunisolide e budesonide e preparazioni più recenti, quali il fluticasone propionato, il mometasone furoato, la ciclesonide e il fluticasone furoato. Gli steroidi nasali topici sono più efficaci quando correttamente somministrati. Poiché i pazienti non possono avere familiarità con l'utilizzo del farmaco, si consiglia di descrivere o dimostrare come somministrare correttamente lo steroide nasale. Gli eventi avversi degli steroidi nasali topici sono generalmente minori (epistassi, mal di testa e prurito nasale), ma quando gli steroidi sono utilizzati per il controllo a lungo termine del CRS, sorgono ulteriori preoccupazioni per quanto riguarda l'assorbimento sistemico e gli effetti oculari. L'uso a lungo termine, tuttavia, non ha dimostrato di influenzare i livelli sistemici del cortisolo²⁷³ o aumentare i rischi oculari.²⁷⁴ La GUG ha convenuto, basandosi su un consenso esperto, che gli steroidi nasali devono essere utilizzati per almeno 8 - 12 settimane per permettere il sollievo sintomatico e per valutare il beneficio al paziente. La GUG ha ritenuto che nessuna dichiarazione può essere fatta per una durata specifica del trattamento e che le decisioni devono essere individualizzate in base al grado di sollievo del sintomo, la preferenza del paziente e l'esperienza clinica. Nella tab.7 sono riportati i consigli per il corretto utilizzo dei corticosteroidi topici intranasali.

Tab. 7 istruzioni per il corretto utilizzo dei corticosteroidi nasali (adattata da Scadding and colleagues.²⁷²)

1. Agitare bene il flacone.
2. Guardare in basso piegando il collo e guardare verso il pavimento.
3. Mettere l'ugello appena dentro il naso con la mano destra per la narice sinistra e la mano sinistra per la narice destra.
4. Orientare verso la parete esterna e spruzzare una o due volte come indicato; non puntare verso il setto nasale (nel mezzo del naso) per evitare l'irritazione ed il sanguinamento.
5. Cambiare la mano e ripetere per l'altro lato.
6. Non annusare forte.

DICHIARAZIONE 12. TERAPIA ANTIFUNGINA PER CRS. *Non prescrivere terapia topica o sistemica antifungina per i pazienti con CRS.*

Ogni revisione sistematica che era limitata ai RCT ^{255,258,275} ha concluso che non esiste alcun effetto benefico della terapia antimicotica orale e topica nella CRS. Gli effetti negativi di queste terapie sono stati documentati, inclusi elevati test di funzionalità epatica per gli antifungini orali, irritazione nasale, peggioramento della qualità della vita, ridotta la funzione ciliare a concentrazioni crescenti, e costo estremamente elevato per gli antifungini topici. ^{275,283,284}

Conclusioni

Queste linee guida basate sulle evidenze scientifiche possono aiutare i clinici a decidere quali strategie diagnostiche e terapeutiche utilizzare; possono affiancare i giudizi professionali, pur senza stabilire protocolli standard per i vari tipi di pazienti. Si tratta di indicazioni provvisorie e non assolute che, in considerazione dell'evoluzione tecnologica e della variabilità individuale di risposta al trattamento, sono soggette ad analisi di revisione continua e ad implementazione multidisciplinare.

Bibliografia:

- 1 Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(3)(suppl):S1-S31.
- 2 Institute of Medicine, Committee on Standards for Developing Trustworthy Guidelines. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* Washington, DC: National Academies Press; 2011.
- 3 Lethbridge-Cejku M, Rose D, Vickerie J. Summary health statistics for US adults: National Health Interview Survey, 2004. *Vital Health Stat.* 2006;10:19-22.
- 4 Blackwell DL, Lucas JW, Clarke TC. Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2012. *Vital Health Stat.* 2014;10:1-171.
- 5 Sinus and Allergy Health Partnership (SAHP). Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(suppl):1-45.
- 6 Rudmik L, Smith TL, Schlosser RJ, et al. Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2014;124:2007-2012.
- 7 Stankiewicz J, Tami T, Truitt T, et al. Impact of chronic rhinosinusitis on work productivity through one-year follow-up after balloon dilation of the ethmoid infundibulum. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1:38-45.
- 8 Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113:104-109.
- 9 Kaszuba SM, Stewart MG. Medical management and diagnosis of chronic rhinosinusitis: a survey of treatment patterns by United States otolaryngologists. *Am J Rhinol.* 2006;20:186-190.
- 10 Winstead W. Rhinosinusitis. *Primary Care.* 2003;30:137-154.
- 11 Snow V, Mottur-Pilson C, Hickner JM, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med.* 2001;134:495-497.
- 12 Bhattacharyya N. Chronic rhinosinusitis: is the nose really involved? *Am J Rhinol.* 2001;15:169-173.
- 13 Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(6)(suppl):S1-S62.
- 14 Scadding GK, Durham SR, Mirakian R. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2007;38:260-275.
- 15 Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54:e72-e112.
- 16 Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7:2.
- 17 Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, et al. Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. *Laryngoscope.* 1991;101:234-239.
- 18 Hytönen M, Atula T, Pitkäranta A. Complications of acute sinusitis in children. *Acta Otolaryngol.* 2000;543:154-157.
- 19 Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* 2012;50:1-298.
- 20 Smith SS, Evans CT, Tan BK, et al. National burden of antibiotic use for adult rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1230-1232.
- 21 Wu JH, Howard DH, McGowan JE, et al. Patterns of health care resource utilization after macrolide treatment failure: results from a large, population-based cohort with acute sinusitis, acute bronchitis, and community-acquired pneumonia. *Clin Ther.* 2004;26:2153-2162.
- 22 Bhattacharyya N, Grebner J, Martinson NG. Recurrent acute rhinosinusitis: epidemiology and health care cost burden. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146:307-312.
- 23 Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Oto Rhinol Laryngol.* 2004;193:3-5.
- 24 Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:408-414.
- 25 Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. *Ann Oto Rhinol Laryngol.* 2011;120:423-427.
- 26 Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, et al. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144:440-445.
- 27 Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009;118:185-189.
- 28 Soler ZM, Wittenberg E, Schlosser RJ, et al. Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.*

- 2011;121:2672-2678.
29. Chester AC, Sindwani R, Smith TL, et al. Systematic review of change in bodily pain after sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139:759-765.
 30. Chester AC, Sindwani R, Smith TL, et al. Fatigue improvement following endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2008;118:730-739.
 31. Rudmik L, Mace J, Soler ZM, et al. Long-term utility outcomes in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2014;124:19-23.
 32. Rosenfeld RM, Shiffman RN, Robertson P, et al. Clinical Practice Guideline Development Manual, Third Edition: a quality-driven approach for translating evidence into action. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(1)(suppl):S1-S55.
 33. Setzen G, Ferguson BJ, Han JK, et al. Clinical consensus statement: appropriate use of computed tomography for paranasal sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147:808-816.
 34. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC Med Inform Decis.* 2005;5:23.
 35. AAP SCQIM (American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management). Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics.* 2004;114:874-877.
 36. Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice: cost-effectiveness analysis. Will it be accepted? *JAMA.* 1992;268:132-136.
 37. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA.* 2002;287:612-617.
 38. Detsky AS. Sources of bias for authors of clinical practice guidelines. *Can Med Assoc J.* 2006;175:1033, 1035.
 39. Colla CH, Morden NE, Sequist TD, Schpero WL, Rosenthal MB. Choosing wisely: prevalence and correlates of low-value health care services in the United States [published online November 6, 2014]. *J Gen Intern Med.*
 40. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:514-517.
 41. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:278-282.
 42. Seppala H, Klaukka T, Lehtonen R, et al. Outpatient use of erythromycin: link to increased erythromycin resistance in group A streptococci. *Clin Infect Dis.* 1995;21:1378-1385.
 43. Steinke D, Davey P. Association between antibiotic resistance and community prescribing: a critical review of bias and confounding in published studies. *Clin Infect Dis.* 2001;33(suppl 3):S193-S205.
 44. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a crossnational database study. *Lancet.* 2005;365:579-587.
 45. Schreiber CP, Hutchinson S, Webster CJ, et al. Prevalence of migraine in patients with a history of self-reported or physician-diagnosed "sinus" headache. *Arch Intern Med.* 2004;164:1769-1772.
 46. Kari E, DelGaudio JM. Treatment of sinus headache as migraine: the diagnostic utility of triptans. *Laryngoscope.* 2008;118:2235-2239.
 47. 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-S47.
 48. 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; 2005.
 49. LaCroix JS, Ricchetti A, Lew D. Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol.* 2002;122:192-196.
 50. van den Broek MF, Gudden C, Kluijffhout WP, et al. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150:533-537.
 51. Axelsson A, Runze U. Symptoms and signs of acute maxillary sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Rel Spec.* 1976;38:298-308.
 52. Axelsson A, Runze U. Comparison of subjective and radiological findings during the course of acute maxillary sinusitis. *Ann Oto Rhinol Laryngol.* 1983;92:75-77.
 53. Williams J, Simel DL, Roberts L, et al. Clinical evaluation for sinusitis: making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med.* 1992;117:705-710.
 54. Berg O, Carenfelt C, Rystedt G, et al. Occurrence of asymptomatic sinusitis in common cold and other acute ENT-infections. *Rhinology.* 1986;24:223-225.
 55. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol.* 1988;105:343-349.
 56. 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;28:183-188.
 57. Lindbaek M, Hjortdahl P. The clinical diagnosis of acute purulent sinusitis in general practice—a review. *Br J Gen Pract.* 2002;52:491-495.
 58. Mudgil SP, Wise SW, Hopper KD, et al. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic findings. *Ann Allerg Asthma Im.* 2002;88:223-226.
 59. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology Suppl.* 2012;23:1-298.
 60. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117:S1-S7.
 61. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy.* 2005;60:583-601.
 62. 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.
 63. 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.
 64. Gwaltney MJ. Acute community acquired sinusitis. *Clin Infect Dis.* 1996;23:1209-1223.
 65. Stringer SP, Mancuso AA, Avino AJ. Effect of a topical vasoconstrictor on computed tomography of paranasal sinus disease. *Laryngoscope.* 1993;103:6-9.
 66. Gwaltney MJ, Scheld WM, Sande MA, et al. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *Clin Immunol.* 1992;90:457-462.
 67. Gwaltney MJ, Hendley JO, Simon G. Rhinovirus infection in an industrial population, II: characteristics of illness and antibody response. *JAMA.* 1967;202:494-500.
 68. Hauer AJ, Luiten EL, van Erp NF, et al. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using fever and facial/dental

69. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013;132:e262-e280.
70. Cornelius RS, Martin J, Wippold FJ, et al. ACR appropriateness criteria sinonasal disease. *JACR*. 2013;10:241-246.
71. Balk EM, Zucker DR, Engels EA, et al. Strategies for diagnosing and treating suspected acute bacterial sinusitis: a cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med*. 2001;16:701-711.
72. 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.
73. Lau J, Zucker D, Engels EA, et al. Diagnosis and Treatment of Acute Bacterial Rhinosinusitis. Evidence Report/Technology Assessment No. 9 (Prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-08-0019). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 1999.
74. Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med*. 1994;330:25-30.
75. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope*. 2002;112:224-229.
76. Mafee MF, Tran BH, Chapa AR. Imaging of rhinosinusitis and its complications: plain film, CT, and MRI. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;30:165-186.
77. Hoxworth JM, Glastonbury CM. Orbital and intracranial complications of acute sinusitis. *Neuroimag Clin North Am*. 2010;20:511-526.
78. Bhattacharyya T, Piccirillo J, Wippold FJ. Relationship between patient-based descriptions of sinusitis and paranasal sinus computed tomographic findings. *Arch Otolaryngol*. 1997;123:1189-1192.
79. Havas TE, Motbey JA, Gullane PJ. Prevalence of incidental abnormalities on computed tomographic scans of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol*. 1988;114:856-859.
80. 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.
81. Hays GC, Mullard JE. Can nasal bacterial flora be predicted from clinical findings? *Pediatrics*. 1972;49:596-599.
82. Winther B. Effects on the nasal mucosa of upper respiratory viruses (common cold). *Dan Med Bull*. 1994;41:193-204.
83. Winther B, Brofeldt S, Grønberg H, et al. Study of bacteria in the nasal cavity and nasopharynx during naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol*. 1984;98:315-320.
84. Lund VJ. Therapeutic targets in rhinosinusitis: infection or inflammation? *Medscape J Med*. 2008;10:105.
85. Aroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD000247 1
86. Kassel JC, King D, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD006821.
87. Mortuaire G, de Gabory L, François M, et al. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2013;130:137-144.
88. Hayward G, Heneghan C, Perera R, et al. Intranasal corticosteroids in management of acute sinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2012;10:241-249.
89. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, et al. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78:598-601.
90. 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 Clin Immunol*. 2000;106:630-637.
91. 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.
92. 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;286:3097-3105.
93. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *Clin Immunol*. 2003;92:812-823.
94. Williamson IG, Rumsby K, Benge S, et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:2487-2496.
95. Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD005149.
96. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD008115.
97. Inanli S, Oztürk 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;112:320-325.
98. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, et al. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract*. 2002;51:1049-1055.
99. Keojampa BK, Nguyen MH, Ryan MW. Effects of buffered saline solution on nasal mucociliary clearance and nasal airway patency. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:679-682.
100. Talbott GA, Lynn AM, Levy FH, et al. Respiratory arrest precipitated by codeine in a child with chronic renal failure. *Clin Pediatr*. 1997;36:171-173.
101. Wabnitz DAM, Wormald P-J. A blinded, randomized, controlled study on the effect of buffered 0.9% and 3% sodium chloride intranasal sprays on ciliary beat frequency. *Laryngoscope*. 2005;115:803-805.
102. Adam P, Stiffman M, Blake RL. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med*. 1998;7:39-43.
103. Eccles R, Jawad MSM, Jawad SSM, 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.
104. Jawad SS, Eccles R. Effect of pseudoephedrine on nasal airflow in patients with nasal congestion associated with common cold. *Rhinology*. 1998;36:73-76.
105. Latte J, Taverner D, Slobodian P, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of pseudoephedrine in coryza. *Clin Exp Pharmacol*. 2004;31:429-432.

106. 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 Fam Med*. 2000;9:979-985.
107. 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*. 1999;24:47-51.
108. Caenan M, Hamels K, Deron P, et al. Comparison of decongestive capacity of xylometazoline and pseudoephedrine with rhinomanometry and MRI. *Rhinology*. 2005;43:205-209.
109. Zeiger RS. Prospects for ancillary treatment of sinusitis in the 1990s. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:478-495.
110. 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;52:650-655.
111. Welch MJ, Meltzer EO, Simons FER. H1-antihistamines and the central nervous system. *Clin Allergy Immunol*. 2002;17:337-388.
112. Ahovuo-Saoranta A, Rautakorpi UM, Borisenko OV, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD000243.
113. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD006089.
114. Young J, De Sutter A, Merenstein D, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2008;371:908-914.
115. Falagas ME, Giannopoulou KP, Vardakas KZ, et al. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2008;8:543-552.
116. Broeder TP, Grooteman KV, Overdijk SB, et al. Inconclusive evidence that age predicts a prolonged or chronic course of acute rhinosinusitis in adults: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:365-370.
117. Frerichs KA, Nigten G, Romeijn K. Inconclusive evidence for allergic rhinitis to predict a prolonged or chronic course of acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:22-27.
118. 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;47:2770-2774.
119. Luterma 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;82:576-580, 582.
120. de Bock GH, Dekker FW, Stolk J, et al. Antimicrobial treatment in acute maxillary sinusitis: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:881-890.
121. Lau J, Zucker D, Engels EA, et al. Diagnosis and Treatment of Acute Bacterial Rhinosinusitis. Evidence Report/Technology Assessment No. 9 (Prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-08-0019). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 1999.
122. Low DE, Desrosiers M, McSherry J. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *CMAJ*. 1997;156(suppl 6):1-14.
123. Brook I, Foote PA, Hausfeld JN. Frequency of recovery of pathogens causing acute maxillary sinusitis in adults before and after introduction of vaccination of children with the 7-valent pneumococcal vaccine. *J Med Microbiol*. 2006;55:943-946.
124. Jenkins SG, Farrell DJ, Patel M, et al. Trends in anti-bacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA, 2000-2003: PROTEKT US years 1-3. *J Infect*. 2005;51:355-363.
125. Brook I, Gober AE. Resistance to antimicrobials used for therapy of otitis media and sinusitis: effect of previous antimicrobial therapy and smoking. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108:645-647.
126. Karageorgopoulos DE, Giannopoulou KP, Grammatikos AP, et al. Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2008;178:845-854.
127. Harrison CJ, Woods C, Stout G, et al. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:511-519.
128. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, et al. 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;67:161-171.
129. Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP, Chew P, et al. Metaanalysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:691-703.
130. 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;50:210-220.
131. Ah-see K. Sinusitis (acute). *Clin Evidence*. 2006;15:1-11.
132. Slavin RG. Sinusitis: viral, bacterial, or fungal and what is the role of Staph? *Allergy Asthma Proc*. 2006;27:447-450.
133. Gwaltney JM, Sydnor A, Sande MA. Etiology and antimicrobial treatment of acute sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1981;90:68-71.
134. Berg O, Carenfelt C, Kronvall G. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. *Scand J Infect Dis*. 1988;20:511-516.
135. Brook I. Microbiology and management of sinusitis. *J Otolaryngol*. 1996;25:249-256.
136. Payne SC, Benninger MS. *Staphylococcus aureus* is a major pathogen in acute bacterial rhinosinusitis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:e121-e127.
137. Sahm DF, Brown NP, Draghi DC, et al. Tracking resistance among bacterial respiratory tract pathogens: summary of findings of the TRUST Surveillance Initiative, 2001-2005. *J Postgrad Med*. 2008;120(3)(suppl 1):8-15.
138. Critchley IA, Brown SD, Traczewski MM, et al. National and regional assessment of antimicrobial resistance among community-acquired respiratory tract pathogens identified in a 2005-2006 U.S. Faropenem surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:4382-4389.
139. Sahm DF, Jones ME, Hickey ML, et al. Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in Asia and Europe, 1997-1998. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45:457-466.
140. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29:9127-9131.
141. Brook I, Gober AE. Antimicrobial resistance in the nasopharyngeal flora of children with acute maxillary sinusitis and maxillary sinusitis recurring after amoxicillin therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:399-402.
142. Nava JM, Bella F, Garau J, et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clinical Infect Dis*. 1994;19:884-890.
143. Doone JL, Klespies SL, Sabella C. Risk factors for penicillin-resistant systemic pneumococcal infections in children. *Clin Pediatr*. 1997;36:187-191.

144. 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;108:645-647.
145. 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;338:1861-1868.
146. Jacobs MR, Bajaksouzian S. Evaluation of *Haemophilus influenzae* isolates with elevated MICs to amoxicillin/clavulanic acid. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1997;28:105-112.
147. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:229-246.
148. Dohar J, Cantón R, Cohen R, et al. Activity of telithromycin and comparators against bacterial pathogens isolated from 1,336 patients with clinically diagnosed acute sinusitis. *Ann Clin Microb Antimicrob.* 2004;3:15.
149. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:255-259.
150. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1-11.
151. Ambrose PG, Quintiliani R, Nightingdale CH. Continuous vs intermittent infusion of cefuroxime for the treatment of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract.* 1997;7:463-470.
152. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, et al. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2793-2797.
153. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, et al. Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1098-1104.
154. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:1073-1081.
155. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(3) (suppl):S1-S32.
156. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2006;116(7, pt 2)(suppl 110):1-22.
157. Hwang PH, Irwin SB, Griest SE, et al. Radiologic correlates of symptom-based diagnostic criteria for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128:489-496.
158. Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126:623-627.
159. Arango P, Kountakis SE. Significance of computed tomography pathology in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2001;111:1779-1782.
160. Palmer JN, Chiu AG. *Atlas of Endoscopic Sinus and Skull Base Surgery.* Philadelphia, PA: Saunders; 2013.
161. Bhattacharyya N. Symptom and disease severity differences between nasal septal deviation and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:173-177.
162. 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;80:908-916.
163. Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2005;19:175-179.
164. 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;19:462-470.
165. Kaper NM, Breukel L, Venekamp RP, et al. Absence of evidence for enhanced benefit of antibiotic therapy on recurrent acute rhinosinusitis episodes: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149:664-667.
166. Loon JWL, van Harn RP, Venekamp RP, et al. Limited evidence for effects of intranasal corticosteroids on symptom relief for recurrent acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149:668-673.
167. Leung R, Almassian S, Kern R, et al. Patient level decision making in recurrent acute rhinosinusitis: a cost-benefit threshold for surgery. *Laryngoscope.* 2013;123:11-16.
168. Wuister AM, Goto NA, Oostveen EJ, et al. Nasal endoscopy is recommended for diagnosing adults with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150:359-364.
169. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135(5)(suppl):S31-S80.
170. Bhattacharyya N, Fried MP. The accuracy of computed tomography in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2003;113:125-129.
171. Kenny TJ, Duncavage J, Bracikowski J, et al. Prospective analysis of sinus symptoms and correlation with paranasal computed tomography scan. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125:40-43.
172. Flinn J, Chapman ME, Wightman AJ, et al. A prospective analysis of incidental paranasal sinus abnormalities on CT head scans. *Clin Otolaryngol.* 1994;19:287-289.
173. East CA, Annis JA. Preoperative CT scanning for endoscopic sinus surgery: a rational approach. *Clin Otolaryngol.* 1992;17:60-66.
174. Melhem ER, Oliverio PJ, Benson ML, et al. Optimal CT evaluation for functional endoscopic sinus surgery. *Am J Neuroradiol.* 1996;17:181-188.
175. Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *Clin Immunol.* 2002;109:621-626.
176. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25:205-208.
177. Wang L, Freedman SD. Laboratory tests for the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Clin Pathol.* 2002;117(suppl):S109-S115.
178. Cooper MA, Pommering TL, Korányi K. Primary immunodeficiencies. *Am Fam Physician.* 2003;68:2001-2008.
179. Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer JH. Disorders of ciliary motility. *Am J Med Sci.* 2001;321:3-10.
180. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2010;120:631-634.
181. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012;67:91-98.
182. Matsuno O, Ono E, Takenaka R, et al. Asthma and sinusitis: association and implication. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147:52-58.
183. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:73-80.

184. Palmer JN, Conley DB, Dong RG, et al. Efficacy of endoscopic sinus surgery in the management of patients with asthma and chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 2001;15:49-53.
185. Ikeda K, Tanno N, Tamura G, et al. Endoscopic sinus surgery improves pulmonary function in patients with asthma associated with chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108:355-359.
186. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J*. 2006;28:68-74.
187. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, et al. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:788-794.
188. Gysin C, Althman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30:481-489.
189. Slavin RG. Resistant rhinosinusitis: what to do when usual measures fail. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24:303-306.
190. Babinski D, Trawinska-Bartrnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Pediatr Otorhinol*. 2008;72:619-624.
191. Marshak T, Rivlin Y, Bentur L, et al. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:519-524.
192. Benson V, Marano MA. Current Estimates from the National Health Interview Survey, 1995. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1998:1-428.
193. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat*. 1996;10(200):1-203.
194. Hytönen M, Patjas M, Vento SI, et al. Cystic fibrosis gene mutations deltaF508 and 394delTT in patients with chronic sinusitis in Finland. *Acta Otolaryngol*. 2001;121:945-947.
195. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009;64:535-540.
196. Bonestroo HJC, de Winter-de Groot KM, van der Ent CK, et al. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: do not neglect the upper airways. *J Cyst Fibros*. 2010;9:130-134.
197. Godoy JM, Godoy AN, Ribalta G, et al. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:673-676.
198. Berkhout MC, Rijntjes E, El Bouazzaoui LH, et al. Importance of bacteriology in upper airways of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12:525-529.
199. Khalid AN, Mace J, Smith TL. Outcomes of sinus surgery in adults with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141:358-363.
200. Virgin FW, Rowe SM, Wade MB, et al. Extensive surgical and comprehensive postoperative medical management for cystic fibrosis chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:70-75.
201. Liang J, Higgins TS, Ishman SL, et al. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:814-822.
202. Aanaes K, von Buchwald C, Hjulter T, et al. The effect of sinus surgery with intensive follow-up on pathogenic sinus bacteria in patients with cystic fibrosis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:e1-e4.
203. Chee L, Graham SM, Carothers DG, et al. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope*. 2001;111:233-235.
204. Tahkokallio O, Seppälä 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;110:675-681.
205. Cheng YK, Decker PA, O'Byrne MM, et al. Clinical and laboratory characteristics of 75 patients with specific polysaccharide antibody deficiency syndrome. *Ann Allerg Asthma Immunol*. 2006;97:306-311.
206. Carr TF, Koterba AP, Chandra R, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:241-244.
207. Armengot M, Juan G, Carda C, et al. Young's syndrome: a further cause of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 1996;34:35-37.
208. Braverman I, Wright ED, Wang CG, et al. Human nasal ciliary beat frequency in normal and chronic sinusitis subjects. *J Otolaryngol*. 1998;27:145-152.
209. Mahakit P, Pumhirun P. A preliminary study of nasal mucociliary clearance in smokers, sinusitis and allergic rhinitis patients. *Asian Pac J Allergy*. 1995;13:119-121.
210. Milgrim LM, Rubin JS, Small CB. Mucociliary clearance abnormalities in the HIV-infected patient: a precursor to acute sinusitis. *Laryngoscope*. 1995;105:1202-1208.
211. Dastidar P, Heinonen T, Numminen J, et al. Semi-automatic segmentation of computed tomographic images in volumetric estimation of nasal airway. *Eur Arch Otol Rhinol Laryngol*. 1999;256:192-198.
212. Calhoun K. Diagnosis and management of sinusitis in the allergic patient. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;107:850-854.
213. Bingham B, Shankar L, Hawke M. Pitfalls in computed tomography of the paranasal sinuses. *J Otolaryngol*. 1991;20:414-418.
214. Kaliner M. Treatment of sinusitis in the next millennium. *Allergy Asthma Proc*. 1998;19:181-184.
215. Druce HM. Diagnosis of sinusitis in adults: history, physical examination, nasal cytology, echo, and rhinoscope. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:436-441.
216. Nayak S, Kirtane MV, Ingle MV. Functional endoscopic sinus surgery—II (a preliminary study). *J Postgrad Med*. 1991;37:31-34.
217. Elahi M, Frenkiel S, Remy H, et al. Development of a standardized proforma for reporting computerized tomographic images of the paranasal sinuses. *J Otolaryngol*. 1996;25:113-120.
218. Goldstein JH, Phillips CD. Current indications and techniques in evaluating inflammatory disease and neoplasia of the sinonasal cavities. *Curr Prob Diagn Radiol*. 1998;27:41-71.
219. Ide C, Trigaux JP, Eloy P. Chronic sinusitis: the role of imaging. *Acta Otorhinolaryngol*. 1997;51:247-258.
220. Nussenbaum B, Marple BF, Schwade ND. Characteristics of bony erosion in allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124:150-154.
221. Zinreich SJ. Imaging for staging of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;193:19-23.
222. Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R. Pharyngeal acid reflux in patients with single and multiple otolaryngologic disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121:725-730.
223. Ozmen S, Yücel OT, Sinici I, et al. Nasal pepsin assay and pH monitoring in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2008;118:890-894.
224. DelGaudio JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115:946-957.
225. Loehrl TA, Samuels TL, Poetker DM, et al. The role of extraesophageal reflux in medically and surgically refractory rhino-sinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122:1425-1430.

226. Wong IW, Rees G, Greiff L, et al. Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis: in search of an esophageal-nasal reflex. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:255-259.
227. Vaezi MF, Hagaman DD, Slaughter JC, et al. Proton pump inhibitor therapy improves symptoms in postnasal drainage. *Gastroenterology*. 2010;139:1887-1893.e1881, quiz e1811.
228. Dishoeck HAE, Franssen MGC. Van The incidence and correlation of allergy and chronic sinusitis. *Pract Otolaryngol*. 1957;19:502-506.
229. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123:687-691.
230. Tan BK, Zirkle W, Chandra RK, et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:88-94.
231. Savolainen S, Schlerter WW, Man WJ, et al. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy*. 1989;44:1116-1122.
232. Van Dishoeck HAE. Allergy and infection of paranasal sinus. *Adv Otolaryngol*. 1961;10:1-29.
233. Berrettini S, Carabelli A, Sellari-Franceschini S, et al. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. *Allergy*. 1999;54:242-248.
234. Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, et al. Chronic sinusitis: relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. *JAMA*. 1994;271:363-367.
235. Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, et al. Correlation of allergy and severity of sinus disease. *Am J Rhinol*. 1999;13:345-347.
236. Krouse JH. Computed tomography stage, allergy testing, and quality of life in patients with sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123:389-392.
237. Stewart MG, Donovan DT, Parke RB, et al. Does the severity of sinus computed tomography findings predict outcome in chronic sinusitis? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123:81-84.
238. McNally PA, White MV, Kaliner MA. Sinusitis in an allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy Asthma Proc*. 1997;18:169-175.
239. Alho OP, Karttunen R, Karttunen TJ. Nasal mucosa in natural colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis. *Clin Exp Immunol*. 2004;137:366-372.
240. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1350-1360.
241. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:93-103.
242. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;75:543-625.
243. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1547-1554.
244. Zurlo JJ, Feuerstein IM, Lebovics R, et al. Sinusitis in HIV-1 infection. *Am J Med*. 1992;93:157-162.
245. Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3)(suppl):S1-24.
246. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(5)(suppl 1):S1-S63.
247. Lange B, Holst R, Thilsing T, et al. Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population. *Clin Otolaryngol*. 2013;38(6):474-480.
248. Samter M, Beers RF. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J Allergy*. 1967;40:281-293.
249. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis: a review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;59:17-21.
250. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, et al. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *J Laryngol Otol*. 1984;98:783-793.
251. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy*. 1971;29:631-634.
252. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc*. 1996;17:231-236.
253. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143:147-151.
254. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:427-443.
255. Soler ZM, Oyer SL, Kern RC, et al. Antimicrobials and chronic rhinosinusitis with or without polyposis in adults: an evidenced-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:31-47.
256. Joe SA, Thambi R, Huang J. A systematic review of the use of intranasal steroids in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:340-347.
257. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, et al. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD006549.
258. Wei CC, Adappa ND, Cohen NA. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123:2347-2359.
259. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:128-133.
260. Benitez P, Alobid H, Berenguer M, et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope*. 2006;116:770-775.
261. Poetker DM, Jakubowski LA, Lal D. Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;3:104-120.
262. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol*. 1995;20:26-30.
263. Aukema AAC, Mulder PGH, Fokkens WJ. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1017-1023.
264. Harvey R, Hannan SA, Badia L, et al. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD006394.
265. van den Berg JW, de Nier LM, Kaper NM, et al. Limited evidence: higher efficacy of nasal saline irrigation over nasal saline spray in chronic rhinosinusitis—an update and reanalysis of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:16-21.
266. Pynnonen MA, Mukerji SS, Kim HM, et al. Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Otolaryngol*

- Head Neck Surg. 2007;133:1115-1120.
267. Tomooka LT, Murphy C, Davidson TM. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope*. 2000;110:1189-1193.
268. Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology Suppl*. 2007;(20):1-136.
269. Mullol J, Obando A, Pujols L, et al. Corticosteroid treatment in chronic rhinosinusitis: the possibilities and the limits. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:657-668.
270. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, et al. Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD009274.
271. Rudmik L, Hoy M, Schlosser RJ, et al. Topical therapies in the management of chronic rhinosinusitis: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:281-298.
272. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:260-275.
273. LaForce C, Journeay GE, Miller SD, et al. Ocular safety of fluticasone furoate nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a 2-year study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:45-50.
274. Giger R, Pasche P, Cheseaux C, et al. Comparison of once versus twice-daily use of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray in the treatment of allergic and non-allergic chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260:135-140.
275. Sacks P-L, Harvey RJ, Rimmer J, et al. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;8:CD008263.
276. Isaacs A, Fakhri S, Luong A, et al. meta-analysis of topical amphotericin B for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;4:250-254.
277. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, et al. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:362-369.
278. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:877-884.
279. Taylor MJ, Ponikau JU, Sherris DA, et al. Detection of fungal organisms in eosinophilic mucin using a fluorescein-labeled chitin-specific binding protein. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127:377-383.
280. Kim ST, Choi JH, Jeon HG, et al. Comparison between polymerase chain reaction and fungal culture for the detection of fungi in patients with chronic sinusitis and normal controls. *Acta Otolaryngol*. 2005;125:72-75.
281. Shin S-H, Ponikau JU, Sherris DA, et al. Chronic rhinosinusitis: an enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1369-1375.
282. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, et al. The role of ubiquitous airborne fungi in chronic rhinosinusitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;30:187-194.
283. Thanasumpun T, Batra PS. Oral antifungal therapy for chronic rhinosinusitis and its subtypes: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:382-389.
284. Gosepath J, Grebneva N, Mossikhin S, et al. Topical antibiotic, antifungal, and antiseptic solutions decrease ciliary activity in nasal respiratory cells. *Am J Rhinol*. 2002;16:25-31.
285. Shirazi MA, Stankiewicz JA, Kammeyer P. Activity of nasal amphotericin B irrigation against fungal organisms in vitro. *Am J Rhinol*. 2007;21:145-148.
286. Centers for Disease Control and Prevention. Get smart: know when antibiotics work. http://www.cdc.gov/drugresistance/community/campaign_materialshtm#3. Accessed March 23, 2007.

Direttore Responsabile: Mauro Bellachioma

Registrazione presso il Tribunale di Velletri (Roma) n. 19 del 02/08/2001

Finito di stampare nel mese di Ottobre 2018