



## **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 delle 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 compromessa **6-8**. Con la prescrizione di un antibiotico da 1 a 5 volte all'anno la sinusite rappresenta la quinta causa più comune di prescrizione antibiotica **5**. 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 modificano 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.

La linea 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. <sup>4</sup> 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) <sup>5</sup> 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. <sup>17,18</sup>

Nonostante le linee guida incoraggino l'uso giudizioso di antibiotici per l'ARS, <sup>16,19</sup> sono prescritti in circa l'82% delle visite. <sup>20</sup> 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, <sup>21</sup> contribuiscono ad una spesa sanitaria totale sostanziosa per l'ARS di più di \$ 3 miliardi di dollari all'anno negli Stati Uniti. <sup>5</sup> La spesa media di un paziente con ARS ricorrenti comporta circa 1100 \$ all'anno. <sup>22</sup> 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. <sup>25</sup> 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

È stata fatta una sintesi delle linee guida originali sulla sinusite nell'adulto (<sup>1</sup>) 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 rinosinusit\*. Sono stati identificati 54 po-

tenziali 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 dalla 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 Medicine 35 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 i 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	Forte raccomandazione

	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).	
Imaging e ARS	non richiedere immagini radiografiche per i pazienti che soddisfano 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
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 rino-manometria) [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 auricolare [60](#). 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 rino-faringe 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 di distinguere l'ABRS dalla VRS 68. Per questo motivo, 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 prospetta 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 Cochrane **86** 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 supe-



rare 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 dextrometorfano (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 correlate 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 sistematica [88](#) ha rilevato che gli steroidi 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'uso di 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 ( $\alpha$ -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 colleghi [92](#) hanno avuto un tasso di successo del trattamento per l'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 colleghi [94](#) 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 Cochrane [96](#) 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 l'ABRS nei pazienti con frequenti sinusiti. L'irrigazione ipertonica (3% -5%) ha mostrato un vantaggio modesto per l'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 (simpatomimetici) 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 ed 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 proposta 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 l'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 l'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 raccomandato [15](#) per adulti con ABRS che hanno un rischio elevato di essere infettati da un organismo resistente all'amoxicillina. Per i pazienti allergici alla penicillina, sia doxiciclina che fluorochinolone (levofloxacin o moxifloxacin) 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, illoxacina e gemifloxacina. Le formulazioni topiche dei fluorochinoloni, 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"> <li>-uso di antibiotici nel mese passato</li> <li>-stretto contatto con individui trattati, operatori sanitari, o ambiente di assistenza sanitaria</li> <li>-fallimento di precedente terapia antibiotica</li> <li>-infezione nonostante la profilassi</li> <li>-stretto contatto con un bambino in un asilo nido</li> <li>-fumatore o fumatore in famiglia</li> <li>-elevata prevalenza di batteri resistenti</li> </ul>
Presenza di infezione da moderata a severa	<ul style="list-style-type: none"> <li>-sintomi da moderati a gravi di ABRS</li> <li>-sintomi persistenti di ABRS</li> <li>-sinusite frontale o sfenoidale</li> <li>-storia di ABRS ricorrenti</li> </ul>
Presenza di comorbidità o rischi	<ul style="list-style-type: none"> <li>-patologie associate, compreso il diabete e patologie cardiache, epatiche o renali croniche</li> <li>-paziente immunocompromesso</li> <li>-età maggiore di 65 anni</li> </ul>

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 insor-

genza 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-sinusali.*

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 cronica **165** né il corticosteroide nasale **166** 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"> <li>• secrezione mucopurulenta (anteriore, posteriore o entrambi), (51%-83%)</li> <li>• ostruzione nasale (congestione), (81%-95%)</li> <li>• dolore facciale-pressione-pienezza, (70%-85%)</li> <li>• diminuzione del senso dell'olfatto. (61%-69%)</li> </ul> <p>E l'infiammazione documentata da una o più delle seguenti situazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• muco purulento (non chiaro) o edema nel meato medio o regione etmoidale anteriore,</li> <li>• polipi in cavità nasale o meato medio, e / o</li> <li>• radiografie che mostrano infiammazione dei seni paranasali.</li> </ul>
Rinosinusite acuta ricorrente (ARS)	<p>Quattro o più episodi all'anno di rinosinusite batterica acuta (ABRS) senza segni o i sintomi della rinosinusite tra gli episodi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogni episodio di ABRS deve soddisfare i criteri diagnostici nella tabella 2</li> </ul>

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 applicato 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 paranasali [169](#) e migliorare l'accuratezza diagnostica. [163,170](#) Anomalie mucose, ostruzione dell'ostio del seno, varianti anatomiche e poliposi nasosinusal sono meglio visualizzate con la TC. L'aspetto della mucosa, però, non è specifico, lo spessore mucoso dovrebbe essere interpretato nel contesto dell'esame clinico, con endoscopia nasale, o con 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, possono 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 nasosinusal è attraverso un riflesso nasale-esofageo. [222-226](#) Vaezi e colleghi [227](#) 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 CRS [228-230](#) 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 l'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 colleghi [241](#) rivela che il test allergico è un'opzione per i pazienti con CRS o ARS ricorrenti. I test cutanei è 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 randomizzato controllati dagli autori di Cochrane [270](#) 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, laiclesonide 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 sterioide 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 cortisolo [273](#) 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 polypsis. *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 OtoRhinol 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, Kluijfhout 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 pain: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150:28-33.
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. Luterman M, Tellier G, Lasko B, et al. Efficacy and tolerability of telithromycin for 5 or 10 days vs amoxicillin/clavulanic acid for 10 days in acute maxillary sinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2003;82:576-580, 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. Sahn 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. Sahn 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. Bhattacharya 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 JW, 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, Alouthman 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-Bartnicka 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, Hjuler 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 Allergy 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, Ballou 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 Im.* 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](http://www.cdc.gov/drugresistance/community/campaign_materialshtm#3). Accessed March 23, 2007.