

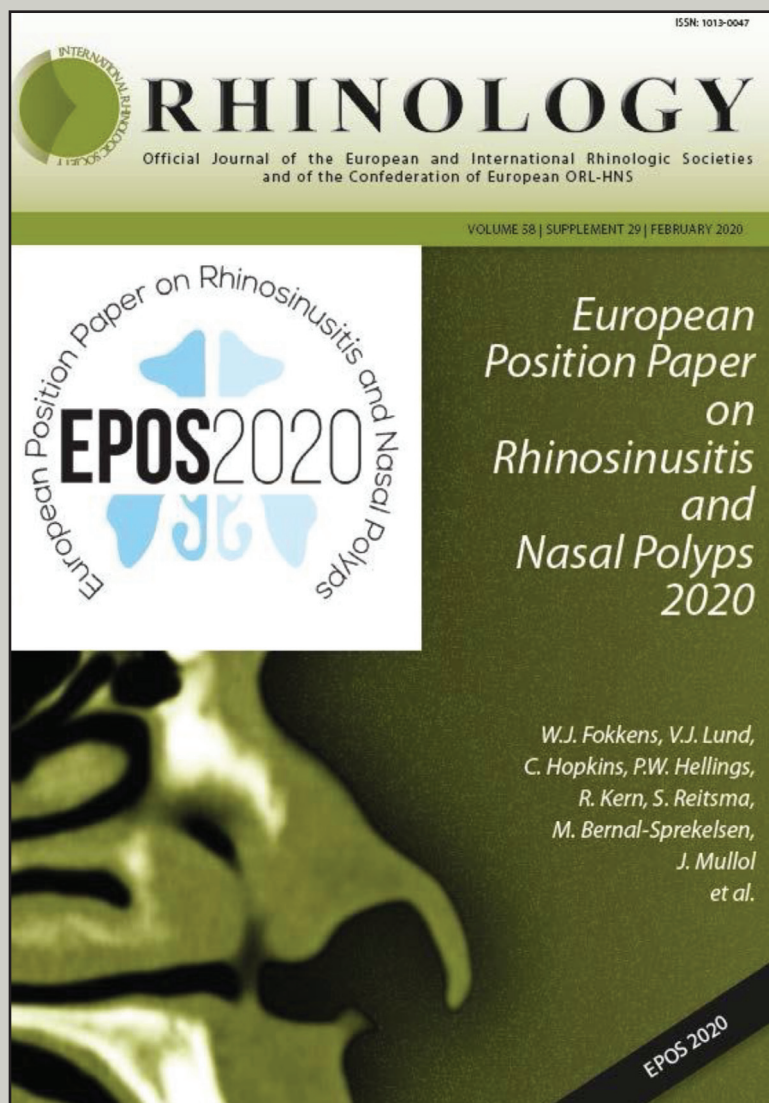
# magazyn OTORYNO- LARYNGOLOGICZNY

ISSN 1643-0050

## ● EUROPEJSKIE WYTYCZNE NA TEMAT ZAPALENIA ZATOK PRZYNOSOWYCH I POLIPÓW NOSA 2020 – EPOS 2020

Wytske J. Fokkens, Valerie J. Lund, Claire Hopkins,  
Peter W. Hellings, Robert Kern i in.

Opracowanie wersji polskiej: dr med. Eliza Brożek-Mądry  
prof. dr hab. med. Antoni Krzeski





# RHINO FORUM 2020 **on-line**

WARSZAWA, 4-5 GRUDNIA 2020



[www.forumrynologiczne.pl](http://www.forumrynologiczne.pl)

## W NUMERZE

### EUROPEJSKIE WYTYCZNE NA TEMAT ZAPALENIA ZATOK PRZYNOSOWYCH I POLIPÓW NOSA 2020

– EPOS 2020 .....80

Wytske J. Fokkens, Valerie J. Lund, Claire Hopkins,  
Peter W. Hellings, Robert Kern i in.

Opracowanie wersji polskiej: dr med. Eliza Brożek-Mądry  
prof. dr hab. med. Antoni Krzeski



### Komitety redakcyjne:

redaktor naczelny – prof. zw. dr hab. med. Antoni Krzeski

sekretarz redakcji – dr med. Marcin Straburzyński

redaktor – mgr Dorota Polewicz

### Patronat naukowy:

Klinika Otorinolaryngologii

Wydział Lekarsko-Stomatologiczny

Warszawski Uniwersytet Medyczny

### Rada naukowa:

przewodniczący:

– prof. zw. dr hab. med. Antoni Krzeski

członkowie:

– prof. dr hab. med. Wojciech Golusiński

– prof. dr hab. med. Elżbieta Hassmann-Poznańska

– prof. zw. dr hab. med. Andrzej Kierzek

– prof. dr hab. med. Maciej Misiółek

– prof. dr hab. med. Jacek Składzień

– prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska

Opracowanie graficzne: Jolanta Merc

© Wydawca: RYNOLOGIA POLSKA STOWARZYSZENIE ul. Hoża 37 lok. 5, 00-681 Warszawa

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie w części lub w całości bez uzyskania zezwolenia wydawcy jest zabronione. Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam, ogłoszeń i materiałów sponsorowanych zamieszczonych w Magazynie Otorinolaryngologicznym. Magazyn Otorinolaryngologiczny przeznaczony jest wyłącznie dla lekarzy, którzy posiadają uprawnienia do wystawiania recept.

W związku z publikowaniem czasopisma w wersji papierowej i elektronicznej informujemy, że wersją pierwotną jest wersja papierowa.

*Droga Koleżanko,*

*Szanowny Kolego,*

*na koniec letnich wakacji otrzymujecie Państwo podwójny zeszyt Magazynu, co oznacza, że jest to również zeszyt i na koniec roku, czyli jakby nie patrzeć na Święta Bożego Narodzenia i Nowy Rok.*

*Jest to sytuacja niezwykle, ale kryzys spowodowany Coronawirusem ogranicza nieco nasze możliwości wydawnicze, lecz nie to jest zasadniczą przyczyną. Ten zeszyt zawiera bowiem absolutnie nowe treści, które wymagają dogłębnego przestudiowania i ponownego zrozumienia, czym jest zapalenie zatok przynosowych, zwłaszcza przewlekłe. Najnowsze Europejskie Wytyczne na temat Zapalenia Zatok Przynosowych i Polipów Nosa – EPOS 2020, które właśnie zostały opublikowane, wprowadzają nowe pojęcia, terminy i wskazówki, jak współcześnie powinna być prowadzona terapia. I nie pozostaje nic innego, jak usiąść i zacząć uczyć się od nowa. Wszak sprawdza się stara teza, że wiedza medyczna co 10 lat zmienia się w połowie, a poprzedni EPOS ukazał się w 2012 roku. Pozwolę sobie tylko na zwrócenie uwagi, że na tych 40 stronach zawarte jest tylko podsumowanie EPOS-u 2020. Cały dokument liczy ponad 450 stron i przestudiowanie go rzeczywiście wymagałoby dużej determinacji. A tych z Państwa, którym może to sprawiać trudność, zapraszam na specjalne sesje podczas RhinoForum 2020, gdzie wytyczne EPOS 2020 zostaną przedstawione krok po kroku. Myślę, że będzie to fascynujące spotkanie. Tymczasem życzę miłej lektury.*

*Wszystkich Państwa serdecznie pozdrawiam.*

*Antoni Krzeski*

Prof. Antoni Krzeski

Warszawa, sierpień 2020



# EUROPEJSKIE WYTYCZNE NA TEMAT ZAPALENIA ZATOK PRZYNOSOWYCH i POLIPÓW NOSA 2020

EUROPEAN POSITION PAPER ON RHINOSINUSITIS AND NASAL POLYPS 2020

## EPOS 2020

Wytske J. Fokkens<sup>1</sup>, Valerie J. Lund<sup>2</sup>, Claire Hopkins<sup>3</sup>, Peter W. Hellings<sup>1,4,11</sup>, Robert Kern<sup>5</sup>, Sietze Reitsma<sup>1</sup>, Sanna Toppila-Salmi<sup>6</sup>, Manuel Bernal-Sprekelsen<sup>7</sup>, Joaquim Mullol<sup>8</sup>, Isam Alobid<sup>9</sup>, Wilma Terezinha Anselmo-Lima<sup>10</sup>, Claus Bachert<sup>11,12</sup>, Fuad Baroody<sup>13</sup>, Christian von Buchwald<sup>14</sup>, Anders Cervin<sup>15</sup>, Noam Cohen<sup>16</sup>, Jannis Constantinidis<sup>17</sup>, Ludovic De Gabory<sup>18</sup>, Martin Desrosiers<sup>19</sup>, Zuzana Diamant<sup>20,21,22</sup>, Richard G. Douglas<sup>23</sup>, Philippe H. Gevaert<sup>24</sup>, Anita Hafner<sup>25</sup>, Richard J. Harvey<sup>26</sup>, Guy F. Joos<sup>27</sup>, Livije Kalogjera<sup>28</sup>, Andrew Knill<sup>29</sup>, Janwillem H. Kocks<sup>30</sup>, Basile N. Landis<sup>31</sup>, Jacqueline Limpens<sup>32</sup>, Sarah Lebeer<sup>33</sup>, Olga Lourenco<sup>34</sup>, Paolo M. Matricardi<sup>35</sup>, Cem Mecoc<sup>36,37</sup>, Liam O'Mahony<sup>38</sup>, Carl M. Philpott<sup>39,40</sup>, Dermot Ryan<sup>41,42</sup>, Rodney Schlosser<sup>43</sup>, Brent Senior<sup>44</sup>, Timothy L. Smith<sup>45</sup>, Thijs Teeling<sup>46</sup>, Peter Valentin Tomazic<sup>47</sup>, De Yun Wang<sup>48</sup>, Dehui Wang<sup>49</sup>, Luo Zhang<sup>50</sup>, Adrian M. Agius<sup>51</sup>, Cecilia Ahlström-Emanuelsson<sup>52</sup>, Rashid Alabri<sup>53</sup>, Silviu Albu<sup>54</sup>, Saied Alhabash<sup>55</sup>, Aleksandra Aleksic<sup>56</sup>, Mohammad Aloulah<sup>57</sup>, Mohannad Al-Qudah<sup>58</sup>, Saad Alsaleh<sup>59</sup>, Muaid Aziz Baban<sup>60</sup>, Tomislav Baudoin<sup>61</sup>, Tijmen Balvers<sup>62</sup>, Paolo Battaglia<sup>63</sup>, Juan David Bedoya<sup>64</sup>, Achim Beule<sup>65</sup>, Khaled M. Bofares<sup>66</sup>, Itzhak Braverman<sup>67</sup>, Eliza Brozek-Madry<sup>68</sup>, Richard Byaruhanga<sup>69</sup>, Claudio Callejas<sup>70</sup>, Sean Carrie<sup>71</sup>, Lisa Caulley<sup>72</sup>, Desderius Chussi<sup>73</sup>, Eugenio de Corso<sup>74</sup>, Andre Coste<sup>75</sup>, Usama El Hadi<sup>76</sup>, Ahmed Elfarouk<sup>77</sup>, Philippe H. Eloy<sup>78</sup>, Shokrollah Farrokhi<sup>79</sup>, Giovanni Felisati<sup>80</sup>, Michel D. Ferrari<sup>82</sup>, Roman Fishchuk<sup>81</sup>, Jessica W Grayson<sup>82</sup>, Paulo M. Goncalves<sup>83</sup>, Boris Grdinic<sup>84</sup>, Velimir Grgic<sup>28</sup>, Aneeza W. Hamizan<sup>85</sup>, Julio V. Heinichen<sup>86</sup>, Salina Husain<sup>87</sup>, Tang Ing Ping<sup>88</sup>, Justinas Ivaska<sup>89</sup>, Frodita Jakimovska<sup>90</sup>, Ljiljana Jovancevic<sup>91</sup>, Emily Kakande<sup>92</sup>, Reda Kamel<sup>93</sup>, Sergei Karpischenko<sup>94</sup>, Harsha H. Kariyawasam<sup>95</sup>, Hideyuki Kawauchi<sup>96</sup>, Anette Kjeldsen<sup>97</sup>, Ludger Klimek<sup>98</sup>, Antoni Krzeski<sup>99</sup>, Gabriela Kopacheva Barsova<sup>100</sup>, Sung Wam Kim<sup>101</sup>, Devyani Lal<sup>102</sup>, José J. Letort<sup>103</sup>, Andrey Lopatin<sup>104</sup>, Abdelhak Mahdjoubi<sup>105</sup>, Alireza Mesbahi<sup>106</sup>, Jane Netkovski<sup>107</sup>, Dieudonné Nyenbue Tshipukane<sup>108</sup>, Andrés Obando-Valverde<sup>109</sup>, Mitsuhiro Okano<sup>110</sup>, Metin Onerci<sup>111</sup>, Yew Kwang Ong<sup>112</sup>, Richard Orlandi<sup>113</sup>, Nobuyoshi Otori<sup>114</sup>, Kheir Ouennoughy<sup>115</sup>, Muge Ozkan<sup>116</sup>, Aleksandar Peric<sup>117</sup>, Jan Plzak<sup>118</sup>, Emmanuel Prokopakis<sup>119</sup>, Nerayanan Prepageran<sup>120</sup>, Alkis Psaltis<sup>121</sup>, Benoit Pugin<sup>122</sup>, Marco Raftopoulos<sup>1,123</sup>, Philippe Rombaux<sup>124</sup>, Herbert Riechelmann<sup>125</sup>, Semia Sahtout<sup>126</sup>, Caius-Codrut Sarafoleanu<sup>127</sup>, Kafui Searyoh<sup>128</sup>, Chae-Seo Rhee<sup>129</sup>, Jianbo Shi<sup>130</sup>, Mahdi Shkoukani<sup>131</sup>, Arthur K. Shukuryan<sup>132</sup>, Marian Sicak<sup>133</sup>, David Smyth<sup>134</sup>, Kornkiat Snidvongs<sup>135</sup>, Tanja Soklic Kosak<sup>136</sup>, Pär Stjärne<sup>137</sup>, Budi Sutikno<sup>138</sup>, Sverre Steinsvåg<sup>139</sup>, Pongsakorn Tantilipikorn<sup>140</sup>, Sanguansak Thanaviratnananich<sup>141</sup>, Thuy Tran<sup>142</sup>, Jure Urbancic<sup>143</sup>, Arunas Valiulis<sup>144</sup>, Carolina Vasquez de Aparicio<sup>145</sup>, Dilyana Vicheva<sup>146</sup>, Paula M. Virkkula<sup>147</sup>, Gil Vicente<sup>148</sup>, Richard Voegels<sup>149</sup>, Martin Wagenmann<sup>150</sup>, Retno S. Wardani<sup>151</sup>, Antje Welge-Lussen<sup>152</sup>, Ian Witterick<sup>153</sup>, Erin Wright<sup>154</sup>, Dmytro Zabolotniy<sup>155</sup>, Bella Zsolt<sup>156</sup>, Casper P. Zwetsloot<sup>157</sup>

1. Department of Otorhinolaryngology, Amsterdam University Medical Centres, location AMC, Amsterdam, The Netherlands.

2. Royal National Throat, Nose and Ear Hospital, UCLH, London, United Kingdom.

3. Ear, Nose and Throat Department, Guys and St. Thomas' Hospital, London, United Kingdom.

4. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Belgium.

5. Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA.

cd. na stronie 119

## 1. PODSUMOWANIE WRAZ Z ZALECENIAMI TERAPEUTYCZNYMI

### 1.1. Streszczenie

Europejskie wytyczne na temat zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa 2020 (EPOS 2020) stanowią aktualizację wytycznych EPOS opublikowanych w 2005, 2007 oraz w 2012 roku.<sup>(1-3)</sup> Zostały opracowane na podstawie publikacji spełniających kryteria medycyny opartej na dowodach (ang. *evidence based medicine* – EBM). Głównym celem wytycznych jest przedstawienie aktualnych zaleceń postępowania w ostrym zapaleniu zatok przynosowych (OZZP) oraz przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych (PZZP). Wytyczne EPOS 2020 opracowano na podstawie przeglądu literatury opublikowanej w ciągu ostatnich ośmiu lat, tj. od czasu ukazania się w 2012 roku rekomendacji EPOS 2012. W wytycznych EPOS 2020 w porównaniu z wytycznymi z 2012 roku bardziej szczegółowo omówiono zagadnienia PZZP u dzieci oraz zagadnienia związane z leczeniem chirurgicznym zapaleń zatok przynosowych. Ponadto najnowsze wytyczne umożliwiają włączenie się w proces leczenia farmaceutom, pielęgniarkom, opiekunom medycznym, a także samym pacjentom, rekomendując im większą samodzielność we wdrażaniu terapii zachowawczej zapaleń zatok przynosowych przez zalecanie/stosowanie leków OTC (leki wydawane bez recepty – ang. *over the counter*). Dokument ten zawiera propozycje dalszych badań w tej dziedzinie oraz zaktualizowane wytyczne dotyczące stosowanych pojęć i punktów końcowych w badaniach prowadzonych w różnych okolicznościach.

EPOS 2020 składa się z rozdziałów poświęconym definicjom, w których przedstawiono dotychczas stosowane terminy i ich znaczenie oraz wskazano preferowane terminy medyczne. Autorzy wytycznych zaproponowali nowy podział PZZP na zapalenia pierwotne i wtórne oraz wyróżnienie postaci ograniczonej i uogólnionej, w zależności od rozległości procesu chorobowego. Dodatkowo szeroko omówili zagadnienia dotyczące epidemiologii, czynników predysponujących do zapaleń zatok przynosowych, mechanizmów zapalnych, diagnostyki różnicowej bólu twarzy, alergicznego nieżytu nosa, genetyki, mukowiscydozy, zespołu nadwrażliwości na aspirynę, niedoborów odporności, alergicznego grzybiczego zapalenia zatok przynosowych oraz związku pomiędzy górnymi i dolnymi drogami oddechowymi.

Na nowo zostały napisane rozdziały dotyczące ostrego i przewlekłego zapalenia zatok przynosowych u dzieci. Wszystkie dostępne dowody

dotyczące leczenia OZZP oraz PZZP z polipami nosa lub bez polipów u dorosłych i dzieci zostały uaktualnione i na ich podstawie autorzy zaproponowali odpowiednie postępowanie.

Pomimo znacznego przyrostu liczby publikacji w ostatnich latach, wiele pytań klinicznych nadal pozostaje bez odpowiedzi. Uzgodniono, że najlepszym sposobem uzyskania odpowiedzi na te pytania będzie zastosowanie metody delickiej (metoda Delphi), która jest techniką komunikacji strukturalnej, pierwotnie opracowanej jako systematyczna, interaktywna metoda prognozowania, oparta na opinii grupy ekspertów. Po określeniu obszarów wymagających omówienia lub co do których brak jednolitej zgodnej opinii, autorzy EPOS skoncentrowali się na kwestiach diagnostycznych, a wyniki przeprowadzonego ćwiczenia włączyli do odpowiednich sekcji. Dodatkowo w swoich rekomendacjach zawarli porady dla pacjentów i farmaceutów oraz wykaz dalszych potrzeb badawczych.

**Tabela 1.1.**  
**Kategorie dowodów (Shekelle i in. 1999)**

|     |                                                                                                                       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ia  | Dowód na podstawie metaanalizy kontrolowanych badań randomizowanych                                                   |
| Ib  | Dowód z co najmniej jednego kontrolowanego badania randomizowanego                                                    |
| IIa | Dowód z co najmniej jednego badania kontrolowanego bez randomizacji                                                   |
| IIb | Dowód z co najmniej jednego innego typu badania (quasi-eksperymentalnego)                                             |
| III | Dowód z niedoświadczalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, korelacje i badania przypadków            |
| IV  | Dowody z raportów komisji ekspertów lub opinie i doświadczenie kliniczne szanowanych autorytetów, lub obydwie z nich. |

## 1.2. KLASYFIKACJA, DEFINICJE I TERMINOLOGIA

### 1.2.1. Wprowadzenie

Zapalenie zatok przynosowych jest powszechnym schorzeniem, występującym w większości krajów świata, generującym wysokie koszty dla społeczeństwa, zarówno jeśli chodzi o obciążenie systemu opieki zdrowotnej, jak i pogorszenie wydajności pracy.<sup>(4-7)</sup> Ostre zapalenie zatok przynosowych (OZZP) dotyka rocznie 6–15% populacji i najczęściej jest spowodowane infekcją wirusową. Zazwyczaj ma charakter choroby samoograniczającej się, jednak może prowadzić do zagrażających

życiu powikłań.<sup>(8)</sup> OZZP należy do najczęstszych powodów przyjmowania antybiotyków, a ograniczenie ich stosowania jest niezwykle ważne w dobie ich nadużywania.<sup>(9)</sup> Przewlekłe zapalenia zatok przynosowych (PZZP) są poważnym problemem zdrowotnym, dotyczącym 5–12% ogólnej populacji.

Główne definicje OZZP i PZZP opisano poniżej. Więcej definicji można znaleźć w rozdziale 2 (w pełnej wersji EPOS 2020 – przyp.red.).

### **1.2.2. Kliniczna definicja zapalenia zatok przynosowych**

#### **1.2.2.1. Kliniczna definicja zapalenia zatok przynosowych u dorosłych**

Zapalenie zatok przynosowych (ZZP) u dorosłych definiuje się na podstawie:

- występowania 2 lub więcej spośród wymienionych poniżej objawów, z których jednym powinna być niedrożność nosa albo wydzielina z jam nosa (katar przedni lub tylny):
  - niedrożność nosa,
  - wydzielina z jam nosa (katar przedni lub tylny),
  - ból/uczucie rozpierania twarzy,
  - upośledzenie/utrata węchu, w połączeniu ze:
- stwierdzeniem w badaniu endoskopowym:
  - polipów w jamach nosa i/lub
  - śluzowo-ropnej wydzieliny, pierwotnie w przewodzie nosowym środkowym i/lub
  - obrzęku błony śluzowej nosa/niedrożności nosa pierwotnie w przewodzie nosowym środkowym i/lub
- stwierdzeniem w obrazach tomografii komputerowej zatok przynosowych:
  - zmian w błonie śluzowej w obrębie kompleksu ujściowo-przewodowego i/lub w zatokach przynosowych.

#### **1.2.2.2. Kliniczna definicja zapalenia zatok przynosowych u dzieci**

Zapalenie zatok przynosowych (ZZP) u dzieci definiuje się na podstawie:

- występowania 2 lub więcej objawów, spośród wymienionych poniżej, z których jednym powinna być niedrożność nosa albo wydzielina z jam nosa (katar przedni lub tylny):
  - niedrożność nosa,
  - wydzielina z jam nosa (katar przedni lub tylny),
  - ból/uczucie rozpierania twarzy,
  - kaszel, w połączeniu ze:

- stwierdzeniem w badaniu endoskopowym:
  - polipów w jamach nosa i/lub
  - śluzowo-ropnej wydzieliny, pierwotnie w przewodzie nosowym środkowym i/lub
  - obrzęku błony śluzowej nosa/niedrożności nosa, pierwotnie w przewodzie nosowym środkowym i/lub
- stwierdzeniem w obrazach tomografii komputerowej zatok przynosowych:
  - zmian w błonie śluzowej w obrębie kompleksu ujściowo-przewodowego i/lub w zatokach przynosowych.

#### **1.2.2.3. Definicja na potrzeby badań epidemiologicznych oraz podstawowej opieki zdrowotnej (POZ)**

Na potrzeby epidemiologiczne i POZ definicja ZZP oparta jest na symptomatologii, a nie badaniu laryngologicznym czy radiologicznym. Zdajemy sobie sprawę, że taka definicja powoduje zawyżoną częstość rozpoznawania ZZP, wynikającą z nakładania się objawów alergicznych i niealergicznych nieżytów nosa.<sup>(56-58)</sup>

#### **1.2.2.4. Ostre zapalenie zatok przynosowych (OZZP) u dorosłych**

Ostre zapalenie zatok przynosowych (OZZP) u dorosłych jest definiowane jako nagłe wystąpienie 2 lub więcej spośród wymienionych poniżej objawów, z których jednym powinna być niedrożność nosa lub wydzielina z nosa (katar przedni/tylny):

- niedrożność nosa,
- wydzielina z nosa (katar przedni/tylny),
- ból/uczucie rozpierania twarzy,
- upośledzenie/utrata węchu,

trwające poniżej 12 tygodni, z okresami bezobjawowymi, a jeżeli problem ma charakter nawrotowy – z możliwością konsultacji telefonicznej lub w bezpośredniej rozmowie.

#### **1.2.2.5. Ostre zapalenie zatok przynosowych (OZZP) u dzieci**

Ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (OZZP) u dzieci jest definiowane jako nagłe wystąpienie 2 lub więcej spośród wymienionych poniżej objawów:

- niedrożność nosa,
- katar przedni / tylny,
- lub kaszel (w ciągu dnia lub w nocy),

trwające poniżej 12 tygodni, z okresami bezobjawowymi, a jeżeli problem ma charakter nawrotowy – z możliwością potwierdzenia w konsultacji telefonicznej lub w bezpośredniej rozmowie.

Wywiad powinien uwzględniać objawy alergii (tj. kichanie, wodnisty wyciek z nosa, świąd nosa i oczu z łzawieniem).

#### **1.2.2.5.1 Nawracające ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych**

(ang. *recurrent acute rhinosinusitis* – RARS)

Ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (OZZP) może wystąpić raz lub częściej w określonym przedziale czasowym. Liczba ta oznacza zazwyczaj liczbę epizodów w ciągu roku, z całkowitym ustąpieniem objawów między epizodami. Nawracające OZZP jest definiowane jako 4 lub więcej epizodów w ciągu roku przedzielanych okresami wolnymi od objawów. <sup>(42,78)</sup>

#### **1.2.2.6. Definicja przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa**

##### **i zatok przynosowych (PZZP) u dorosłych**

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (PZZP) (z polipami lub bez polipów nosa) u dorosłych jest definiowane jako występowanie 2 lub więcej spośród wymienionych poniżej objawów, z których jednym powinna być niedrożność nosa lub katar (przedni lub tylny):

- niedrożność nosa,
- katar (przedni lub tylny),
- ból/uczucie rozpierania twarzy,
- upośledzenie/utrata węchu,

trwające powyżej 12 tygodni, potwierdzone w konsultacji telefonicznej lub w bezpośredniej rozmowie.

Wywiad powinien uwzględniać objawy alergii (tj. kichanie, wodnisty wyciek z nosa, świąd nosa i oczu z łzawieniem).

#### **1.2.2.7. Definicja przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa**

##### **i zatok przynosowych (PZZP) u dzieci**

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (PZZP) (z polipami lub bez polipów nosa) u dzieci jest definiowane jako występowanie 2 lub więcej spośród wymienionych poniżej objawów, z których jednym powinna być niedrożność nosa lub katar (przedni lub tylny):

- niedrożność nosa,
- katar (przedni lub tylny),
- ból/uczucie rozpierania twarzy,
- kaszel,

trwające przez 12 lub więcej tygodni, potwierdzone w konsultacji telefonicznej lub w bezpośredniej rozmowie.

#### **1.2.2.8. Definicja „trudnego do leczenia zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych”**

„Trudne do leczenia zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych” (ang. *difficult-to-treat rhinosinusitis*) rozpoznaje się u pacjentów, u których dolegliwości utrzymują się pomimo przeprowadzenia rekomendowanego leczenia zachowawczego lub operacyjnego. U większości pacjentów z PZZP można uzyskać odpowiednią kontrolę dolegliwości. Jednak istnieje grupa pacjentów, w której pomimo zastosowania wszystkich możliwych terapii zachowawczych lub leczenia chirurgicznego nadal utrzymują się dolegliwości. Za cierpiących na trudne do leczenia zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych należy uznać pacjentów, którzy nie osiągają akceptowalnego poziomu kontroli dolegliwości pomimo odpowiedniego leczenia operacyjnego, donosowego leczenia glikokortykosteroidami (GKS) oraz mimo zastosowania 2 krótkich terapii antybiotykiem lub GKS doustnymi w ciągu ostatniego roku.

W EPOS 2020 nie dokonano żadnych zmian w definicji ciężkości ani w kryteriach podziału ZPP na ostre i przewlekłe.<sup>(3)</sup> Za OZZP przyjmuje się infekcję wirusową (przeziębienie) oraz powirusowe zapalenia zatok przynosowych. W wytycznych EPOS z 2007 roku wprowadzono termin niewirusowe OZZP (ang. *non-viral ARS*) w celu podkreślenia, że większość przypadków OZZP nie jest wywołana przez infekcję bakteryjną. Jednak używanie tego terminu prowadziło do nieporozumień, dlatego zdecydowano się zastąpić go terminem powirusowe OZZP. U niewielkiego odsetka pacjentów cierpiących na powirusowe OZZP rozwija się ostre bakteryjne zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ang. *acute bacterial rhinosinusitis* – ABRS).

Do tej pory zwyczajowo obowiązywał podział przewlekłych zapaleń błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (PZZP) na: 1) przewlekłe zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzP), w których oprócz wymienionych powyżej dolegliwości w badaniu endoskopowym stwierdzano obustronne występowanie polipów nosa w przewodzie nosowym środkowym oraz 2) przewlekłe zapalenia zatok przynosowych bez polipów nosa (PZZPbP), tj. przewlekłe zapalenia zatok przynosowych spełniające wspomniane kryteria rozpoznania przy braku polipów w przewodzie nosowym środkowym.

Zgodnie z tą definicją PZZP oznacza spektrum chorób obejmujące zmiany polipowate w zatokach i/lub przewodzie nosowym środkowym i wyklucza choroby ze zmianami polipowatymi w jamach nosa w celu uniknięcia nakładania się



na siebie różnych rozpoznań. Ponadto okazuje się, że PZZP jest złożonym procesem chorobowym, na który składa się wiele wariantów choroby o różnym podłożu patofizjologicznym.<sup>(10,11)</sup> Dotychczas określone fenotypy nie wyjaśniają wszystkich mechanizmów komórkowych i molekularnych PZZP, ale stają się coraz bardziej istotne ze względu na różną zdolność odpowiedzi chorego na zastosowane leczenie chirurgiczne i farmakologiczne, np. z użyciem GKS czy leków biologicznych.<sup>(12-15)</sup> Doskonalsza identyfikacja endotypów pozwala na indywidualizację terapii, kierując ją przeciwko odpowiednim procesom patofizjologicznym występującym w obrębie konkretnego endotypu pacjenta. Może to przyczynić się do skuteczniejszego leczenia i poprawy efektu terapeutycznego.

### 1.2.3. Klasyfikacja PZZP

Autorzy EPOS 2020 zaproponowali podział na pierwotne PZZP (ang. *primary* – CRS) (**ryc. 1.1**) oraz wtórne PZZP (ang. *secondary* – CRS) (**ryc. 1.2**). Ponadto w zależności od rozległości anatomicznej zmian zapalnych podzielili każdą z tych jednostek na postać ograniczoną (ang. *localized* – *unilateral*) i uogólnioną (ang. *diffuse* – *bilateral*), a w tych postaciach wyróżnili dwa dominujące endotypy: typ 2 i typ nie-2 (1.5.2.2).

Ograniczone pierwotne PZZP zostało podzielone na dwa fenotypy: alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych (ang. *allergic fungal rhinosinusitis* – AFRS) oraz izolowane zapalenie zatok przynosowych. Fenotypy kliniczne uogólnionego PZZP to przede wszystkim eozynofilowe PZZP (ang. *eosinophilic CRS* – eCRS) oraz nieeozynofilowe PZZP (ang. *non-eCRS*), określane na podstawie histologicznej oceny liczby eozynofili w polu widzenia, która według autorów EPOS 2020 powinna wynosić 10 w polu widzenia (wpw) lub więcej. Wtórne PZZP również zostało podzielone na postać ograniczoną i uogólnioną, a w tych postaciach wyróżniono cztery podtypy w zależności od zmian miejscowych oraz czynników mechanicznych, zapalnych i immunologicznych. Klasyfikację wtórnego PZZP z uwzględnieniem fenotypów klinicznych przedstawiono na **ryc. 1.2.2**.

Autorzy EPOS 2020 dyskutowali na temat możliwego wspólnego określenia opisującego eozynofilowe grzybicze zapalenie zatok przynosowych i uzgodnili, iż z uwagi na powszechnie używane określenie „alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych” termin ten powinien zostać zachowany jako podstawowy, z uwzględnieniem faktu, że nie we wszystkich przypadkach tej choroby stwierdza się dodatnią odpowiedź

alergiczną na grzyby w postaci np. dodatnich testów skórnych i/lub występowania swoistych IgE w osoczu (patrz rozdz. 8.6).

### 1.2.4. Terminy związane z leczeniem

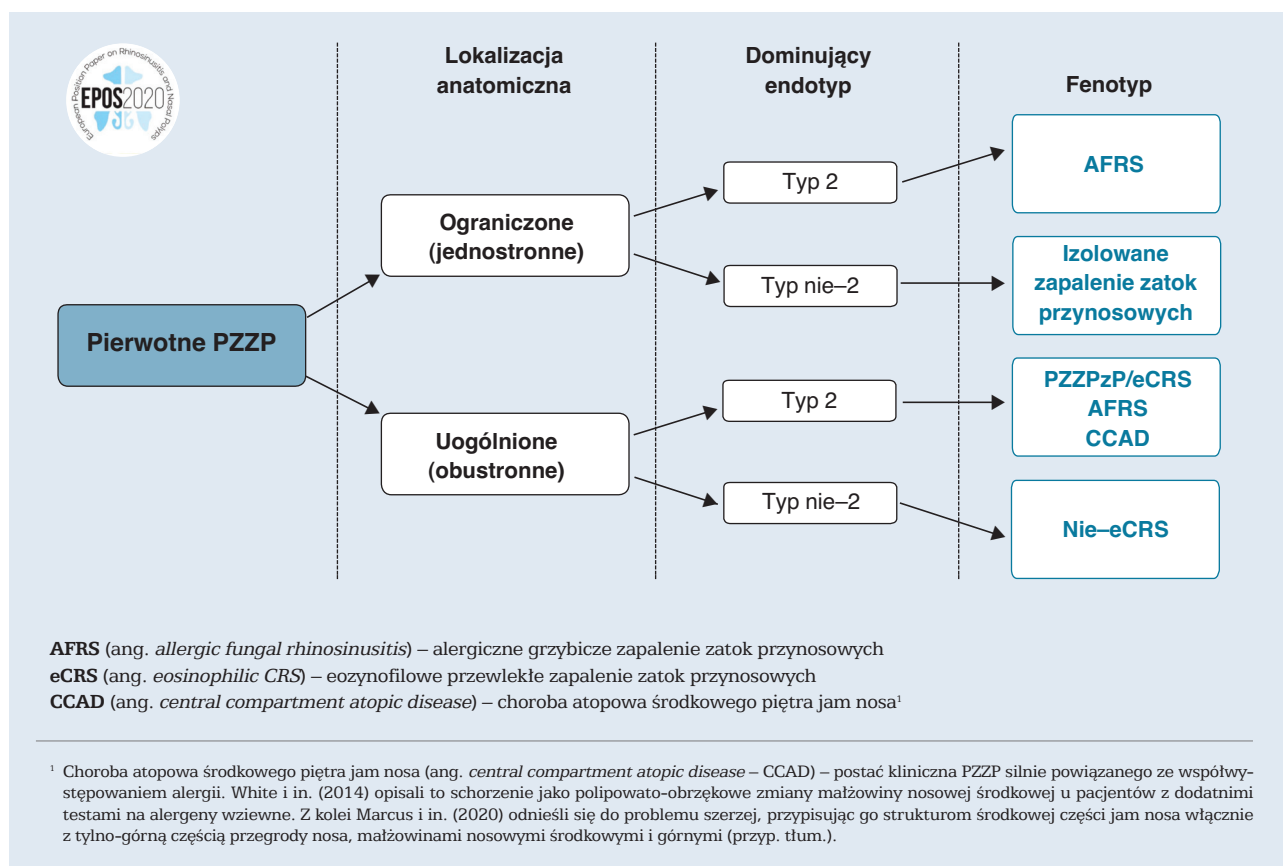
Wśród wielu terminów używanych na określenie leczenia zachowawczego stosowanego przed leczeniem operacyjnym autorzy EPOS 2020 preferują termin „właściwa terapia medyczna” (ang. *appropriate medical therapy*). Preferują także określenia „irygacja” (ang. *irrigation*) lub „płukanie” (ang. *rinsing*) w odniesieniu do płukania jam nosa fizjologicznym roztworem soli. Z kolei zalecają określenie „krótkoterminowe” w odniesieniu do stosowania antybiotyków przez cztery tygodnie lub krócej, jakkolwiek generalnie w praktyce dnia codziennego czas leczenia wynosi zwykle mniej niż 10 dni; dla stosowania antybiotyków powyżej 4 tygodni zalecają określenie „długoterminowe”. Uzgodnili, że cel leczenia krótkoterminowego jest inny niż leczenia długoterminowego. Leczenie krótkoterminowe wdraża się najczęściej w ostrych infekcjach bakteryjnych, natomiast terapię długoterminową stosuje się w celach immunomodulujących. Preferowanym przez autorów EPOS 2020 terminem jest „immunomodulacja”, przez który rozumieją wszystkie interwencje terapeutyczne mające na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej. W leczeniu ZZP pojęcie to odnosi się do stosowania leków biologicznych oraz makrolidów.

W przypadku leczenia chirurgicznego w rekomendacjach EPOS 2020 termin „czynnościowe” (ang. *functional*) oznacza przywrócenie stanu fizjologicznego zatok przynosowych i zazwyczaj, choć nie zawsze, odnosi się do operacji endoskopowej. Cel ten można osiągnąć przez:

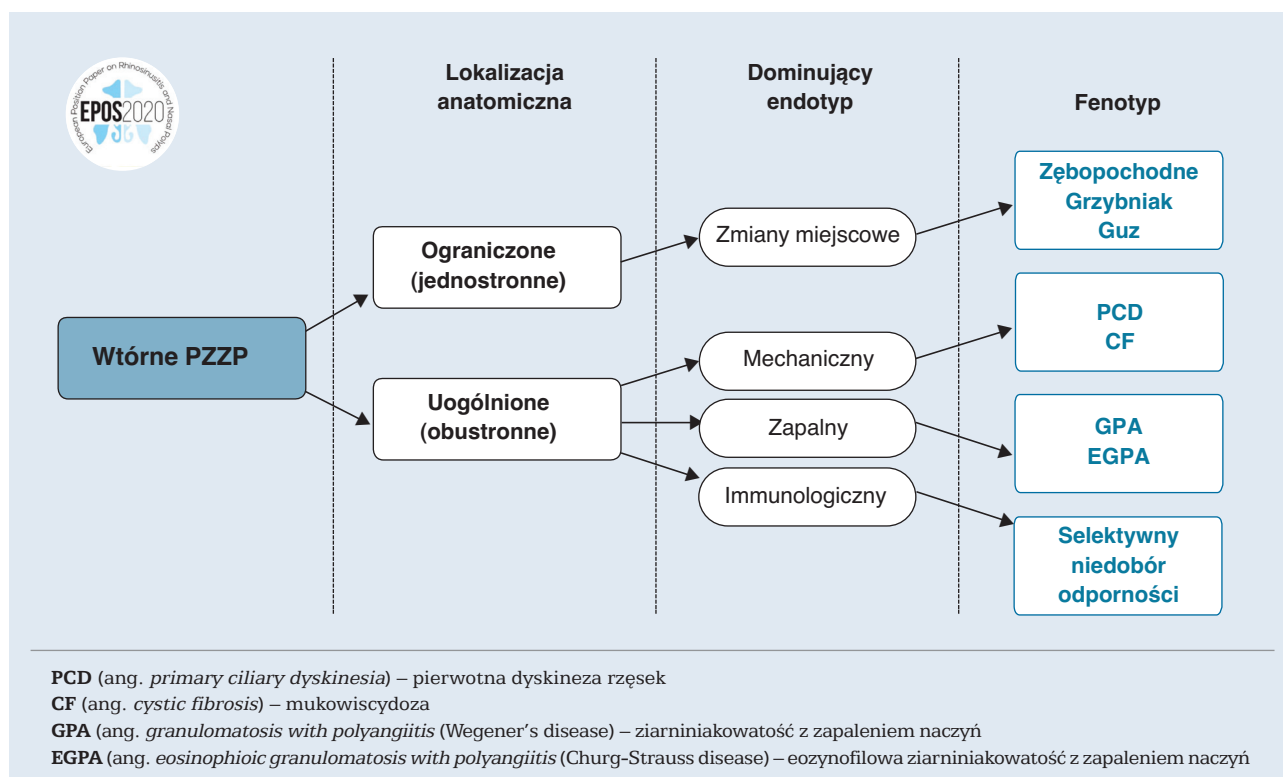
- otwarcie światła zatoki przez jej naturalne ujście,
- przywrócenie właściwej wentylacji zatoki,
- poprawę klirensu śluzowo-rzęskowego,
- poprawę warunków do podawania leków miejscowo.

Określenie „pełny FESS” (ang. *full FESS*) jest definiowane jako całkowite otwarcie zatok przynosowych, obejmujące przednią i tylną etmoidektomię, antrostomię w przewodzie nosowym środkowym, sphenoidotomię oraz otwarcie zatoki czołowej (np. Draf IIa). Poszerzona chirurgia endoskopowa zatok przynosowych obejmuje ten sam zakres interwencji chirurgicznej co „pełna” (np. Draf III), ale może być rozszerzona także na struktury anatomiczne poza obszarem zatok, tj. podstawę czaszki, oczodół, dół skrzydłowo-podniebienny czy dół podskroniowy. Termin „radikalny” odnosi się do znacznego





Ryc.1.2.1. Klasyfikacja pierwotnych PZZP (na podstawie Grayson i in.<sup>(154)</sup>)



Ryc. 1.2.2. Klasyfikacja wtórnych PZZP

stopnia (ang. *significant*) usunięcia zmienionej zapalnie/dysfunkcyjnej błony śluzowej.

### 1.2.5. Kontrola choroby

W EPOS 2012 wprowadzono pojęcie kontroli choroby.<sup>(3)</sup> Podstawowym celem każdego leczenia, zwłaszcza w chorobach przewlekłych, jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli klinicznej objawów, którą można zdefiniować jako stan chorobowy, w którym u pacjenta nie występują objawy lub utrzymujące się objawy nie mają wpływu na jakość życia pacjenta. W ostatniej dekadzie przeprowadzono kilka badań klinicznych, które miały na celu walidację metod służących ocenie kontroli objawów zaproponowanych w EPOS 2012.<sup>(15-17)</sup>

Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy EPOS 2020 uważają, że obecne kryteria kontroli, zaproponowane w 2012 roku, mogą prowadzić do przeszacowania liczby pacjentów, u których leczenie jest niewystarczające. W związku z tym na potrzeby badawcze zalecają w odniesieniu do wszystkich objawów stosowanie skali VAS: określenie „nieuciążliwy” proponują zastąpić określeniem „VAS ≤ 5”, a „obecny/zaburzony”

przez „VAS > 5”. Ponadto autorzy chcą mieć pewność, że oceniane objawy są związane z PZZP, co zostało uwzględnione w proponowanych kwestionariuszach. Na przykład typowego bólu migrenowego nie powinno się brać pod uwagę. Dodatkowo wyniki wspomnianych badań walidacyjnych wymagają dalszej analizy psychometrycznej (pod względem wewnętrznej spójności, czasu reakcji i różnic pomiędzy grupami) (**ryc.1.2.3**). Biorąc pod uwagę znaczenie pojęcia „kontrola choroby”, zarówno z klinicznego, jak i badawczego punktu widzenia istnieje potrzeba stworzenia zło- tego standardu do oceny kontroli choroby w PZZP.

### 1.2.6. Zaostrzenie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych

Zaostrzenie PZZP (ang. *acute exacerbation of chronic rhinosinusitis* – AECRS) jest definiowane jako nasilenie objawów PZZP, które w wyniku zastosowanej terapii GKS i/lub antybiotykami powraca do stanu wyjściowego. Częstość występowania zaostrzenia PZZP różni się w zależności od badanej grupy pacjentów, pory roku oraz zastosowanych kryteriów rozpoznania.

## EPOS – Ocena kontroli objawów PZZP (w ciągu ostatniego miesiąca)



|                                                                                        | Dobrze kontrolowane PZZP<br>(wszystkie z poniższych cech) | Częściowo kontrolowane PZZP<br>(występuje co najmniej jedna cecha)                            | Niekontrolowane PZZP<br>(≥ 3 cechy częściowo kontrolowanego PZZP)                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Niedrożność nosa<sup>1</sup></b>                                                    | Występuje lub jest nieuciążliwa <sup>2</sup>              | Występuje przez większość dni w tygodniu <sup>3</sup>                                         | Występuje przez większość dni w tygodniu <sup>3</sup>                                         |
| <b>Wydzielina z nosa</b><br>(katar przedni / tylny)                                    | Niewielki, śluzowy <sup>2</sup>                           | Śluzowo-ropny przez większość dni w tygodniu <sup>3</sup>                                     | Śluzowo-ropny przez większość dni w tygodniu <sup>3</sup>                                     |
| <b>Ból twarzy/rozpieranie<sup>1</sup></b>                                              | Nie występuje lub jest nieuciążliwy <sup>2</sup>          | Występuje przez większość dni w tygodniu <sup>3</sup>                                         | Występuje przez większość dni w tygodniu <sup>3</sup>                                         |
| <b>Węch<sup>1</sup></b>                                                                | Normalny lub lekko upośledzony <sup>2</sup>               | Upośledzony <sup>3</sup>                                                                      | Upośledzony <sup>3</sup>                                                                      |
| <b>Zaburzenia snu/zmęczenie<sup>1</sup></b>                                            | Nie występuje <sup>2</sup>                                | Występuje <sup>3</sup>                                                                        | Występuje <sup>3</sup>                                                                        |
| <b>Badanie endoskopowe jam nosa</b> (jeśli dostępne)                                   | Prawidłowa błona śluzowa                                  | Nieprawidłowa błona śluzowa (polipy nosa, śluzowo-ropna wydzielina, zapalenie błony śluzowej) | Nieprawidłowa błona śluzowa (polipy nosa, śluzowo-ropna wydzielina, zapalenie błony śluzowej) |
| <b>Leczenie stanów nagłych</b><br>(w ciągu ostatnich 6 miesięcy)<br>(Rescue treatment) | Niepotrzebne                                              | Potrzebne raz                                                                                 | Objawy (jak powyżej) utrzymują się pomimo leczenia                                            |

<sup>1</sup>Objaw PZZP; <sup>2</sup> w badaniach VAS ≤ 5; <sup>3</sup> w badaniach VAS > 5

Ryc. 1.2.3. Ocena kontroli objawów PZZP

Nadal nie jest znana dokładna etiologia zaostrzenia PZZP, jednak uważa się, że jest ona wieloczynnikowa. W przeszłości zbyt duże znaczenie przypisywano zakażeniu bakteryjnemu w zaostrzeniu PZZP, tymczasem u większości pacjentów z zaostrzeniem PZZP nie wykrywa się typowych bakterii układu oddechowego. Wielu chorych na PZZP miało w przeszłości operacje zatok przynosowych, dlatego możliwe jest, że w tej grupie doszło do zaburzenia flory bakteryjnej, co sprzyja rozwojowi nietypowych dla układu oddechowego drobnoustrojów. Obecnie uważa się, że to zmniejszona równowaga flory bakteryjnej, a nie pojedynczy patogen, może wywołać u gospodarza reakcję zapalną.

Bardziej prawdopodobną przyczyną zaostrzenia PZZP mogą być infekcje wirusowe, zwłaszcza że istnieje coraz więcej dowodów na to, że infekcja rinowirusem może prowadzić do zapalenia eozynofilowego. Skoncentrowanie się na zapobieganiu oraz odpowiednim leczeniu zakażeń wirusowych może być bardziej skuteczne niż leczenie wtórnych infekcji antybiotykami czy leczenie eozynofilii za pomocą GKS, jakkolwiek istnieje potrzeba większej liczby badań w celu potwierdzenia tej koncepcji.

W dalszym ciągu brakuje dowodów naukowych, które by przesądzały o optymalnym leczeniu zaostrzenia PZZP. Istnieją tylko zalecenia oparte na doświadczeniach klinicznych i opiniach ekspertów. Jednak ze względu na cykliczność i samoograniczający się charakter zaostrzeń PZZP, należy pamiętać o „zjawisku regresji do średniej” (ang. *regression to the mean phenomena*). Obserwacje kliniczne lekarzy mogą być mało wiarygodne, ponieważ częstość samowyleczenia lub samoistnego ustępowania objawów jest znaczna. Dodatkowo pacjenci najczęściej są skłonni do szukania pomocy w okresie, kiedy ich objawy są najbardziej nasilone. Ustępowanie objawów bez leczenia jest dodatkowym czynnikiem utrudniającym przeprowadzanie badań klinicznych, albowiem jedynie badania kliniczne porównujące skuteczność leczenia z placebo mogą dostarczać wiarygodnych wniosków. Pomimo to GKS oraz antybiotyki prawdopodobnie pozostaną podstawą leczenia zaostrzeń PZZP, chociaż ich rola w tej terapii nie została dotychczas potwierdzona w literaturze (patrz rozdz. 1.6 i 6.1 w pełnej wersji EPOS 2020).

### 1.3. KONSEKWENCJE OSTREGO I PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA ZATOK PRZYNOSOWYCH

W rozdziale 3 zostały omówione konsekwencje zapaleń zatok przynosowych, tj. wpływ na jakość życia oraz ponoszone koszty, zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie.

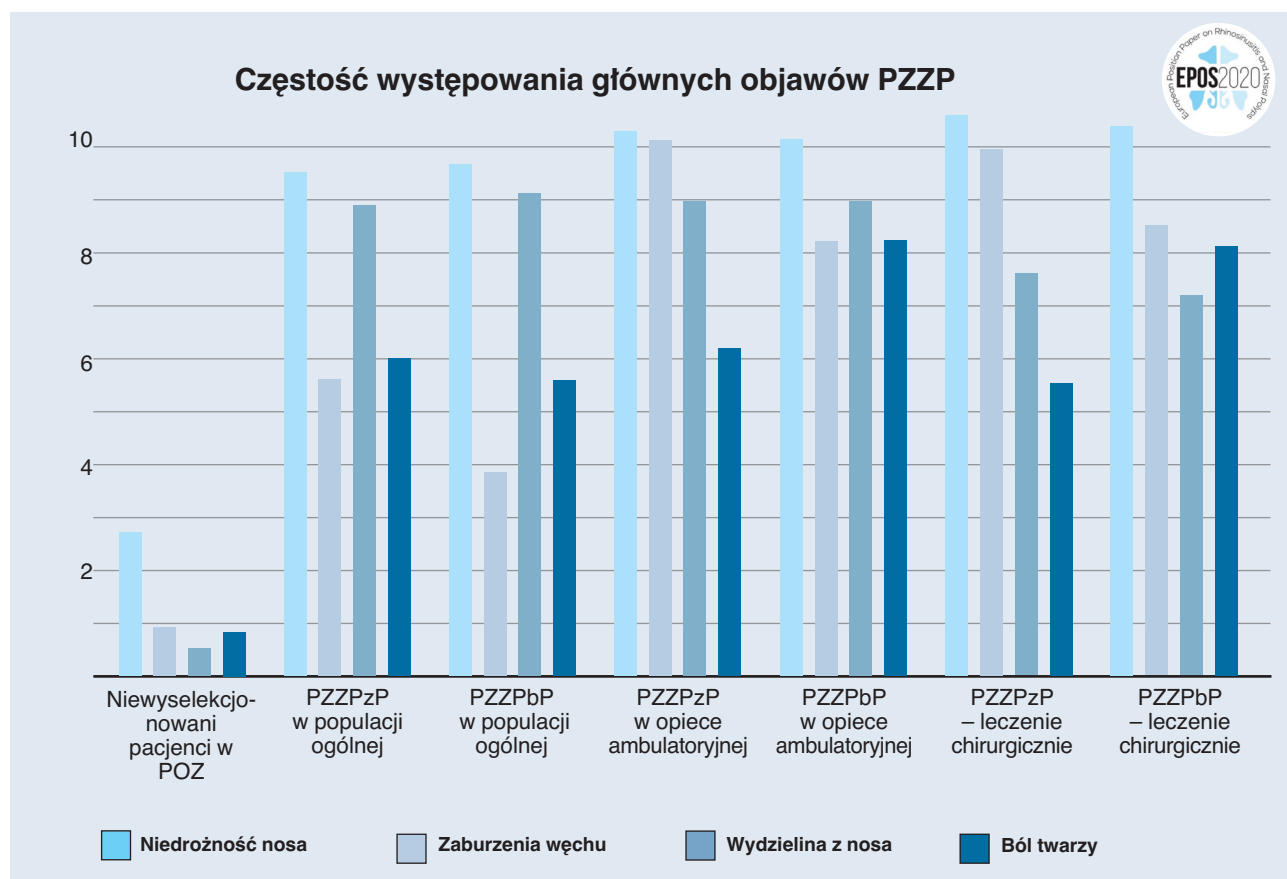
#### 1.3.1. Jakość życia (ang. *quality of life* – QoL)

Zarówno OZZP, jak i PZZP wiążą się ze znacząco negatywnym wpływem na jakość życia pacjentów. Ocenia się ją z pomocą różnego rodzaju zatwierdzonych kwestionariuszy, w tym ogólnych kwestionariuszy zdrowotnych EQ-5D<sup>(18,19)</sup> i SF36<sup>(20,21)</sup> oraz bardziej specyficznych w ocenie dolegliwości związanych z zapaleniem zatok przynosowych SNOT-16<sup>(22)</sup> i SNOT-22.<sup>(23)</sup> Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych w porównaniu z ostrym zapaleniem w większym stopniu wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentów.<sup>(24)</sup> Gliklich i Metson po raz pierwszy pokazali wpływ PZZP na ogólną jakość życia, wykazując, że PZZP ma większy wpływ na funkcjonowanie społeczne niż dusznica bolesna czy przewlekła niewydolność serca.<sup>(20)</sup> Ponadto niedawno ustalili, że ocena użyteczności stanu zdrowia (ang. *health utility values*), mierzona za pomocą EQ-5D, była w PZZP niższa niż w populacji ogólnej i porównywalna do innych chorób przewlekłych, takich jak astma oskrzelowa.<sup>(19)</sup>

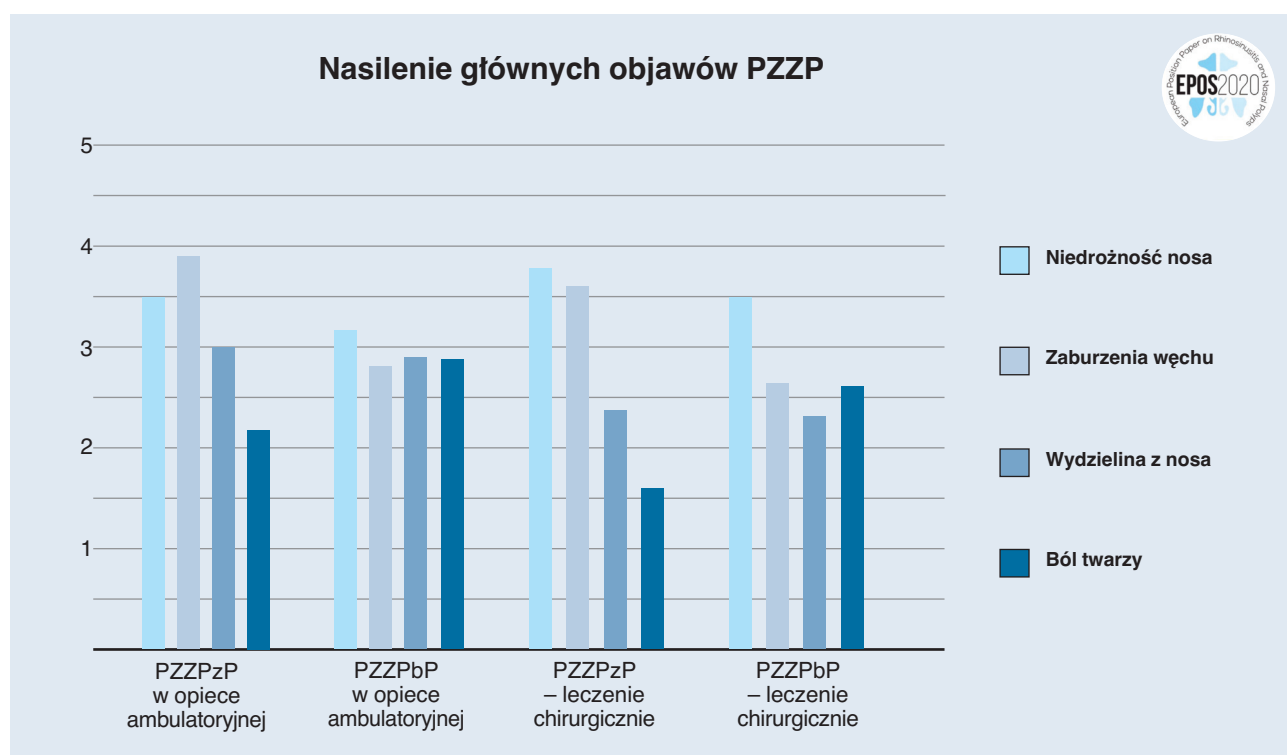
Główne objawy (ang. *cardinal symptoms*) PZZP to: upośledzenie drożności nosa, niedrożność nosa, wydzielina z nosa (przedni lub tylny katar), zaburzenie węchu, ból i uczucie rozpierania twarzy. Ich występowanie będzie różne u różnych pacjentów w zależności od tego, czy będą to pacjenci POZ, czyli osoby cierpiące na PZZP w ogólnej populacji, czy osoby będące pod opieką poradni specjalistycznej, czy też pacjenci wymagający operacji zatok. Także nasilenie choroby będzie zmienne w zależności od tego, czy będą to pacjenci leczenia ambulatoryjnie, czy operacyjnie. (**ryc. 1.3.1.**)

Najbardziej uciążliwymi i najczęstszymi dolegliwościami występującymi w PZZP z polipami jest niedrożność nosa oraz zaburzenia węchu i smaku. Również w PZZP bez polipów najczęściej występuje niedrożność nosa, a ból twarzy oraz wydzielina z nosa pojawia się równie często co zaburzenia smaku i węchu.<sup>(25,26)</sup> (**ryc. 1.3.2.**) U pacjentów zgłaszających się do laryngologa z głównymi objawami PZZP wartość predykcji na dodatnia rozpoznania PZZP wynosi 39,9 i cechuje się wysoką czułością i małą swoistością.<sup>(27)</sup>





Ryc. 1.3.1. Częstość występowania głównych objawów PZZP (25,26)



Ryc. 1.3.2. Nasilenie głównych objawów PZZP

Ogólna ocena stopnia nasilenia objawów ZZP jest w dużym stopniu uzależniona od badanej populacji. Pacjenci oczekujący na operację zgłaszają nasilenie objawów w zakresie od średniego do ciężkiego, a średnia wartość punktacji SNOT-22 w tej grupie wynosi 42,0 pkt, podczas gdy w grupie kontrolnej 9,3 pkt.<sup>(23)</sup> U pacjentów z PZZP bez polipów odnotowano wyższą przedoperacyjną punktację (44,2 pkt) w porównaniu z pacjentami z PZZP z polipami (41,0 pkt).

### 1.3.2. Koszty leczenia zapalenia zatok przynosowych

W przypadku zapalenia zatok przynosowych koszty ponoszone przez opiekę zdrowotną są znacznie wyższe niż innych schorzeń, takich jak choroba wrzodowa, astma oskrzelowa czy katar sienny.<sup>(28)</sup> W USA koszty bezpośrednie związane z leczeniem PZZP wynoszą obecnie od 10 do 13 miliardów dolarów rocznie, czyli 2609 dolarów na pacjenta w ciągu roku. W Europie koszty leczenia PZZP przedstawili w swojej pracy Wahid i współpracownicy. Autorzy ci oszacowali koszty podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej na 2974 GBP rocznie w grupie chorych na PZZP w porównaniu z 555 GBP w grupie kontrolnej. Ponadto chorzy na PZZP wydawali z własnej kieszeni średnio 304 GBP w porównaniu z 51 GBP wydawanych przez grupę kontrolną.<sup>(29)</sup> Lourijsen i współpracownicy ocenili, że w grupie chorych na PZZP z polipami roczne koszty bezpośrednie wynoszą 1501 euro.<sup>(30)</sup> Uważa się, że PZZP powoduje stopniowy wzrost bezpośrednich kosztów opieki zdrowotnej szacowanych na 2500 euro na jednego pacjenta w ciągu roku. Najwyższe koszty bezpośrednie związane są z grupą pacjentów, u których wystąpił nawrót polipów nosa po operacji.<sup>(31)</sup> Pomimo że koszty operacji zatok są wysokie, wahają się od 11 000 USD w USA do 1 100 USD w Indiach,<sup>(32-34)</sup> wykonanie jej oznacza zmniejszenie kosztów bezpośrednich w kolejnych dwóch latach po operacji.<sup>(35)</sup>

Koszty pośrednie zapalenia zatok przynosowych są znacznie wyższe niż koszty bezpośrednie. 85% pacjentów z zapaleniem zatok przynosowych znajduje się w wieku produkcyjnym (przedział wiekowy 18–65 lat), koszty pośrednie, takie jak absencja w pracy czy zmniejszona produktywność, znacznie zwiększają obciążenia ekonomiczne związane z PZZP.<sup>(35)</sup> W związku z tym zapalenie zatok przynosowych jest jednym z 10 najkosztowniejszych schorzeń dla pracodawców amerykańskich.<sup>(36)</sup> Ogółem całkowite koszty pośrednie PZZP zostały oszacowane w USA na ponad 20 miliardów dolarów rocznie,<sup>(37)</sup> głównie z powodu zmniejszonej produktywności w pracy.

## 1.4. OSTRE ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH, W TYM PRZEZIĘBIENIE ORAZ NAWRACAJĄCE OZZP U DOROSŁYCH I DZIECI

W rozdziale 4 zostały opisane: epidemiologia, patofizjologia, diagnostyka, diagnostyka różnicowa oraz postępowanie w OZZP u dorosłych i dzieci. Dodatkowo przedstawiono nową zintegrowaną strategię opieki opartej na dowodach.

### 1.4.1. Epidemiologia

W wytycznych EPOS 2012 zaproponowano podział OZZP na wirusowe OZZP (przeziębienie), powirusowe OZZP i ostre bakteryjne zapalenie zatok przynosowych (OBZZP). W ciągu ostatniej dekady klasyfikację tę wykorzystywano w prowadzonych badaniach naukowych. W badaniach z zastosowaniem kwestionariusza GA2LEN, przeprowadzonych w 3 miastach holenderskich, częstość występowania objawów wskazujących na powirusowe OZZP wynosiła 18% (17–21%).<sup>(38)</sup> OBZZP jest rzadką chorobą i szacuje się, że stanowi 0,5–2% wirusowych OZZP (przeziębienie).<sup>(2,39)</sup> Nawracające OZZP definiuje się jako występowanie 4–5 epizodów w ciągu roku z okresami wolnymi od objawów.<sup>(40-43)</sup> Każdy epizod musi spełniać kryteria ostrego powirusowego (lub bakteryjnego) zapalenia zatok przynosowych. Według autorów EPOS 2020 przed postawieniem rozpoznania „nawracającego OZZP” powinno się rozpoznać co najmniej jedno udokumentowane powirusowe OZZP z uwzględnieniem wyników badania endoskopowego jamy nosa i/lub tomografii komputerowej.

### 1.4.2. Czynniki predysponujące do OZZP i nawracającego OZZP

Czynniki predysponujące do wystąpienia OZZP są rzadko oceniane. Istnieją pewne dowody, że odmienności budowy anatomicznej mogą predysponować do nawracającego OZZP.<sup>(44-47)</sup> Predysponuje zarówno aktywne, jak i bierne palenie tytoniu. Ponadto istnieją pewne przesłanki, że współistniejąca przewlekła choroba może zwiększyć ryzyko wystąpienia OZZP po zachorowaniu na grype.<sup>(48-50)</sup> Inne potencjalne czynniki, takie jak alergia czy refluks żołądkowo-przełykowy, nie wydają się czynnikami predysponującymi do występowania OZZP.<sup>(51,52)</sup>

### 1.4.3. Patofizjologia OZZP

Autorzy EPOS systematycznie przeanalizowali dane z literatury w celu przedstawienia uporządkowanej wiedzy o patofizjologii OZZP z uwzględnieniem jego różnych postaci. Od czasu

opublikowania EPOS 2012 wzrosła liczba danych uzyskanych w badaniach eksperymentalnych potwierdzających tezę, iż nabłonek błony śluzowej nosa jest głównym miejscem wnikania wirusów oddechowych, a także aktywnym miejscem wstępnej odpowiedzi organizmu na zakażenie wirusowe. Kaskada procesu zapalnego zainicjowana przez komórki nabłonka nosa doprowadza do ich miejscowego uszkodzenia przez komórki napływowe, powodując obrzęk, obrzmienie, wysięk, wytwarzanie śluzu, a w efekcie blokadę ujść zatok, co ostatecznie prowadzi do OZZP lub zaostrenia OZZP (patrz rozdz. 4.2).

#### **1.4.4. Diagnostyka i diagnostyka różnicowa OZZP u dorosłych i dzieci**

Powirusowe OZZP jest powszechnym schorzeniem, występującym najczęściej jako następstwo infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych. Większość ostrych zakażeń wirusowych górnych dróg oddechowych jest schorzeniami samoograniczającymi się, dlatego też powirusowe OZZP można diagnozować dopiero po 10 dniach występowania objawów, chyba że po 5 dniach od początku infekcji nastąpi ich wyraźne nasilenie. Subiektywna ocena powinna uwzględniać stopień nasilenia i czas trwania objawów (patrz powyżej). Zalecaną metodą oceny stopnia nasilenia objawów jest wizualna skala analogowa (VAS) w postaci 10-centymetrowego odcinka, na którym pacjent określa intensywność swoich objawów.

Zakażenie bakteryjne może wystąpić w przebiegu OZZP, jednak w większości przypadków leczenie antybiotykami ma niewielki wpływ na przebieg infekcji (patrz rozdz. 1.4.5). W wielu badaniach starano się ustalić zestaw objawów oraz wskazówek, które pozwoliłyby przewidzieć cięższy przebieg choroby, a zwłaszcza infekcję bakteryjną, a także prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie antybiotykami.<sup>(53)</sup> Autorzy EPOS 2020 akceptują w tym zakresie wcześniejszą wersję EPOS, uznając, że do rozpoznania OZZP upoważnia występowanie co najmniej 3 z 5 objawów: zmiana barwy wydzieliny, silny ból w obrębie twarzy, gorączka, podwyższone wartości OB/CRP oraz ponowne nasilenie objawów.

#### **1.4.5. Leczenie OZZP u dorosłych i dzieci**

Na potrzeby rekomendacji EPOS 2020 dokonano systematycznego przeglądu oceniającego leczenie różnych postaci OZZP (wirusowe, powirusowe i bakteryjne). Znalezione wiele przeglądów systematycznych i sprawozdań opisujących ostre wirusowe zapalenie zatok przynosowych. W przypadku powirusowego OZZP i OBZZP wykonano systematyczny przegląd piśmiennictwa

dotyczący dzieci i dorosłych. Różne formy leczenia, poziom dowodów i zaleceń przedstawiono w tabelach 1.4.1–1.4.5. Jeśli chodzi o leki, których nie uwzględniono w tabelach, to nie znaleziono stosownych randomizowanych badań klinicznych na ich temat. Na podstawie analizy przeglądów systematycznych zaproponowano nowy system leczenia (**rycina 1.4.1**), który prawie u wszystkich pacjentów z OZZP powinien być objawowy, a w razie potrzeby połączony z GKS stosowanymi miejscowo. Wskazania do antybiotykoterapii w tych przypadkach są bardzo ograniczone i powinna być ona wdrożona w przypadkach o ciężkim przebiegu choroby, z takimi objawami, jak wysoka gorączka, silny ból i podwyższone wartości OB.<sup>(3)</sup>

W rozdziale 4 omówiono powikłania OBZZP. Powikłania bakteryjnego zapalenia zatok przynosowych są rzadkie, ale potencjalnie poważne. Badania wykazały, że rutynowa antybiotykoterapia w trakcie leczenia OZZP nie zapobiega jego występowaniu. Aby wcześniej rozpoznawać potencjalne powikłania, zawsze należy mieć na uwadze możliwość ich wystąpienia.

### **1.5. EPIDEMIOLOGIA, CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE, PATOFIZJOLOGIA I DIAGNOSTYKA PZZP**

#### **1.5.1. Epidemiologia i czynniki predysponujące**

Szacuje się, że na PZZP cierpi od 5,5%, do 28% populacji ogólnej.<sup>(4,5,54,55)</sup> PZZP częściej występuje u palaczy niż u osób niepalących.<sup>(4)</sup> Częstość PZZP rozpoznawana samodzielnie przez lekarzy na podstawie zgłaszanych objawów jest podobna do częstości szacowanej przez autorów EPOS.<sup>(4)</sup> Rozpoznawanie PZZP na podstawie objawów w połączeniu z oceną endoskopową lub tomografią komputerową zmniejsza występowanie PZZP o 3–6%.<sup>(56–58)</sup> Występowanie PZZP jest powiązane z astmą – szacuje się, że 25% pacjentów chorych na PZZP ma astmę w porównaniu z 5% osób z populacji ogólnej. PZZP jest również związane z POCHP, hipogammaglobulinemią oraz refluksem żołądkowo-przełykowym (patrz rozdz. 5.1). Nasilający wpływ na objawy PZZP mają również palenie tytoniu, zanieczyszczenie powietrza i narażenie zawodowe. Częstość występowania alergii w PZZP może różnić się w zależności od fenotypu, przy czym CCAD (choroba atopowa środkowego piętra jam nosa) i AFRS (alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych) mają większą korelację z alergią niż PZZP z polipami i PZZP bez polipów.<sup>(59,60)</sup> Duża część pacjentów, u któ-





Ryc. 1.4.1. Postępowanie w ostrym zapaleniu zatok przynosowych

rych zdiagnozowano przewlekłe choroby górnych dróg oddechowych, zgłasza nasilenie objawów po spożyciu alkoholu.<sup>(61)</sup>

### 1.5.2. Genetyka

Obecny stan wiedzy z zakresu genomiki PZZP daje nadzieję na odkrycie nowych mechanizmów rozwoju choroby oraz markerów pozwalających przewidywać optymalną reakcję na dostępne metody leczenia. Jednak obecnie genetyka nie po-

zwala przewidywać choroby ani wyniku jej leczenia. Wykorzystanie genetyki jest ograniczone do skrajnych przypadków, w których umożliwia zrozumienie molekularnych podstaw choroby. Jest możliwe, że w ciągu najbliższych lat zostaną zidentyfikowane pojedyncze lub złożone genetyczne cechy predysponujące do PZZP, mające wpływ na ewolucję choroby oraz reakcję na leczenie farmakologiczne lub operacyjne.<sup>(62,63)</sup>

**Tabela 1.4.1. Dowody i zalecenia dotyczące leczenia dorosłych i dzieci z ostrym wirusowym zapaleniem zatok przynosowych (przeziębienie)\***

| Leczenie                                                                        | Kategoria dowodu | Rekomendacje GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, <a href="http://www.gradeworkinggroup.org/">http://www.gradeworkinggroup.org/</a> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antybiotyki</b>                                                              | 1a (-)           | Nie ma żadnych dowodów naukowych, że antybiotykoterapia korzystnie wpływa na przebieg przeziębienia lub ostrego ropnego nieżytu nosa u dzieci lub dorosłych. Istnieją dowody, że antybiotyki podawane w przypadku przeziębienia u osób dorosłych oraz u osób w każdym wieku w przypadku ostrego ropnego nieżytu nosa wywołują znaczące działania niepożądane. Nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyków w tych stanach.                                                                                                                       |
| <b>Donosowe GKS</b>                                                             | 1a (-)           | Obecne dowody naukowe nie pozwalają na zalecanie stosowania donosowych GKS w celu zmniejszenia objawów przeziębienia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Leki przeciw-histaminowe</b>                                                 | 1a               | Leki przeciwhistaminowe mają ograniczony, krótkoterminowy (1. i 2. dzień leczenia) korzystny wpływ zmniejszający nasilenie objawów u dorosłych, jednak efekt ten nie utrzymuje się długoterminowo. Nie mają klinicznie istotnego wpływu na zmniejszenie niedrożności nosa, kataru czy kichania.                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Leki obkurczające (doustne/donosowe)</b>                                     | Ia               | Aktualne dowody sugerują, że wielokrotne dawki leków obkurczających mogą mieć niewielki pozytywny wpływ na subiektywne odczucie poprawy drożności nosa u osób dorosłych chorych na przeziębienie. Stosowane krótkoterminowo nie wydają się zwiększać ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u osób dorosłych.                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Paracetamol (acetaminofen)</b>                                               | Ia               | Paracetamol może zmniejszać uczucie niedrożności nosa oraz kataru, jednak nie wpływa na poprawę innych objawów przeziębienia (ból gardła, złe samopoczucie, kichanie i kaszel).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)</b>                                 | Ia               | Nie zmniejszają znacząco nasilenia objawów ani czasu trwania przeziębienia. Wykazują efekt przeciwbólowy, łagodząc bóle głowy, ucha oraz mięśni i stawów. Umiarkowanie wpływają na złe samopoczucie. Nie mają wpływu na ból gardła, natomiast ich wpływ na utrzymywanie się dreszczy nie jest jednoznaczny. Nie łagodzą objawów ze strony układu oddechowego, takich jak kaszel czy wydzielina z nosa, jednak mają pozytywny wpływ na kichanie. Nie ma dowodów na zwiększone występowanie działań niepożądanych w grupach pacjentów stosujących NLPZ. |
| <b>Połączenie leków przeciw-histaminowych, obkurczających i przeciwbólowych</b> | Ia               | Połączenie leków przeciwhistaminowych, obkurczających i przeciwbólowych ma pewne zalety w leczeniu przeziębienia u osób dorosłych i starszych dzieci. Należy rozważyć korzyści i potencjalne działania niepożądane. Nie ma dowodów na skuteczność takiego leczenia u małych dzieci.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bromek ipratropium</b>                                                       | Ia               | Istniejące dowody wskazują, że bromek ipratropium może być skuteczny w leczeniu kataru. Nie ma wpływu na drożność nosa, a jego użycie wiąże się z większą liczbą działań niepożądanych w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia, jednak występujące podczas jego stosowania działania niepożądane były dobrze tolerowane i samoograniczające.                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Płukanie jam nosa fizjologicznym roztworem soli</b>                          | Ib               | Płukanie jam nosa fizjologicznym roztworem soli może przynieść korzyści w zakresie łagodzenia objawów ostrej infekcji górnych dróg oddechowych. Korzyści z takiego postępowania występują przede wszystkim u dzieci i jest ono przez autorów EPOS 2020 uważane za jedną z opcji terapeutycznych.                                                                                                                                                                                                                                                      |

Tabela 1.4.1. cd.

| Leczenie                                      | Kategoria dowodu | Rekomendacje GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, <a href="http://www.gradeworkinggroup.org/">http://www.gradeworkinggroup.org/</a> )                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Para wodna, ciepłe, wilgotne powietrze</b> | 1a (-)           | Aktualne dowody naukowe nie wykazały żadnych korzyści ani szkód wynikających z oddychania ogrzonym i nawilżonym powietrzem podczas leczenia przeziębienia.                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Probiotyki</b>                             | Ia               | Probiotyki mogą być skuteczniejsze niż placebo w zapobieganiu ostrym infekcjom górnych dróg oddechowych, jednak jakość dowodów na ten temat jest (bardzo) niska.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Witamina C</b>                             | Ia               | Biorąc pod uwagę wpływ witaminy C na czas trwania i nasilenie objawów przeziębienia (przy regularnej suplementacji), a także niskie koszty i bezpieczeństwo jej stosowania, można zasugerować, aby osoby przeziębione samodzielnie sprawdziły, czy w ich przypadku stosowanie witaminy C jest korzystne.                                                                                                                          |
| <b>Szczepionki</b>                            | 1b (-)           | Nie ma jednoznacznych wyników badań, które uzasadniałyby stosowanie szczepionek w zapobieganiu przeziębieniom u zdrowych osób, w przeciwieństwie do stosowania szczepionek przeciwko grypie.                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Ćwiczenia fizyczne</b>                     | Ia               | Regularne ćwiczenia fizyczne o umiarkowanej intensywności mogą mieć korzystny wpływ na zapobieganie przeziębieniom.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Echinacea</b>                              | 1a (-)           | W badaniach nie wykazano korzyści stosowania preparatów zawierających echinacę w leczeniu przeziębienia. Uważa się, iż niektóre produkty mogą przynieść niewielkie pozytywne efekty – wyniki pojedynczych badań wykazały korzystne działanie preparatów zawierających echinacę w profilaktyce przeziębienia. Jednak jej potencjalne działania terapeutyczne mają wątpliwe znaczenie w praktyce klinicznej.                        |
| <b>Cynk</b>                                   | Ia               | Cynk stosowany w postaci octanu cynku lub glukonianu cynku w dawce $\geq 75$ mg/dobę, w ciągu 24 godzin od pojawienia się objawów znacznie skraca czas trwania przeziębienia. Osobom rozważających przyjmowanie cynku zaleca się stosowanie go w zwiększonej dawce przez cały czas trwania przeziębienia. Z powodu braku wystarczających danych nie można wydać jednoznacznych zaleceń co do profilaktycznej suplementacji cynku. |
| <b>Leki ziołowe (bez echinacei)</b>           | Ib               | Niektóre leki ziołowe, takie jak BNO1016, eukaliptol i ekstrakt z brodziuszki wiechowatej ( <i>Andrographis paniculata</i> ) mają korzystny wpływ na przebieg przeziębienia, nie powodując działań niepożądanych. Brakuje systematycznego przeglądu literatury oceniającego te substancje.                                                                                                                                        |
| <b>Fusafungina</b>                            | Ia               | Fusafungina jest skuteczną metodą leczenia przeziębienia, szczególnie w przypadku wczesnego rozpoczęcia przyjmowania leku. Zaobserwowano poważne reakcje alergiczne (skurcz oskrzeli) po zastosowaniu fusafunginy i z tego powodu lek ten wycofano z obrotu.                                                                                                                                                                      |

\* Na podstawie przeglądów systematycznych



**Tabela 1.4.2. Dowody i zalecenia dotyczące leczenia osób dorosłych z ostrym powirusowym zapaleniem zatok przynosowych**

| Leczenie                                               | Kategoria dowodu | Rekomendacje Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antybiotyki</b>                                     | 1a (-)           | Nie wykazano korzyści ze stosowania antybiotykoterapii u dorosłych chorych na powirusowe OZZP. Antybiotykoterapia nie ma wpływu na proces leczenia ani na czas trwania choroby, a powoduje wiele działań niepożądanych. Na podstawie dowodów naukowych o średnim poziomie wiarygodności oraz faktu, że ostre powirusowe zapalenie zatok przynosowych jest chorobą samoograniczającą się, autorzy EPOS 2020 nie zalecają stosowania antybiotyków u dorosłych pacjentów z powirusowym OZZP.                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Glikokortykosteroidy (GKS) donosowe</b>             | 1a               | GKS donosowe są skuteczne w zmniejszaniu objawów u dorosłych pacjentów z powirusowym OZZP, jednak skutek ich działania jest niewielki. Nie wykazano ich wpływu na jakość życia chorych. Z uwagi na samoograniczający się charakter powirusowego OZZP, umiarkowaną jakość dowodów naukowych oraz niewielki efekt kliniczny, autorzy EPOS 2020 zalecają przepisywanie donosowych GKS jedynie wtedy, gdy konieczne jest złagodzenie objawów powirusowego OZZP.                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Glikokortykosteroidy (GKS) ogólnoustrojowe</b>      | 1a               | GKS ogólnoustrojowe stosowane razem lub bez antybiotyku nie wpływają dodatnio na wyleczenie w ciągu 7–14 dni. W porównaniu z placebo istnieje niewielki, ale istotny wpływ GKS ogólnoustrojowych na zmniejszenie bólu twarzy w 4–7 dniu leczenia. Brak badań porównujących GKS ogólnoustrojowe z GKS donosowymi. Z uwagi na niską jakość dowodów naukowych, liczbę pacjentów wymagających leczenia (ang. <i>numbers needed to treat</i> – NNT) oraz potencjalne działania niepożądane autorzy EPOS 2020 nie zalecają stosowania GKS ogólnoustrojowych u pacjentów z powirusowym OZZP.                                                                                                                            |
| <b>Leki obkurczające (doustne/donosowe)</b>            | Ib               | Leki obkurczające mogą być skuteczne w zwiększaniu klirensu śluzowo-rzęskowego w ostrym okresie choroby. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ tych substancji na ustępowanie lub zmniejszanie się objawów powirusowego OZZP. Brak istotnych danych klinicznych upoważnia autorów EPOS 2020 do wyrażenia opinii o braku celowości stosowania leków obkurczających w powirusowym OZZP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Płukanie jam nosa fizjologicznym roztworem soli</b> | Ib               | W jednym „małym” badaniu nie wykazano różnic pomiędzy stosowaniem sprayu do nosa zawierającego fizjologiczny roztwór soli a brakiem leczenia. W kolejnych badaniach wykazano korzystny efekt płukania jam nosa dużymi objętościami fizjologicznego roztworu soli w porównaniu z małymi objętościami w leczeniu ropnego wycieku z nosa lub spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła. Z uwagi na bardzo niską jakość dowodów naukowych nie można wydać jednoznacznych zaleceń co do włączenia płukania jam nosa do terapii powirusowego OZZP. Jednak z teoretycznego punktu widzenia można oczekiwać, że płukanie jam nosa fizjologicznym roztworem soli będzie raczej korzystnie wpływać na proces leczenia. |
| <b>Homeopatia</b>                                      | Ib               | W jednym badaniu wykazano pozytywny wpływ homeopatii (Sinfronal) na zmniejszenie objawów oraz poprawę obrazu radiologicznego w leczeniu powirusowego OZZP w porównaniu z placebo. Z uwagi na ograniczone dowody autorzy EPOS 2020 nie są w stanie przedstawić jednoznacznych zaleceń co do celowości stosowania homeopatii w powirusowym OZZP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Leki ziołowe</b>                                    | Ib               | Niektóre leki ziołowe, takie jak BNO1016, krople z pelargonii afrykańskiej ( <i>Pelargonium sidoides</i> ), myrtol (i inne oleje) korzystnie wpływają na objawy przeziębienia, nie powodując działań niepożądanych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

Tabela 1.4.3. Dowody i zalecenia dotyczące leczenia dzieci z ostrym powirusowym zapaleniem zatok przynosowych

| Leczenie                                   | Kategoria dowodu | Rekomendacje Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antybiotyki</b>                         | 1a (-)           | Stosowanie antybiotyków u dzieci chorych na powirusowe OZZP nie wpływa na wyleczenie czy znaczną poprawę. Na podstawie dowodów naukowych o średnim poziomie wiarygodności oraz faktu, że ostre powirusowe zapalenie zatok przynosowych jest chorobą samoograniczającą się, autorzy EPOS 2020 nie zalecają stosowania antybiotyków u dzieci z powirusowym OZZP.                                                                                                           |
| <b>Glikokortykosteroidy (GKS) donosowe</b> | 1a               | GKS donosowe wydają się skuteczne w zmniejszaniu objawów występujących u dzieci z powirusowym OZZP, w przeciwieństwie do antybiotykoterapii. Powirusowe OZZP jest chorobą samoograniczającą się. Z uwagi na bardzo niską jakość dowodów naukowych autorzy EPOS 2020 nie zalecają stosowania GKS donosowych u dzieci z powirusowym OZZP.                                                                                                                                  |
| <b>Leki przeciwhistaminowe</b>             | 1b (-)           | Istnieje jedno badanie naukowe oceniające działanie leków przeciwhistaminowych vs placebo, stosowanych razem z antybiotykoterapią (nieskuteczną) w leczeniu powirusowego OZZP u dzieci. W badaniach tych nie wykazano dodatkowego, korzystnego wpływu leków antyhistaminowych na wyniki leczenia tej grupy pacjentów. Z uwagi na bardzo niską jakość dowodów naukowych autorzy EPOS 2020 nie zalecają stosowania leków przeciwhistaminowych u dzieci z powirusowym OZZP. |
| <b>Lizaty bakteryjne</b>                   | Ib               | W jednym badaniu naukowym wykazano skrócenie czasu trwania objawów powirusowego OZZP pod wpływem stosowania lizatu bakteryjnego OM-85-BV.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

### 1.5.3. Rosnące znaczenie kliniczne patofizjologii PZZP

Wyniki badań nad etiologią i patogenezą PZZP mają minimalny wpływ na postępowanie terapeutyczne, przez co dla lekarza klinicysty są w większości mało istotne. Dotychczas wyróżniano dwie postacie PZZP: postać z polipami nosa lub bez polipów nosa. W leczeniu PZZP z polipami powszechnie stosowano GKS, natomiast w PZZP bez polipów – antybiotyki. Uzasadnieniem takiego postępowania były zalecenia oparte na wieloletnich przypuszczeniach, że PZZP bez polipów jest wynikiem niecałkowicie wyleczonej ostrej infekcji bakteryjnej, która przekształciła się w stan „przewlekły”, natomiast PZZP z polipami jest związane z lokalną lub ogólną reakcją alergiczną. Leczenie chirurgiczne uważano za jedyną możliwość terapii przy niepowodzeniu leczenia farmakologicznego. Od co najmniej 20 lat uważa się, że takie podejście jest zbyt uproszczeniem leczenia PZZP. Powstały nowe przypuszczenia, że PZZP jest zespołem o wieloczynnikowej etiologii, wynikającej z nieprawidłowej interakcji pomiędzy różnymi czynnikami środowiskowymi a układem odpornościowym gospodarza. Badania na dużych populacjach nie pozwoliły ustalić, które z tych czynników moż-

na uznać za istotne, pomimo to prowadzono dalsze badania, mające na celu wstępne ustalenie przyczyn PZZP oraz możliwych metod leczenia. Na podstawie wyników tych badań skupiono się na zmianach tkankowych wywoływanych przez te czynniki zamiast na samych czynnikach. Poniższe krótkie streszczenie prezentuje, jak w ciągu ostatnich 20 lat powoli zmieniały się metody leczenia pacjentów z PZZP.

Prace oceniające rolę grzybów jako kluczowego czynnika etiologicznego u pacjentów cierpiących na oporne PZZP zapoczątkowały badania nad etiologią i patogenezą PZZP. Po krótkim czasie postawiono hipotezę, że to gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*), tworząc biofilm i powodując oporność na leczenie, może być rywalem grzybów. Następnie zaproponowano bardziej ogólną teorię dysbiozy, w której dochodzi do zachwiania równowagi mikrobiologicznej jamy nosa, co powoduje występowanie zapalenia w miejscach podatnych anatomicznie. Niestety, terapie skierowane przeciw grzybom, gronkowcowi złocistemu czy zmieniające mikrobiom były nieskuteczne i rozczarowujące. Dało to asumpt do nowego podejścia terapeutycznego: odwrócono uwagę od preparatów przeciwdrobnoustrojowych i skierowano ją na korygowanie dysfunkcji

**Tabela 1.4.4. Dowody i zalecenia dotyczące leczenia osób dorosłych z ostrym bakteryjnym zapaleniem zatok przynosowych (OBZZP)**

| Leczenie                                               | Kategoria dowodu | Rekomendacje Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antybiotyki</b>                                     | 1a               | Antybiotyki są skuteczne w grupie pacjentów z objawami sugerującymi OBZZP. Na podstawie ograniczonych danych (dwa badania w porównaniu z jednymi) można sądzić, że amoksycylina/penicylina (beta-laktamy) są skuteczne w leczeniu OBZZP w porównaniu z nieskuteczną moksyflokscyną (fluorochinolon). Poprawa kliniczna po zastosowaniu beta-laktamów jest widoczna już po 3 dniach od rozpoczęcia kuracji, z następczą dalszą poprawą po zakończeniu terapii. Jednak konieczna jest staranna selekcja pacjentów z OBZZP kwalifikowanych do leczenia tymi preparatami w celu uniknięcia niepotrzebnego stosowania antybiotyków i narażenia pacjentów na działania niepożądane. |
| <b>Leki przeciw-histaminowe</b>                        | 1b (-)           | Istnieje jedno badanie oceniające działanie leków przeciwhistaminowych w porównaniu z placebo w grupie dorosłych pacjentów cierpiących na alergiczny nieżyt nosa oraz OBZZP. Badanie to nie wykazało istotnych korzyści z zastosowania leków przeciwhistaminowych w tej grupie pacjentów. Z uwagi na bardzo niską jakość dowodów naukowych autorzy EPOS 2020 nie mogą zalecić stosowania leków przeciwhistaminowych w leczeniu powirusowego OZZP i OBZZP.                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Płukanie jam nosa roztworem fizjologicznym soli</b> | 1b (-)           | W badaniach porównujących stosowanie aerozoli z hipertonicznym i izotonicznym roztworem soli oraz z brakiem dodatkowego leczenia poza antybiotykoterapią nie wykazano różnic między badanymi grupami. Z uwagi na bardzo niską jakość dowodów naukowych nie można udzielić jednoznacznych zaleceń co do celowości płukania jam nosa fizjologicznym roztworem soli.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Hialuronian sodu</b>                                | Ib               | W jednym badaniu oceniającym nebulizację z hialuronianu sodu jako leczenie uzupełniające terapię lewofloksacyną i prednizonem w porównaniu z placebo wykazano znaczne zmniejszenie objawów oraz poprawę progu czucia zapachów u pacjentów w grupie leczonej nebulizacjami z hialuronianem sodu. Z uwagi na bardzo niską jakość dowodów naukowych nie można wydać jednoznacznych zaleceń co do stosowania hialuronianu sodu.                                                                                                                                                                                                                                                   |

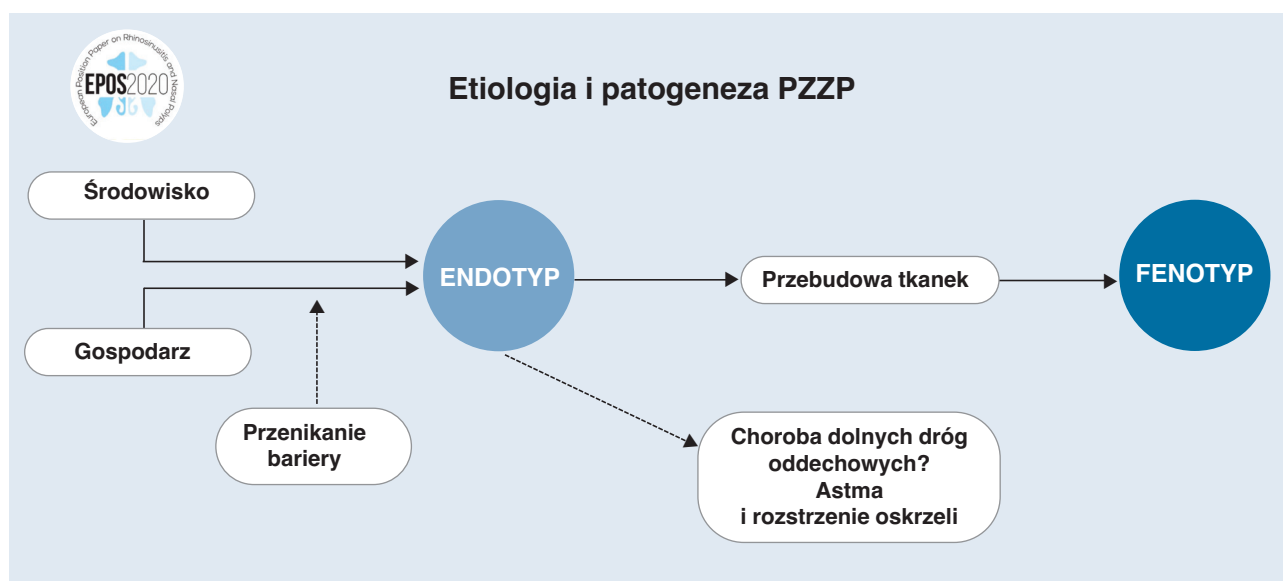
**Tabela 1.4.5. Dowody i zalecenia dotyczące leczenia dzieci z ostrym bakteryjnym zapaleniem zatok przynosowych (OBZZP)**

| Leczenie           | Kategoria dowodu | Rekomendacje Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antybiotyki</b> | 1a (-)           | Dane dotyczące wpływu antybiotykoterapii na wyleczenie/zmniejszenie nasilenia objawów w OBZZP u dzieci są bardzo ograniczone. Istnieją tylko dwa badania z ograniczoną liczbą uczestników, w których nie wykazano znaczącej różnicy pomiędzy grupą leczoną antybiotykami a grupą placebo. Jednocześnie w grupie pacjentów leczonych antybiotykami odnotowano znaczący wzrost liczby działań niepożądanych. Potrzebne są badania na większej grupie, aby wyjaśnić różnicę między wynikami u osób dorosłych, u których antybiotyki w OBZZP okazały się skuteczne, a wynikami u dzieci. |
| <b>Mukolityki</b>  | 1b (-)           | Erdosteina jako dodatek do antybiotyku nie była bardziej skuteczna niż placebo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

immunologicznej u danego pacjenta z PZZP. Do tego czasu rozumiano, że zarówno jamy nosa, jak i zatoki nie są sterylne: kolonizacja jamy nosa i zatok przynosowych przez wirusy, bakterie i grzyby zaczyna się już od urodzenia. U osób zdrowych błona śluzowa pełni funkcję bariery, która moduluje interakcje z układem odpornościowym gospodarza, promuje tolerancję i równowagę, a także zapobiega stanom zapalnym i je ogranicza. U pacjentów z PZZP bariera ta jest przewlekłe penetrowana przez proces zapalny, co w licznych przypadkach prowadzi do przebudowy tkanek i wystąpienia objawów klinicznych. Teoretycznie powinna być możliwa identyfikacja zmienności genetycznych lub epigenetycznych w układzie immunologicznym gospodarza, pozwalających na rozwój PZZP, zapewniająca tym samym cele dla przyszłych terapii. Niestety, poza mukowiscydozą i genem CFTR, genetyka PZZP wydaje się dość złożona i obejmuje wiele genów, z których każdy wykazuje mały wpływ na nasilenie objawów (ang. *effect size*). Co więcej, niezbędne do identyfikacji tych genów badania genetyczne na dużych populacjach są bardzo kosztowne i wskutek tego nie zostały nigdy przeprowadzone. Konsekwentnie, podejście takie uznano za niepraktyczne, a metody leczenia PZZP oparte na domniemanych czynnikach etiologicznych – zarówno gospodarza, jak i środowiska – miały niewielki efekt kliniczny. Niemniej jednak badania te ujawniły wiele informacji o charakterze procesów zapalnych toczących się w PZZP.

Niepowodzenie leczenia opartego wyłącznie na czynnikach etiologicznych PZZP nie jest zaskakujące z perspektywy czasu, ponieważ chorobę tę

zazwyczaj rozpoznaje się u osób dorosłych w 5. dekadzie życia. Ten długi czas przed wystąpieniem choroby sugeruje złożoną interakcję gospodarza – środowiska, z dużą zmiennością jeśli chodzi o jej charakter, kolejność działania czynników egzogennych i ich natężenie, w tym nakładanie się czynników losowych. Analiza tego procesu u pojedynczego pacjenta byłaby zniechęcająca, jeśli nie niemożliwa, i nie prowadziłaby do dalszego rozwoju ścieżek terapeutycznych. Dla przykładu – identyfikacja palenia tytoniu jako czynnika rakotwórczego może pomóc w zapobieganiu nowotworom przez unikanie palenia, jednak nie będzie miała znaczącego wpływu na leczenie pacjenta, u którego już wcześniej wystąpił ten problem. **Rycina 1.5.1** ilustruje współczesny model patogenezy PZZP. Zamiast analizować złożone i zazwyczaj nieznane czynniki, które powodują PZZP u danego pacjenta, skupiono się na powstałym zapaleniu, które rozwija się w tkankach zatok przynosowych. W centrum zainteresowania znalazła się identyfikacja ścieżek molekularnych i endotypów, które zostały uruchomione. Dodatkowo takie podejście znalazło wsparcie w postępach, jakie się dokonały w rozumieniu fizjologicznej odpowiedzi immunologicznej przeciwko patogenom przenikającym przez barierę błony śluzowej. Kiedy bariera ta zostanie naruszona, dochodzi do samoograniczającej się odpowiedzi immunologicznej, charakteryzującej się odpowiedzią komórkową i cytokinową ukierunkowaną na jeden z trzech typów patogenów: typ 1 – wirusy, typ 2 – pasożyty oraz typ 3 – pozakomórkowe bakterie i grzyby. Wszystkie te reakcje kończą się eliminacją patogenów i przywróce-



Ryc.1.5.1. Etiologia i patogeneza PZZP



niem integralności bariery tworzonej przez błonę śluzową. W przypadku PZZP penetracja błony śluzowej powoduje przewlekłą odpowiedź zapalną, która nie ustępuje, wykorzystując ścieżki typu 1, 2 lub 3 osobno lub w połączeniach. W zapaleniu typu 2 dochodzi do uwolnienia cytokin IL-4, IL-5 i IL-13 oraz aktywacji i rekrutacji eozynofili i komórek tucznych. Badania nad PZZP wykazały, że pacjenci z czystym lub mieszanym endotypem typu 2 są zwykle znacznie bardziej oporni na obecnie stosowane terapie, wykazując znaczną częstość nawrotów w porównaniu z pacjentami prezentującymi czyste endotypy typu 1 lub 3. Ponadto podczas gdy typ 2 PZZP wyraźnie różni się u poszczególnych pacjentów pod względem intensywności zapalenia, mogą istnieć podtypy, w których jedynie wybrane elementy szlaku odpowiedzi immunologicznej są wzmocnione (np. aktywacja mastocytów, eozynofili czy komórek plazmatycznych). Najważniejsze, że obecnie dysponujemy lekami biologicznymi, które są skierowane przeciwko określonym fazom zapalenia typu 2. W bardzo niedalekiej przyszłości mogą być dostępne spersonalizowane leki dla chorych na PZZP, u których leczenie będzie oparte na molekularnych biomarkerach dla endotypu lub subendotypu, który jest akurat aktywowany u konkretnego pacjenta.

Remodeling tkanek nosa i zatok przynosowych w PZZP polega przede wszystkim na tworzeniu się polipów, hiperplazji komórek kubkowych oraz zaburzeniu bariery nabłonkowej, które łącznie mogą być odpowiedzialne za wiele lub większość objawów PZZP. W przypadku przebudowy bariery nabłonkowej dochodzi do zwiększenia jej przepuszczalności, co prawdopodobnie odpowiada za przewlekły lub nawracający charakter PZZP. Wszystkie te zmiany są najbardziej widoczne w PZZP typu 2 i one to prawdopodobnie odpowiadają za większą liczbę objawów oraz wysoki wskaźnik niepowodzeń leczenia. Dokładny związek pomiędzy endotypem a przebudową błony śluzowej nie jest całkowicie jasny, ale ostatnie doniesienia sugerują, że może być on zarówno przyczyną, jak i skutkiem PZZP, co przedstawiono na **ryc. 1.5.1**. Zwłaszcza zastosowanie leków biologicznych, które tłumią odpowiedź występującą w endotypie typu 2, przyczynia się do zmniejszenia wielkości polipów nosa. Odwrócenie hiperplazji komórek kubkowych nie zostało jeszcze udokumentowane, ale badania *in vitro* sugerują, że przebudowa związana z barierą nabłonkową jest powodowana w dużej mierze przez cytokiny charakterystyczne dla typu 2. Leki biologiczne tłumiące zapalenie typu 2 mogą zmniejszać stan zapalny, odwrócić przebudowę oraz ograniczyć

częstość nawrotów, zmieniając tym samym przebieg kliniczny najcięższych fenotypów PZZP. Dalsze badania nad zapaleniem typu 2 będą niezwykle pomocne w poszukiwaniu leków, które potencjalnie mogą zrewolucjonizować leczenie PZZP.<sup>(64)</sup>

#### 1.5.4. Diagnostyka różnicowa i narzędzia diagnostyczne

##### 1.5.4.1. Diagnostyka różnicowa

Podjęto decyzję o włączeniu do wytycznych EPOS 2020 większej liczby informacji, które ułatwią różnicowanie zapalenia zatok przynosowych z innymi chorobami, w tym z chorobami przebiegającymi z podobnymi objawami, a szczególnie z alergicznym i niealergicznym nieżytem nosa, z utratą węchu oraz bólem twarzy. Wytyczne podają również zaktualizowany i rozszerzony zakres metod diagnostycznych, choć niewiele z nich zmieniło się od 2012 roku.

Choroby górnych dróg oddechowych często mają wspólne objawy, jak np. niedrożność nosa czy występowanie wydzieliny z nosa (katar przedni lub tylny), co utrudnia odróżnienie PZZP od alergicznego lub niealergicznego nieżyty nosa na podstawie samych objawów. Dane z różnych badań wykazały, że współwystępowanie tych chorób przyczynia się do nakładania się informacji dotyczących rozpowszechnienia oraz nasilenia związanych z nimi dolegliwości. Jednak z uwagi na mniejszą liczbę zmian zapalnych widocznych w obrazie TK zatok przynosowych w alergicznym i niealergicznym nieżycie nosa w porównaniu z PZZP,<sup>(65)</sup> odpowiednia kombinacja objawów, obraz badania TK zatok przynosowych oraz wynik badania endoskopowego jamy nosa mogą łącznie wskazać właściwe rozpoznanie.

Utrata węchu (anosmia) należy do głównych objawów PZZP, jednak może być spowodowana przez wiele innych chorób.<sup>(66)</sup> Częstość występowania anosmii w ogólnej populacji szacuje się na 3–5%, natomiast częściową utratę węchu (hiposmia) na 15–25%.<sup>(67,68)</sup> W PZZP mechanizm prowadzący do uszkodzenia węchu jest dwójaki: zapalny bądź czysto mechaniczny, wynikający z blokady szczeliny węchowej (ang. *olfactory cleft*),<sup>(69,70)</sup> co wyjaśnia, dlaczego nie wszyscy pacjenci czerpią korzyści z samego chirurgicznego usunięcia polipów i dodatkowo wymagają późniejszego leczenia przeciwzapalnego. Leczenie utraty węchu związanej z PZZP ma jednak dobre rokowanie, pod warunkiem, że pacjent jest właściwie leczony, nawet jeśli poprawa ta nie zawsze jest długoterminowa.

Ból twarzy, będący jednym z głównych objawów PZZP, także może występować w wielu

innych schorzeniach,<sup>(71)</sup> Jednak gdy jest on jedynym objawem, to rzadko jest wywołany przez PZZP. Z tego powodu bólu twarzy, któremu nie towarzyszą inne dolegliwości lub nieprawidłowości, nie powinno się (pierwotnie) leczyć chirurgicznie.

#### 1.5.4.2. Narzędzia diagnostyczne

Oceniono różne metody obrazowania w diagnostyce zapalenia zatok przynosowych: zdjęcie rtg, tomografię komputerową (TK), TK wiązki stożkowej oraz rezonans magnetyczny (MRI).<sup>(72)</sup> Tomografia komputerowa pozostaje złotym standardem w radiologicznej ocenie chorób rynologicznych, zwłaszcza PZZP.<sup>(73-75)</sup> W ostrym zapaleniu zatok przynosowych diagnozę stawia się na podstawie objawów i nie zaleca się badania TK,<sup>(3)</sup> chyba że choroba utrzymuje się pomimo leczenia lub podejrzewamy wystąpienie powikłań.<sup>(76)</sup> Konwencjonalnego zdjęcia rentgenowskiego już się nie zaleca ani w OZZP, ani w PZZP.

Najczęściej stosowanym i sprawdzonym narzędziem oceny zmian zapalnych nosa i zatok przynosowych pozostaje punktacja w skali Lund-MacKay (LMS), która daje maksymalny wynik 24 lub 12/stronę.<sup>(77)</sup> Wynik LMS wynoszący 2 lub mniej punktów ma wysoką ujemną wartość predykcyjną, a wynik LMS 5 lub więcej ma wysoką wartość predykcyjną dodatnią, wyraźnie wskazującą na rozpoznanie choroby. Dotychczas w przypadkach PZZP zazwyczaj nie zalecano TK do momentu, kiedy stwierdzano niepowodzenie leczenia zachowawczego.<sup>(3,78)</sup> Jednakże najnowsze badania sugerują, że wczesne wykonanie TK zatok przynosowych może być bardziej opłacalne w porównaniu z przedłużanymi kursami antybiotykoterapii, stosowanymi empirycznie. Badanie to jest również preferowane przez pacjentów.<sup>(79-81)</sup> Wielorzędowa tomografia komputerowa (MDCT) i tomografia komputerowa wiązki stożkowej (CBCT) emitują mniejszą dawkę promieniowania dzięki skróceniu czasu skanowania i zastosowaniu technik późniejszej obróbki, zachowując przy tym jakość obrazu<sup>(82,83)</sup> oraz dokładność anatomiczną,<sup>(84)</sup> przez co zyskują w porównaniu z tradycyjnym badaniem TK.<sup>(85,86)</sup> Jeśli chodzi o pomiar jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related quality-of-life* – HRQL), to dostępny jest szeroki wybór kwestionariuszy (ang. *patient reporting outcome measures* – PROMS), jednak obecnie żaden z nich nie umożliwia przedstawienia wszystkich istotnych aspektów PZZP, np. kwestionariusz SNOT-22 nie pozwala na zbadanie czasu trwania choroby ani ilości leków zużytych przez pacjenta. W aktualnych zaleceniach EPOS 2020 proponuje się wypełnienie kwestionariusza SNOT-22, ocenę endoskopową w skali Lund-Kennedy'ego oraz za-

dawanie dodatkowych pytań pacjentowi i dopiero na ich podstawie ocenianie, czy należy wprowadzić leczenie ogólnoustrojowe, czy zakwalifikować pacjenta do operacji, czy pacjent przestrzega zaleceń oraz jakie są niepożądane skutki leczenia. Mając na względzie jakość życia pacjenta, należy również ocenić częstość występowania objawów i ich wpływ na zdolność do wykonywania codziennych czynności.<sup>(87)</sup>

Badanie endoskopowe jam nosa pozostaje istotną częścią badania rynologicznego. W niedawno opublikowanym systematycznym przeglądzie piśmiennictwa porównano skuteczność badania endoskopowego nosa z TK zatok w rozpoznawaniu PZZP. Do przeglądu włączono szesnaście badań obserwacyjnych lub retrospektywnych, uzyskując wysoką korelację ( $r = 0,85$ ; 95% [CI] [0,78–0,94],  $P < 0,0001$ ,  $I^2 77\%$ ) pomiędzy badaniem endoskopowym a TK pod względem dokładności.<sup>(88)</sup>

W diagnostyce alergii górnych dróg oddechowych wywiad kliniczny potwierdzony punktowym testem skórnym (ang. *prick test*) prawdopodobnie pozostanie złotym standardem. Jednocześnie należy spodziewać się postępów w zakresie diagnostyki molekularnej *in vitro*, które dzięki ulepszonej technologii mogą umożliwić szybszą i szerszą diagnostykę alergologiczną.<sup>(89,90)</sup>

Chorzy na PZZP często nie dostrzegają u siebie pogorszenia węchu lub nie są w stanie określić stopnia jego uszkodzenia, dlatego zaleca się badania węchu w celu obiektywnej oceny tego zaburzenia.<sup>(91,92)</sup> Najczęściej stosowanymi testami pozostają północnoamerykański UPSIT,<sup>(93)</sup> jego krótka wersja (SIT, B-SIT) oraz europejski Sniffin'Sticks.<sup>(94)</sup> Chociaż istnieje wiele innych testów, wszystkie mogą dawać zaburzone wyniki w zależności od różnic kulturowych (ang. *cultural bias*). Z tego powodu w ostatnim czasie próbuje się stworzyć uniwersalne testy węchowe.<sup>(95)</sup>

Niedrożność nosa jest jednym z najistotniejszych głównych objawów zapalenia zatok przynosowych. Drożność nosa można obiektywnie ocenić w badaniu maksymalnego przepływu nosowego wdechowego (PNIF) za pomocą rynomanometrii oraz rynometrii akustycznej. Nowe metody, takie jak obliczeniowa mechanika płynów,<sup>(96)</sup> są obecnie wykorzystywane głównie do celów badawczych,<sup>(97,98)</sup> jednak w przyszłości mogą stać się wartościowe diagnostycznie.

Badania histopatologiczne, oprócz tego, że potwierdzają diagnozę, stają się coraz ważniejsze w endotypowaniu chorób zapalnych, umożliwiając ukierunkowanie leczenia np. na terapię biologiczną. Rozpoznanie eozynofilowego PZZP (eCRS) wymaga ilościowego określenia liczby eozynofili, tj.

stwierdzenia ich liczby w polu widzenia (wpw) (przy powiększeniu 400x), która według autorów EPOS 2020 wynosi u tych chorych  $\geq 10$  wpw. Następnie można podzielić pacjentów na tych, u których rozpoznaje się 10–100 eozynofiliów wpw w 2 lub więcej polach, oraz tych z liczbą eozynofiliów  $>100$  wpw w 2 lub więcej polach.<sup>(99)</sup> Wielkość nacieków eozynofiliowych oraz ogólne nasilenie reakcji zapalnej jest ściśle związane z rokowaniem i ciężkością choroby.<sup>(100)</sup>

Do niedawna większość badań krwi wykonywanych u pacjentów z PZZP miała na celu zdiagnozowanie niedoborów odporności oraz zapaleń naczyń. Ostatnio, dzięki możliwości leczenia lekami biologicznymi, kładzie się większy nacisk na markery zapalenia typu 2, chociaż obecnie jeszcze nie znamy biomarkerów, które pozwoliłyby przewidzieć odpowiedzi na leczenie biologiczne w PZZP.<sup>(101)</sup>

Dodatkowo, oprócz standardowych posiewów bakteryjnych, dostępne są nowsze techniki, np. sekwencjonowanie następnej generacji, umożliwiające znaczący wgląd w patofizjologię PZZP. Przegląd tych badań, do których należy sekwencjonowanie całego DNA (metagenomika), całego transkrybowanego RNA (metatranskryptomika), identyfikacja białek (metaproteomika) lub metabolitów (metabolomika), pokazuje nie tylko prawdziwą różnorodność i strukturę, ale również pełen genetyczny potencjał i aktywność mikrobioty *in situ* związanej z błoną śluzową.<sup>(102)</sup>

Wytyczne EPOS 2020 zawierają również zaktualizowane zalecenia dotyczące badania transportu śluzowo-rzęskowego oraz innych badań stosowanych w diagnostyce pierwotnej dyskinezy rzęsek (PCD), badania potu i innych testów wykorzystywanych w diagnostyce mukowiscydozy, uwzględniające postępy w badaniach genetycznych oraz nowe narzędzia diagnostyczne dla N-ERD (ang. NSAIDS-exacerbated respiratory disease). Nie zapomniano o dolnych drogach oddechowych, zamieszczając w wytycznych pełny przegląd dostępnych badań, począwszy od badań szczytowego przepływu wydechowego do testów prowokacyjnych oraz pomiaru tlenu azotu w wydychanym powietrzu.

## 1.6. POSTĘPOWANIE W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU ZATOK PRZYNOSOWYCH (PZZP) U OSÓB DOROSŁYCH

### 1.6.1. Wstęp

Istotną zmianą, jaka nastąpiła w EPOS 2020 w porównaniu z poprzednimi edycjami, jest odejście od wyróżniania osobnych schematów postępowania dla PZZP z polipami (PZZPzP) i PZZP bez

polipów (PZZPbP). W ciągu ostatniej dekady dokonał się postęp w rozumieniu endotypów PZZP, co z kolei umożliwiło wyodrębnienie schematów postępowania terapeutycznego w PZZP w zależności od endotypu i fenotypu.

W związku z tym zaproponowano nową klasyfikację kliniczną, na podstawie umiejscowienia procesu chorobowego, tj. podzielono PZZP na ograniczone (zwykle jednostronne) oraz PZZP uogólnione (zawsze dwustronne). W obu tych grupach może występować zarówno typ 2, jak i typ nie-2 zapalenia (zob. **ryc. 1.2.1**). Głównym wyzwaniem jest więc obecnie znalezienie wiarygodnych biomarkerów, które jednoznacznie wskazywałyby na zapalenie typu 2 i pozwalałyby przewidzieć odpowiedź na leczenie. Niestety, najnowsze badania z użyciem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko endotypom typu 2 nie doprowadziły do zidentyfikowania wiarygodnych biomarkerów służących przewidywaniu reakcji na leczenie tego typu.<sup>(103,104)</sup> Obecnie kombinacja fenotypu (np. PZZPzP, N-ERD), odpowiedzi na leczenie (glikokortykosteroidoterapia ogólnoustrojowa), a potencjalnie także markerów obecnych we krwi bądź w tkankach, takich jak eozynofile, periostyna i IgE, pozwala na oszacowanie endotypu i reakcji na leczenie. Badania nad biomarkerami są obecnie wyjątkowo szybko rozwijającą się dziedziną (diagnostyki laboratoryjnej – przyp. tłum.), przewiduje się więc konieczność częstych aktualizacji informacji w tej dziedzinie.

### 1.6.2. Postępowanie w PZZP – zintegrowana ścieżka opieki

W celu ustalenia odpowiedniego postępowania w przypadkach PZZP dokonano pełnego systematycznego przeglądu aktualnego piśmiennictwa (zob. rozdz. 6 i **tab. 1.6.1**). Wiele postaci ograniczonego PZZP (**ryc.1.2.1**), zarówno o typie 2, jak i nie-2, nie reaguje na leczenie farmakologiczne i wymaga interwencji chirurgicznej. Z tego powodu pacjentów z jednostronną lokalizacją choroby zaleca się kierować do poradni specjalistycznej w celu pogłębienia diagnostyki.

W literaturze niewielu autorów dokonuje wyraźnego rozróżnienia na PZZPzP i PZZPbP, a jeszcze mniejsza grupa definiuje fenotypy czy endotypy PZZP. W najnowszych pracach wykazano, że pacjenci z czystym bądź mieszanym endotypem typu 2 wykazują tendencję do większej oporności na obecnie stosowane terapie i cechują się większą częstością nawrotów w porównaniu z pacjentami z „czystymi” endotypami typu 1 lub 3.

Podstawą leczenia pacjentów z uogólnioną (obustronną) postacią PZZP pozostaje miejscowa



Tabela 1.6.1. Poziom dowodów i zalecenia dotyczące terapii pacjentów dorosłych z PZZP

| Leczenie                                                     | Kategoria dowodu | Rekomendacje Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Krótkoterminowa antybiotykoterapia w PZZP</b>             | 1b (-)           | <p>Przeprowadzono tylko dwa „małe” badania kontrolowane placebo, jedno dotyczyło PZZP i jedno ostrego zaostrzenia PZZP. Oba wykazały, że antybiotykoterapia nie ma korzystnego wpływu na nasilenie objawów, z wyjątkiem spływaną wydzieliny po tylnej ścianie gardła, które okazało się mniej nasilone w 2. tyg. podawania antybiotyku u pacjentów z PZZP. W siedmiu badaniach porównywano dwa różne schematy antybiotykoterapii, z czego tylko w jednym była grupa kontrolna z placebo. W kolejnych wykazano istotną poprawę w zakresie SNOT po 2 i 4 tygodniach od rozpoczęcia podawania leków. W następnym badaniu zauważono zmniejszenie nasilenia objawów infekcji w 3–5 dniu leczenia w mieszanej grupie pacjentów: z PZZP i z zaostrzeniem PZZP. W pozostałych pięciu badaniach nie odnotowano różnic w nasileniu objawów. Tylko w dwóch z tych siedmiu badań oceniano efekt leczenia po miesiącu.</p> <p>Ze względu na bardzo niską jakość dowodów autorzy EPOS 2020 nie są pewni, czy w porównaniu z placebo krótkoterminowa antybiotykoterapia poprawia rokowanie u dorosłych pacjentów z PZZP i z zaostrzeniem PZZP. Należy wziąć pod uwagę często obserwowane działania niepożądane antybiotykoterapii ze strony układu pokarmowego, takie jak biegunka i zaburzenia łyknięcia.</p> |
| <b>Krótkoterminowa antybiotykoterapia w zaostrzeniu PZZP</b> | 1b (-)           | <p>Ze względu na bardzo niską jakość dowodów autorzy EPOS 2020 nie są pewni, czy w porównaniu z placebo krótkoterminowa antybiotykoterapia poprawia rokowanie u dorosłych pacjentów z zaostrzeniem PZZP. Należy wziąć pod uwagę częste działania niepożądane antybiotykoterapii ze strony układu pokarmowego, takie jak biegunka i zaburzenia łyknięcia.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Długoterminowa antybiotykoterapia w PZZP</b>              | 1a (-)           | <p>Ze względu na bardzo niską jakość dowodów autorzy EPOS 2020 nie są pewni, czy długoterminowa antybiotykoterapia ma wpływ na rokowanie u dorosłych pacjentów z PZZP, zwłaszcza jeśli się weźmie pod uwagę doniesienia o niekorzystnym wpływie makrolidów na ryzyko sercowo-naczyniowe. Trwają dalsze badania na większych grupach pacjentów.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Antybiotykoterapia miejscowa</b>                          | 1b (-)           | <p>Miejscowa antybiotykoterapia nie wydaje się bardziej skuteczna niż placebo w łagodzeniu objawów u pacjentów z PZZP. Można jednak przypuszczać, że powoduje klinicznie nieistotną poprawę w zakresie łagodzenia objawów, wyników SNOT-22 oraz punktacji w endoskopowej skali Lund-Kennedy’ego w porównaniu z antybiotykoterapią doustą.</p> <p>Ze względu na bardzo niską jakość dowodów autorzy EPOS 2020 nie są pewni, czy w porównaniu z placebo stosowanie miejscowej terapii antybiotykowej ma wpływ na wyniki leczenia u dorosłych pacjentów z PZZP.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Glikokortykosteroidy (GKS) donosowe</b>                   | 1a               | <p>Przewlekła terapia donosowymi GKS jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu pacjentów z PZZP, co zostało dobrze udokumentowane. Stosowane tą drogą GKS łagodzą objawy nosowe i poprawiają jakość życia (choć powodowana przez nie poprawa w punktacji SNOT-22 jest mniejsza niż minimalna różnica istotna klinicznie). Ich wpływ (ang. <i>effect size</i>) na nasilenie objawów jest większy u pacjentów z PZZPzP (SMD – 0,93, 95% CI – 1,43 do – 0,44) niż z PZZPbP (SMD – 0,30, 95% CI – 0,46). Metaanalizy nie wykazały różnic pomiędzy różnymi rodzajami donosowych GKS, jednak większe dawki i niektóre metody podania wydają się powodować lepszy efekt terapeutyczny. Brak jednak badań, w których bezpośrednio porównano by te zmienne. W PZZPzP donosowe GKS zmniejszają wielkość polipów, a podawane po endoskopowej operacji zatok zapobiegają ich nawrotom. Donosowe GKS są dobrze tolerowane przez pacjentów, a większość powodowanych przez nie działań niepożądanych jest łagodna lub umiarkowana. Należy zaznaczyć, że GKS stosowane donosowo nie mają wpływu na ciśnienie wewnętrzne ani na rozwój zatok.</p>                                                                                                                                                                  |



Tabela 1.6.1. cd.

| Leczenie                                          | Kategoria dowodu | Rekomendacje Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| c.d. <b>Glikokortykosteroidy (GKS) donosowe</b>   |                  | Autorzy EPOS 2020 zalecają donosową terapię GKS u pacjentów z PZZP. Obecnie nie można jednak zalecić wspomnianych wcześniej większych dawek GKS i alternatywnych metod podania ze względu na niską jakość danych i brak bezpośrednich badań oceniających ich skuteczność.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Implanty uwalniające GKS</b>                   | 1a               | Implanty uwalniające GKS umieszczane w rejonie zatok sitowych u pacjentów z nawracającymi polipami po operacjach zatok mają istotny statystycznie, pozytywny (lecz mały, bo zaledwie 0,3 w 3-punktowej skali) wpływ na niedrożność nosa. Implanty uwalniające GKS zmniejszają jednak znacząco potrzebę reoperacji oraz zmniejszają punktację w skali Nasal Polyp Score. Biorąc pod uwagę umiarkowaną do wysokiej jakość dowodów naukowych, autorzy EPOS 2020 zalecają rozważenie implantów uwalniających GKS jako opcję terapeutyczną.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Glikokortykosteroidy (GKS) ogólnoustrojowe</b> | 1a               | Krótki kurs glikokortykosteroidoterapii ogólnoustrojowej (z lub bez użycia miejscowych GKS) skutecznie obniża punktację w skalach Total Symptom Score oraz Nasal Polyp Score. Wpływ GKS ogólnoustrojowych na redukcję polipów jest dłuższy i utrzymuje się nawet do 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Autorzy EPOS 2020 stwierdzają, że 1–2 kursy ogólnoustrojowej glikokortykosteroidoterapii w ciągu roku mogą być użyteczne jako dodatkowe leczenie pacjentów z częściowo kontrolowanym i niekontrolowanym PZZP. Krótki kurs GKS ogólnoustrojowych po operacji nie wydaje się mieć wpływu na jakość życia pacjentów. Należy pamiętać o istotnych działaniach niepożądanych GKS stosowanych ogólnoustrojowo.                                                                                                                                                        |
| <b>Leki przeciw-histaminowe</b>                   | Ib               | Opublikowano tylko jedno badanie zajmujące się działaniem leków przeciw-histaminowych u chorych z alergią i towarzyszącym jej PZZPzP. Chociaż nie znaleziono różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie punktacji Total Symptom Score, to w porównaniu z grupą przyjmującą placebo pacjenci otrzymujący leki przeciwhistaminowe częściej miewali dni z wartościami Total Symptom Score $\leq 1$ . Ponieważ jakość tych dowodów jest niska, nie pozwalają one na rekomendowanie leków przeciwhistaminowych w leczeniu pacjentów z PZZP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Leki przeciw-leukotrienowe</b>                 | 1b (-)           | Ze względu na niską jakość dowodów autorzy EPOS 2020 nie są przekonani co do potencjalnej możliwości zastosowania montelukastu w PZZP i nie zalecają leków przeciwleukotrienowych. Wyjątkiem jest sytuacja, kiedy pacjent nie toleruje leczenia donosowymi GKS. Należy zaznaczyć, iż jakość dowodów porównujących montelukast z donosowym GKS jest niska. Opierając się na dostępnych publikacjach, autorzy EPOS 2020 nie zalecają montelukastu jako dodatkowego leczenia w terapii donosowym GKS i zaznaczają, że brak dowodów na skuteczność leczenia montelukastem u pacjentów nietolerujących leczenia donosowymi GKS.                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Leki obkurczające</b>                          | Ib               | Opublikowano tylko jedno „małe” badanie przeprowadzone w grupie pacjentów z PZZPzP, w których wykazano istotną przewagę terapii MFNS (furoinianometazonu w sprayu) w połączeniu z oksymetazoliną w porównaniu z terapią samym MFNS, a jednocześnie nie zaobserwowano obrzęku jako efektu z odbicia. Nie stwierdzono przewagi ksylometazoliny w porównaniu z fizjologicznym roztworem soli we wczesnym okresie pooperacyjnym. W przytoczonych badaniach przedstawiono niski poziom dowodów na to, że dodanie leku obkurczającego do donosowej terapii GKS łagodzi objawy PZZP. Chociaż w przytoczonych badaniach nie zaobserwowano obrzęku jako efektu z odbicia, to autorzy EPOS 2020 odradzają stosowanie leków obkurczających błonę śluzową nosa, twierdząc, że można je rozważyć jako dodatek do leczenia donosowym GKS jedynie w przypadku znacznego obrzęku nosa. |

Tabela 1.6.1. cd.

|                                                                                                                                                  |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Płukanie jam nosa roztworem soli</b>                                                                                                          | Ia     | <p>Opublikowano wyniki wielu badań oceniających skuteczność irygacji nosa, jednak nie wszystkie z nich można uznać za dowody wysokiej jakości, co powoduje, że trudno jest wydać silne rekomendacje w tym zakresie. Ze względu na niewystarczającą liczbę danych nie można jednoznacznie wykazać przewagi większych objętości roztworu w porównaniu z donosowym sprayem.</p> <p>Zgromadzone dane pokazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– u pacjentów z PZZP skuteczne jest płukanie nosa izotonicznym (fizjologicznym) roztworem soli lub mleczanem Ringera,</li> <li>– korzystne może być stosowanie dodatku do roztworu w postaci ksylitolu, hialuronianu sodu lub ksyloglukanu,</li> <li>– nie stwierdza się korzyści ze stosowania dodatków do roztworów, takich jak szampon dla niemowląt, miód lub dekspantenol ani ze stosowania roztworów o wyższej temperaturze czy wyższych stężeniach soli.</li> </ul> <p>Autorzy EPOS 2020 zalecają płukanie jam nosa fizjologicznym roztworem soli lub mleczanem Ringera, z lub bez dodatku ksylitolu, hialuronianu sodu lub ksyloglukanu. Jednocześnie odradzają stosowanie szamponu dla niemowląt i soli hipertonicznej ze względu na ich działania niepożądane.</p> |
| <b>Leczenie kwasem acetylosalicylowym po desensytyzacji, (tzw. ATAD) w zespole nadwrażliwości na NLPZ (ang. N-ERD lub tzw. astma aspirynowa)</b> | Ia     | <p>Doustna terapia ATAD okazała się istotnie bardziej skuteczna w porównaniu z placebo w zakresie poprawy jakości życia (wyrażonej w skalach SNOT-22 i Total Nasal Symptom Score) u pacjentów z zespołem nadwrażliwości na NLPZ (choć poprawa w skali SNOT-22 nie osiągnęła tzw. klinicznie istotnej średniej różnicy). Terapia ATAD spowodowała zmniejszenie objawów po 6 miesiącach stosowania w porównaniu z placebo. Należy jednak pamiętać, że podawanie ATAD jest związane z istotnymi działaniami niepożądanymi oraz wymaga od pacjenta sumienności (przyjmowanie leku codziennie bez wyjątku). Z tego względu autorzy EPOS 2020 stwierdzają, iż terapię ATAD można stosować u pacjentów z PZZPz z zespołem nadwrażliwości na NLPZ, jednak tylko wtedy, kiedy nie ma wątpliwości co do sumienności ze strony pacjenta.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Leczenie kwasem acetylosalicylowym (tzw. ATAD) w postaci donosowego lizatu</b>                                                                | 1b (-) | <p>Skuteczność terapii ATAD donosowym lizatem aspiryny i inhibitorami płytek krwi (jak Prasugrel) u chorych na PZZPz z zespołem nadwrażliwości na NLPZ nie została potwierdzona i dlatego nie jest zalecana.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Dieta aspirynowa</b>                                                                                                                          | Ib     | <p>W porównaniu ze zwykłą dietą dieta o małej zawartości salicylanów działa korzystnie na objawy i wyniki badań endoskopowych u pacjentów z zespołem nadwrażliwości na NLPZ. Jednakże jakość dowodów na to działanie nie jest wystarczająca, aby wyciągnąć dalej idące wnioski.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Miejscowe i ogólnoustrojowe terapie lekami przeciwgrzybiczymi</b>                                                                             | 1a (-) | <p>Miejscowe i ogólnoustrojowe terapie lekami przeciwgrzybiczymi nie dają poprawy w zakresie jakości życia, nasilenia objawów podmiotowych ani przedmiotowych u pacjentów z PZZP. Autorzy EPOS 2020 nie zalecają stosowania leków przeciwgrzybiczych.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Przeciwciała monoklonalne anti-IgE</b>                                                                                                        | Ib     | <p>Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anti-IgE jest jedną z najbardziej obiecujących terapii biologicznych PZZP. Do tej pory przeprowadzono dwa randomizowane badania kliniczne, w których nie wykazano pozytywnego wpływu tej terapii na jakość życia, ocenianego w kwestionariuszach stworzonych do oceny pacjentów z PZZP. Tylko w jednym badaniu stwierdzono poprawę wykazaną przy użyciu kwestionariuszy SF-36 (ang. Short Form Health Survey) i AQLQ (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire). W grupie leczonej anti-IgE wykazano poprawę w zakresie takich objawów, jak: blokada nosa, wyciek z nosa, upośledzenie węchu, świsty i duszność, oraz zmniejszenie objawów ocenianych w Nasal Polyp Score i skali Lund-MacKay. Przytoczone prace obejmowały małą grupę pacjentów, jednak w toku są badania na większych grupach. Dostępne dane nie są wystarczające, aby obecnie zalecać terapię anti-IgE w leczeniu PZZPzP.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Tabela 1.6.1. cd.

| Leczenie                                                                                              | Kategoria dowodu | Rekomendacje Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Przeciwciała monoklonalne anty-IL-5</b>                                                            | Ib               | Opublikowano dotychczas jedno duże badanie z zastosowaniem mepolizumabu, w którym wykazano zmniejszenie nasilenia objawów i zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie operacyjne. Wiele badań wykazało korzystny profil bezpieczeństwa mepolizumabu, zostały one jednak przeprowadzone u pacjentów z astmą oskrzelową, która podobnie jak PZZP ma związek z odpowiedzią zapalną typu 2. Autorzy EPOS 2020 zalecają stosowanie mepolizumabu (jak tylko zostanie zatwierdzony) w leczeniu PZZPzP u pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia biologicznego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Przeciwciała monoklonalne anty-IL-4/IL-13 (przeciwno receptorowi <math>\alpha</math> dla IL-4)</b> | Ia               | Obecnie jedynym lekiem anty-IL-4 przebadanym u pacjentów z PZZP jest dupilumab, który jest także jedynym zatwierdzonym przeciwciałem monoklonalnym do leczenia PZZPzP. Wydaje się, że w świetle opublikowanych badań dupilumab nie wykazuje znaczących działań niepożądanych, z wyjątkiem zapalenia spojówek, które zostało zaobserwowane u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Podobnych zdarzeń nie zaobserwowano jednak u pacjentów leczonych z powodu astmy czy PZZPzP. Autorzy EPOS 2020 zalecają stosowanie dupilumabu w leczeniu PZZPzP u pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia biologicznego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Probiotyki</b>                                                                                     | 1b (-)           | Terapie probiotykami teoretycznie wydają się obiecujące, jednak przeprowadzone dotychczas dwa badania nie wykazały żadnej ich przewagi w porównaniu z placebo. Z tego powodu autorzy EPOS 2020 nie zalecają stosowania probiotyków w leczeniu pacjentów z PZZP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Leki rozrzedzające wydzielinę</b>                                                                  | 1b               | Istnieje bardzo ograniczona liczba danych dotyczących znaczenia leków rozrzedzających wydzielinę w PZZP. Jedyne podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania wykazały pozytywny wpływ terapii klarytromycyną z dodatkiem S-karboksymetylocysteiny. W tak leczonych grupie uzyskano wyższy odsetek pacjentów z efektywną odpowiedzią na leczenie i zmniejszeniem ilości wydzieliny z nosa po 12 tygodniach. Dostępne dane nie są jednak wystarczające, aby obecnie zalecać stosowanie leków rozrzedzających wydzielinę w leczeniu PZZP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Ziołolecznictwo</b>                                                                                | 1b               | Opublikowano pięć randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność leków ziołowych. Wśród nich jedno duże, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie wykorzystujące ziołowe preparaty w postaci tabletek nie wykazało ich żadnego pozytywnego efektu. Za pomocą testów do oceny wrażliwości post-hoc (ang. <i>post-hoc sensitivity analysis</i> ) autorzy zdolali wykazać poprawę w zakresie podstawowych objawów wyrażoną w skali MSS (ang. <i>major symptom score</i> ) jedynie w grupie pacjentów z ponad 12-miesięcznym wywiadem PZZP i nasileniem objawów > 9 punktów w 15-stopniowej skali MMS. Spośród czterech innych badań oceniających skuteczność miejscowego leczenia preparatami ziołowymi trzy wykazały korzystny efekt takiej terapii. Nie wszystkie z tych badań były zaślepienie, a ich jakość była różna. Miejscowe leczenie preparatami ziołowymi nie spowodowało większej ilości działań niepożądanych niż placebo. Ze względu na niską jakość dowodów autorzy EPOS 2020 wstrzymują się od zalecania ziołolecznictwa w terapii PZZP. |
| <b>Akupunktura i tradycyjna medycyna chińska</b>                                                      | 1b (-)           | Nie ma dowodów na to, iż tradycyjna medycyna chińska lub akupunktura są bardziej skuteczne niż placebo w leczeniu PZZP. Profil bezpieczeństwa medycyny chińskiej jest niejasny, ponieważ większość dokumentów na ten temat nie jest (łatwo) dostępna. Podczas stosowania akupunktury i związanych z nią metod mogą wystąpić niewielkie i poważne zdarzenia niepożądane, co stoi w sprzeczności z powszechnym przekonaniem, że akupunktura jest nieszkodliwa. Z tego powodu autorzy EPOS 2020 nie zalecają stosowania tradycyjnej medycyny chińskiej i akupunktury.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Tabela 1.6.1. cd.

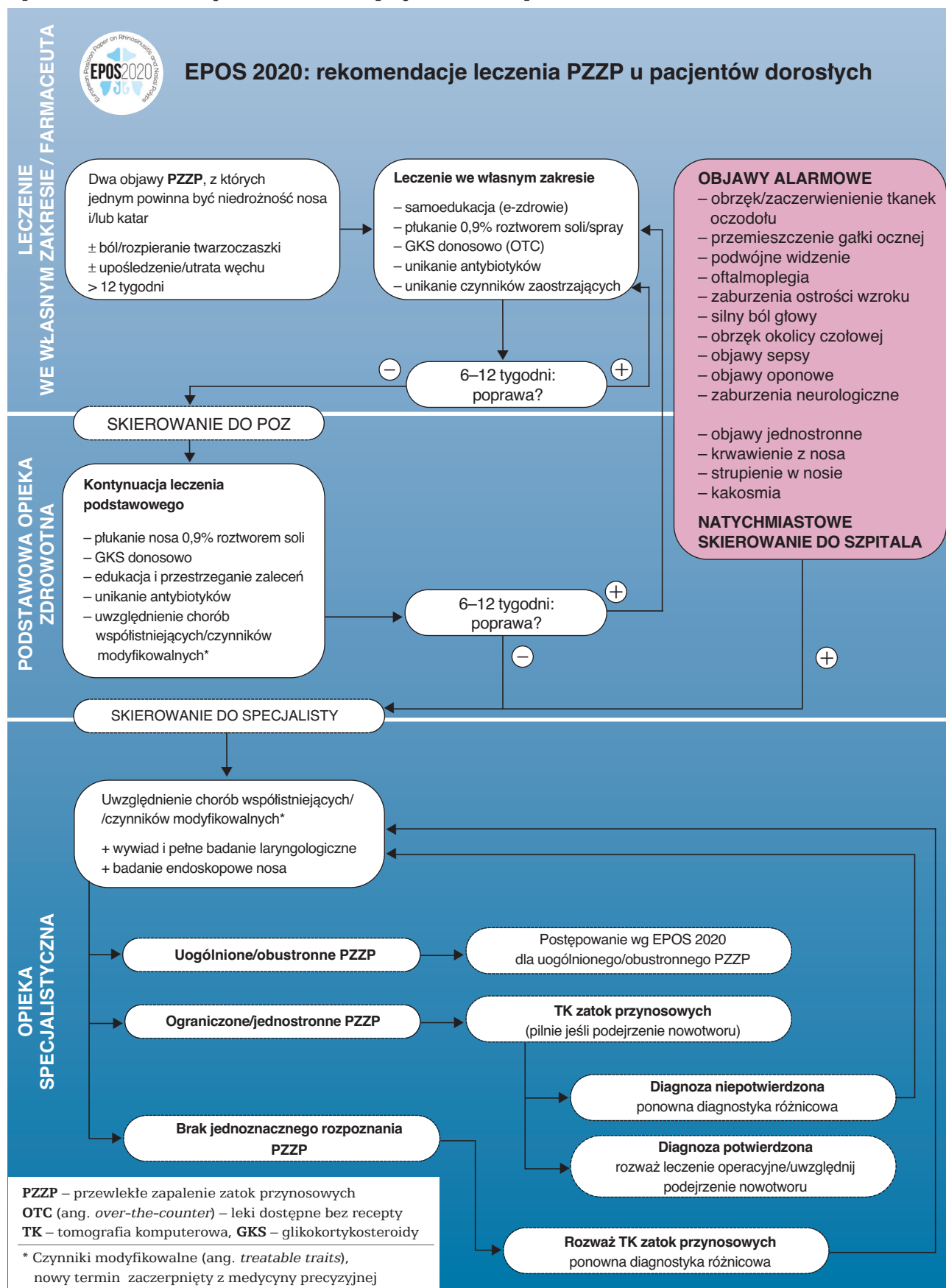
| Leczenie                                                     | Kategoria dowodu | Rekomendacje Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Werapamil<br/>podawany doustnie</b>                       | 1b               | Opublikowano jedno bardzo „małe” badanie pilotażowe, w którym wykazano znaczną poprawę w zakresie jakości życia (SNOT-22), odczuwanych objawów (VAS) oraz w obrazie TK (LM-score) w grupie leczonej werapamillem doustnie w porównaniu z placebo. (Potencjalne) działania niepożądane ograniczyły jednak dawkowanie tego leku. Jakość dowodów na skuteczność werapamilu podawanego doustnie jest bardzo niska. Ze względu na potencjalne skutki niepożądane nie zaleca się jego stosowania. |
| <b>Furosemid<br/>podawany<br/>donosowo</b>                   | 1b               | Niedawno opublikowano podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo, w którym wykazano poprawę w zakresie jakości życia (SNOT-22) oraz w zakresie wielkości polipów (NPS) w grupie leczonej furosemidem w aerozolu do nosa w porównaniu z placebo. Nie wykazano różnic w odniesieniu do działań niepożądanych pomiędzy furosemidem stosowanym miejscowo a placebo. Dostępne dane nie są jednak wystarczające, aby obecnie zalecać stosowanie furosemidu donosowo w leczeniu PZZP.      |
| <b>Kapsaicyna</b>                                            | 1b               | W dwóch „małych” badaniach wykazano znaczny wpływ kapsaicyny na poprawę drożności nosa i redukcję polipów (wyrażoną w NPS), brak jednak danych na jej wpływ na inne objawy, takie jak katar czy utrata powonienia. Mimo że dostępne dowody są niskiej jakości i potrzebne są szersze badania na ten temat, autorzy EPOS 2020 uważają, iż kapsaicynę można rozważać jako opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z PZZPzP.                                                                  |
| <b>Inhibitory pompy<br/>protonowej (IPP)</b>                 | 1b (-)           | W jednych badaniach wykazano, iż inhibitory pompy protonowej są nieskuteczne. Co więcej, długotrwałe stosowanie IPP wiąże się ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Z tego względu odradza się stosowania inhibitorów pompy protonowej w leczeniu PZZP.                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Lizaty bakteryjne</b>                                     | 1b               | Istnieje jedno podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie z 1989 r. oceniające skuteczność lizatu bakteryjnego Broncho-Vaxom w dużej grupie pacjentów z PZZP. W badaniach tych wykazano znaczne zmniejszenie ropnej wydzieliny z nosa i bólu głowy przez cały czas trwania 6-miesięcznej terapii oraz zmniejszenie widocznego w badaniu Rtg zacienienia zatok. Dostępne dane nie są jednak wystarczające, aby zalecać stosowanie Broncho-Vaxomu w leczeniu pacjentów z PZZP.       |
| <b>Fototerapia</b>                                           | 1b (-)           | Opublikowano dwa badania dotyczące skuteczności fototerapii, jednak ich wyniki są sprzeczne. Ze względu na niską jakość dowodów nie można wydać żadnych zaleceń co do stosowania fototerapii w leczeniu pacjentów z PZZP.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Filgastrim<br/>(analog ludzkiego<br/>G-CSF)</b>           | 1b (-)           | Istnieje jedno badanie oceniające skuteczność Filgastrimu w PZZP w porównaniu z placebo, jednak nie stwierdzono w nim różnic w zakresie jakości życia pomiędzy dwiema badanymi grupami. Ze względu na niską jakość dowodów, nie można wydać żadnych zaleceń dotyczących stosowania Filgastrimu w leczeniu pacjentów z PZZP.                                                                                                                                                                 |
| <b>Donosowy spray<br/>z roztworem<br/>koloidalnym srebra</b> | 1b (-)           | Opublikowano jedynie jedno „bardzo małe” badanie, w którym nie wykazano różnic między stosowaniem donosowego sprayu z roztworem koloidalnym srebra a placebo. Ze względu na niską jakość dowodów nie można wydać żadnych zaleceń dotyczących stosowania donosowego sprayu z roztworem koloidalnym srebra w leczeniu pacjentów z PZZP.                                                                                                                                                       |

glikokortykosteroidoterapia i płukanie jam nosa fizjologicznym roztworem soli (**ryc. 1.6.1**). W tej grupie zapaleń zaleca się ponadto identyfikację czynników modyfikowalnych (ang. *treatable traits*) oraz unikanie czynników drażniących. Nie rekomenduje się antybiotykoterapii. W opiece

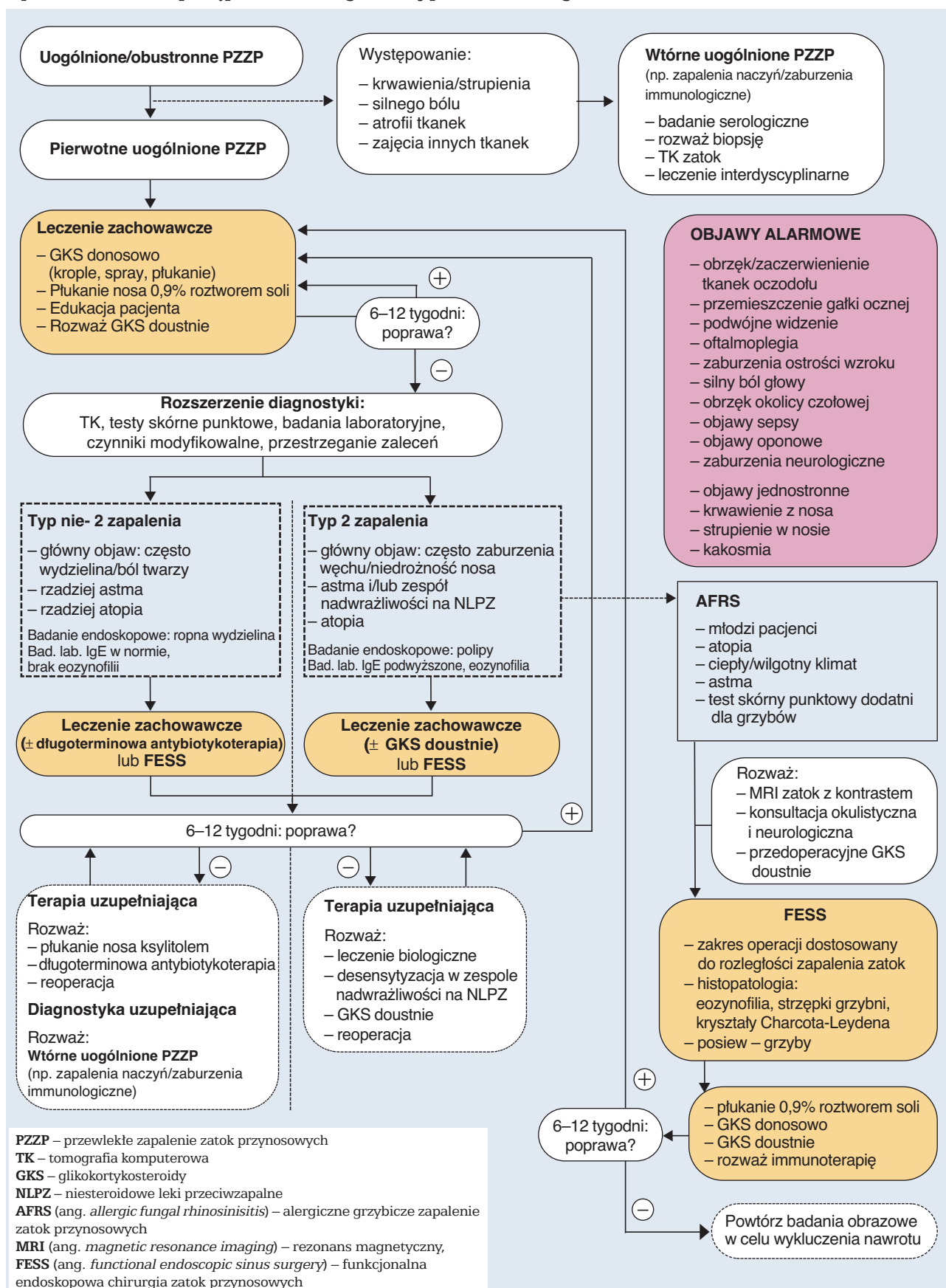
specjalistycznej badanie endoskopowe jam nosa może potwierdzić rozpoznanie lub wskazać na wtórną przyczynę zapalenia zatok (np. zapalenie naczyń). Powinno mieć ono również na celu różnicowanie między ograniczoną a uogólnioną postacią PZZP (**ryc. 1.6.2**).



Ryc. 1.6.1. Rekomendacje leczenia PZZP u pacjentów dorosłych



Ryc.1.6.2. Schemat postępowania w uogólnionej postaci PZZP wg EPOS 2020



W wytycznych EPOS 2020 położono też nacisk na właściwą technikę podawania leków i stosowania się do zaleceń. Jeśli leczenie GKS donosowym i fizjologicznym roztworem soli jest niewystarczające, istotne jest wykonanie TK oraz podjęcie próby ustalenia endotypu. W zależności od wskazań dla danego endotypu leczenie można dostosować do profilu typu 2 bądź typu nie-2. Międzynarodowe wytyczne dotyczące przewlekłego stosowania antybiotyków i GKS doustnych nie są jednoznaczne. Ma to związek z przeczącymi sobie wynikami badań<sup>(3,78,105)</sup> oraz obawą o działania niepożądane. Toczy się wiele dyskusji dotyczących optymalnego momentu do wykonania zabiegu chirurgicznego w PZZP.<sup>(105)</sup> W jednej z ostatnich prac ustalono, że dorosłym pacjentom z niepowikłanym PZZP można zaproponować ESS, jeśli: ocena TK w skali Lund-Mackay wynosi  $\geq 1$ , podawano GKS donosowo przez co najmniej 8 tygodni, przeprowadzono krótki kurs terapii doustnymi GKS lub krótki kurs antybiotykoterapii o szerokim spektrum/celowanej lub długotrwały kurs antybiotykoterapii ogólnoustrojowej w małych dawkach (przy PZZPbP), a SNOT-22 po leczeniu wynosił  $\geq 20$ .

Przy podejmowaniu decyzji o operacji, kryteria te stanowią pewne minimum, lecz nie wszyscy pacjenci, którzy je spełniają, powinni być operowani. Jednak posługiwanie się tymi kryteriami

w praktyce klinicznej pozwala na zmniejszenie liczby niepotrzebnych operacji i rozbieżności w kwalifikowaniu do nich. W jednym z retrospektywnych badań zastosowano wymienione kryteria w odniesieniu do pacjentów z wielośrodkowej kohorty i stwierdzono, że pacjenci, którzy w świetle tych zaleceń nie kwalifikowaliby się do zabiegu operacyjnego, uzyskali po jego przeprowadzeniu znacząco mniejszą poprawę jakości życia.<sup>(106)</sup>

Ważne jest podkreślenie, że PZZP jest chorobą przewlekłą, a ESS ma na celu jedynie stworzenie lepszych warunków do leczenia miejscowego. Po zabiegu operacyjnym niezbędna jest właściwa terapia medyczna.

W przypadku niepowodzenia zabiegu operacyjnego połączonego z właściwą terapią medyczną można rozważyć desensytyzację kwasem acetylosalicylowym (ATAD),<sup>(107)</sup> przedłużone leczenie doustnymi GKS, długotrwałą antybiotykoterapię<sup>(108)</sup> i/lub terapię biologiczną.

### 1.6.3. Nowe możliwości leczenia – leczenie biologiczne (przeciwciałami monoklonalnymi)

W roku 2019 FDA (US Food and Drug Administration) i EMA (European Medicines Agency) dopuściły Dupilumab (Ig anti-IL-4R $\alpha$ ) do leczenia PZZPzP, co znacząco poszerzyło możliwości terapeutyczne u pacjentów z PZZP typu 2. Spodziewamy się



## Wskazania do leczenia biologicznego w PZZP z polipami nosa

Obustronne występowanie polipów nosa u pacjenta po ESS\*

konieczne spełnienie **TRZECH** kryteriów

### Kryteria

- udokumentowanie reakcji zapalnej typu 2
- zapotrzebowanie na ogólnoustrojowe GKS lub p/wskazania do ich stosowania
- istotne pogorszenie jakości życia
- istotna utrata węchu
- współwystępująca astma

### Punkty odcięcia

- Tkankowa eoz.  $\geq 10$ /wpw, lub eoz. we krwi  $\geq 250$ , lub IgE całk.  $\geq 100$
- $\geq 2$  kursy/rok lub długotrwałe ( $> 3$  miesiące) stosowanie GKS w małych dawkach
- SNOT-22  $\geq 40$
- Anosmia w badaniu węchu (różne punkty odcięcia w zależności od testu)
- Astma wymagająca leczenia wziewnymi GKS

\* Dopuszcza się wyjątki (np. pacjenci z przeciwwskazaniami do operacji)

### Ryc.1.6.3. Wskazania do leczenia biologicznego w PZZPzP

dopuszczenia kolejnych przeciwciał monoklonalnych. Wcześniej można je było przepisywać jedynie pacjentom ze współistniejącą ciężką astmą oskrzelową. Opublikowane zalecenia EUFOREA (The European Forum for Research and Education in Allergy and Airway diseases) dotyczące znaczenia leków biologicznych w terapii PZZP, w tym kryteria włączenia do takiego leczenia oraz wskazania do zaprzestania takiego leczenia,<sup>(101)</sup> zostały zweryfikowane i zawężone przez grupę roboczą EPOS. Ustaliła ona, że do leczenia biologicznego kwalifikuje się pacjent z obustronnymi polipami, który przeszedł operację lub został z niej zdyskwalifikowany oraz spełnia m.in. trzy z poniższych kryteriów (**ryc. 1.6.3**):

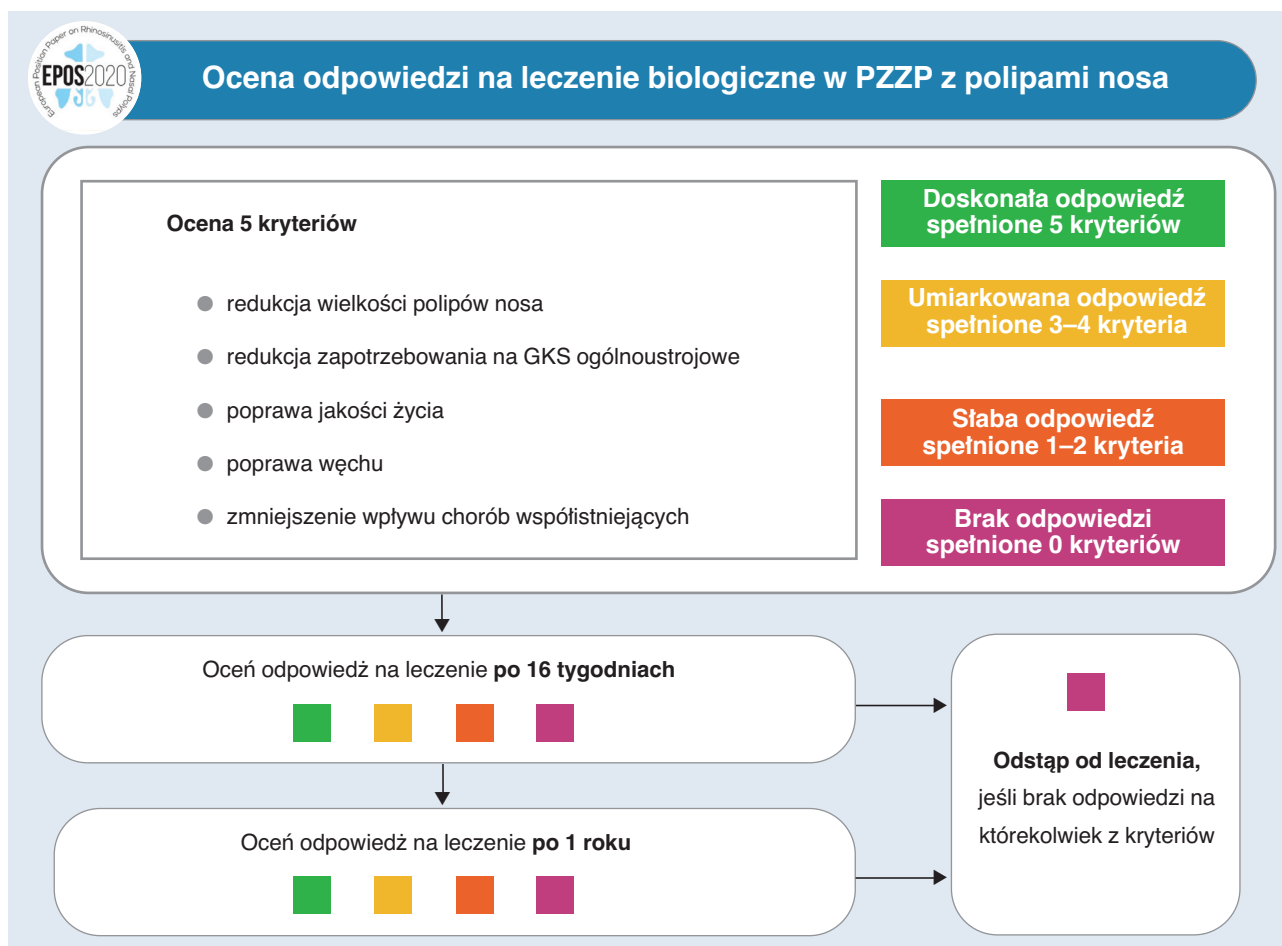
- potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia  $\geq 10$ /wpw lub eozynofilia we krwi  $\geq 250$ , lub IgE całkowite  $\geq 100$ ,
- zapotrzebowanie na GKS ogólnoustrojowe:  $\geq 2$  kursy/rok lub długotrwałe ( $> 3$  miesiące) stosowanie GKS w małych dawkach, lub przeciwwskazania do ich stosowania,
- istotne pogorszenia jakości życia (SNOT-22  $\geq 40$ ),

- anosmia (potwierdzona w teście węchowym),
- współistniejąca astma wymagająca regularnego stosowania GKS wziewnych.

Kryteria odpowiedzi na leczenie biologiczne zostały zaczerpnięte z dokumentu EUFOREA (patrz **ryc. 1.6.4**), chociaż istnieją wątpliwości, czy należy wykonywać reoperację u pacjentów stosujących takie leczenie. Nie ma wystarczającej liczby danych, aby zająć stanowisko w kwestii, czy u pacjentów, u których brak odpowiedzi na leczenie biologiczne, należy przeprowadzić leczenie chirurgiczne przed odstępniem od tej terapii – potrzebne są badania naukowe w tym zakresie.

#### 1.6.4. Podsumowanie

Wytyczne EPOS 2020 przedstawiają pełny, oparty na dowodach, systematyczny przegląd strategii leczenia pacjentów z PZZP, który pozwala na stworzenie zintegrowanej ścieżki opieki nad pacjentem (ang. *integrated care pathway*) (zob. **ryc. 1.6.1. i 1.6.2**). W porównaniu z EPOS 2012 nastąpiła znaczna zmiana w wytycznych dotyczących postępowania w PZZP, polegająca na wprowadzeniu leczenia biologicznego u cho-



Ryc. 1.6.4. Kryteria odpowiedzi na leczenie biologiczne w PZZPzP



rych z zapaleniem typu 2. Nadal jednak nie jest ustalone miejsce leczenia biologicznego w terapii PZZP, gdyż obecnie jest ono bardzo kosztowne (zob. **ryc. 1.6.3 i 1.6.4**). W EPOS 2020 dodatkowo doprecyzowano wskazania do operacji i reoperacji PZZP.

## **1.7. PRZEWLEKŁE ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH U DZIECI**

### **1.7.1. Epidemiologia i czynniki predysponujące**

Ta część wytycznych została znacząco rozszerzona o najnowsze doniesienia. Częstość występowania PZZP u dzieci szacuje się obecnie na 4%.<sup>(109)</sup> Z przewlekłym nieżytem nosa oraz PZZP u dzieci ma związek zarówno bierne, jak i czynne palenie papierosów.<sup>(110)</sup> Do tej pory nie potwierdzono, że alergiczny nieżyt nosa predysponuje do PZZP.<sup>(111)</sup> Dowody naukowe sugerują, iż migdałek gardłowy jest raczej rezerwuarem dla patogennych bakterii niż przeszkodą w drożności.<sup>(112,113)</sup> Związek między refluksem żołądkowo-przełykowym a PZZP u dzieci nadal pozostaje przedmiotem dyskusji.<sup>(114)</sup>

Szeroko zakrojone badania na bazie zgromadzonych danych dostarczyły dowodów na rodzinne predyspozycje do PZZP u dzieci,<sup>(115)</sup> jednakże badania na bliźniętach jednojajowych nie wykazały podobnej częstości występowania polipów, co sugeruje, iż na częstość ich występowania mogą wpływać zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne.

### **1.7.2. Mechanizmy zapalne**

Liczne badania sugerują, iż u dzieci z PZZP występuje tzw. regulacja w górę (ang. *upregulation*) wytwarzania substancji zapalnych biorących udział w odporności wrodzonej i nabytej, a także przebudowa w tkankach zatok i migdałka gardłowego oraz zmiany w popłuczynach z nosa oraz w wydzielinie i surowicy. Chociaż dowodów jest nadal niewiele, to badania te wskazują na istotną rolę procesów zapalnych w patogeniezie PZZP u dzieci. Wiele ze znanych markerów można przełożyć na te obserwowane u dorosłych, jednak dostępne dane są niejednorodne i nie umożliwiają wyodrębnienia endotypów. Cytokiny zapalne są obecne w tkance zatok dzieci z PZZP i występują obficie w przypadku współistniejącej astmy oskrzelowej.<sup>(116)</sup> Chociaż pojawia się coraz więcej dowodów na poparcie zjawiska regulacji w górę markerów stanu zapalnego w tkance zatok przynosowych i w popłuczynach z nosa u dzieci z PZZP, dane na ten temat są stosunkowo ograniczone i niejednorodne i nie pozwalają na endotypowanie.

### **1.7.3. Zintegrowana ścieżka opieki i postępowanie w PZZP u dzieci**

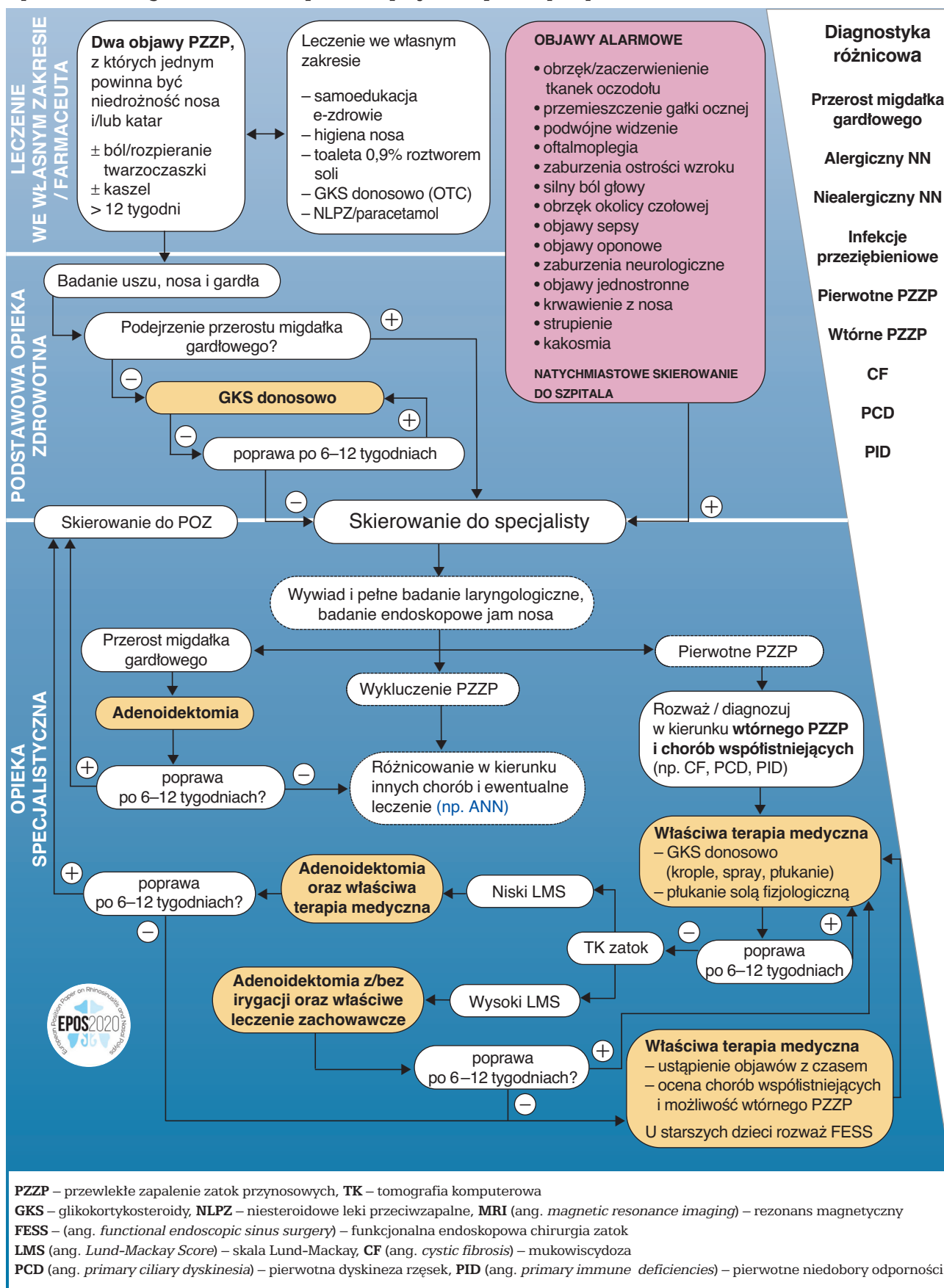
Właściwa terapia medyczna pozostaje podstawą postępowania w przewlekłym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych u dzieci (**tab. 1.7.1**). Zaleca się irygację fizjologicznym roztworem soli i nie zaleca się dodawania do tego roztworu antybiotyków. Z powodu braku dowodów niezasadne jest również stosowanie w tej grupie pacjentów antybiotykoterapii doustnej bądź dożylniej, w tym długotrwałej terapii makrolidami. Mimo braku wysokiej jakości dowodów do leczenia PZZP u dzieci zaleca się GKS donosowe, albowiem są one bezpieczne i wykazano ich skuteczność u dorosłych z PZZP i u dzieci z nieżytem nosa.<sup>(117)</sup>

Brak jest dowodów na poparcie skuteczności terapii pomocniczych, takich jak np. podawanie leków przeciwhistaminowych (donosowych lub doustnych), leków przeciwleukotrienowych, leków obkurczających (donosowych lub doustnych) czy leków rozrzedzających wydzielinę – nie są więc one zalecane. Wyjątek stanowi wdrożenie terapii pomocniczych, jeśli są one wskazane do leczenia chorób towarzyszących, takich jak alergiczny nieżyt nosa czy refluks żołądkowo-przełykowy.

Ingerencję chirurgiczną powinno się rozważyć u pacjentów z niepowodzeniem kompetentnego leczenia zachowawczego (a także, rzadziej, w przypadkach powikłanego OZZP). Wydaje się, że adenoidektomia z lub bez płukania zatok szczękowych jest najprostszą i najbezpieczniejszą metodą i powinna być pierwszą procedurą chirurgiczną u młodszych dzieci z objawami PZZP. Ustalono, że u dzieci ze współistniejącą astmą oskrzelową, u których stwierdza się nasilone zmiany w zatokach w obrazie wykonanej przed operacją TK, oprócz adenoidektomii należy rozważyć płukanie zatoki szczękowej. FESS jest bezpieczną i potencjalnie skuteczną metodą leczenia chirurgicznego dzieci z PZZP i może być stosowany u starszych dzieci jako metoda pierwszego rzutu bądź w przypadkach braku poprawy po adenoidektomii. Decyzję o wykonaniu FESS należy podjąć, wzięwszy pod uwagę stopień zaawansowania choroby, wiek dziecka i choroby współistniejące. Częstość występowania poważnych powikłań u dzieci po FESS wynosi 0,6%, a częstość występowania łżejszych powikłań – 2%.

Systematyczny przegląd literatury pozwolił na opracowanie zintegrowanej ścieżki opieki nad pacjentem pediatrycznym z PZZP (**ryc. 1.7.1**). Rozpoznanie różnicowe w podstawowej opiece zdrowotnej powinno być szerokie, a u małych dzieci dodatkowo istotne jest wykluczenie przerostu/zapalenia migdałka gardłowego. W opiece

Ryc. 1.7.1. Zintegrowana ścieżka opieki nad pacjentem pediatrycznym z PZZP



**Tabela 1.7.1. Dowody wspierające schemat leczenia PZZP u dzieci**

| Leczenie                                           | Kategoria dowodu | Rekomendacje Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antybiotykoterapia</b>                          | 1b (-)           | Nie ma dowodów na skuteczność krótko- bądź długotrwałej antybiotykoterapii u dzieci z PZZP.                                                                                                                                                                                          |
| <b>Glikokortykosteroidy (GKS), Donosowe</b>        | 5                | Mimo braku wysokiej jakości dowodów na skuteczność donosowych GKS, zaleca się steroidy donosowe ze względu na ich działanie przeciwzapalne i doskonały profil bezpieczeństwa u dzieci.                                                                                               |
| <b>Glikokortykosteroidy (GKS), Ogólnoustrojowe</b> | 1b (+)           | Dodanie glikokortykosteroidoterapii ogólnoustrojowej do antybiotykoterapii (która jest nieskuteczna) jest bardziej skuteczne niż placebo w leczeniu pediatrycznego PZZP. Rozsądne stosowanie tego schematu jest zalecane przy uwzględnieniu ogólnoustrojowych działań niepożądanych. |
| <b>Irygacja fizjologicznym roztworem soli</b>      | Ib (+)           | Istnieje kilka badań klinicznych wykazujących skuteczność stosowania irygacji fizjologicznym roztworem soli u pacjentów pediatrycznych z PZZP. Grupa robocza EPOS popiera stosowanie fizjologicznego roztworu soli ze względu na doskonały profil bezpieczeństwa u dzieci.           |
| <b>Adenoidektomia</b>                              | 4                | Adenoidektomia jest skuteczna u młodszych dzieci z objawami PZZP. Grupa robocza EPOS zaleca adenoidektomię u małych dzieci niepoddających się właściwemu leczeniu zachowawczemu.                                                                                                     |
| <b>FESS</b>                                        | 4                | FESS jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu starszych dzieci z objawami PZZP opornymi na leczenie zachowawcze lub wcześniej wykonaną adenoidektomię.                                                                                                                                 |

specjalistycznej zaleca się irygację fizjologicznym roztworem soli jako leczenie pierwszego rzutu oraz donosową glikokortykosteroidoterapię. Jeśli takie postępowanie nie jest wystarczające, należy rozważyć adenoidektomię z lub bez irygacji zatok. FESS zarezerwowany jest dla starszych dzieci, u których adenoidektomia (z irygacją zatok) nie dała poprawy. Lekarze powinni być świadomi zarówno poważnych powikłań wymagających natychmiastowej interwencji, jak i ciężkich chorób, na które może wskazywać PZZP u dzieci, takich jak niedobory odporności, mukowiscydoza czy pierwotna dyskineza rzęsek.

### 1.8. CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE DO PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA ZATOK

W rozdziale 8 omówiono rolę chorób współistniejących z PZZP: alergii (w tym choroby atopowej środkowego piętra jam nosa), niedoborów odporności (w tym rolę badania laryngologicznego przed skierowaniem do specjalisty immunologa), chorób dolnych dróg oddechowych, w tym astmy oskrzelowej, mukowiscydozy i pierwotnej dyskinezy rzęsek, grzybiczego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok, zapalenia naczyń oraz chorób ziarniniakowych.

#### 1.8.1. Znaczenie alergii i przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

W ostatnich latach stało się jasne, iż znaczenie alergii w PZZP zależy od jego fenotypu/endotypu. W niektórych fenotypach/endotypach, takich jak AFRS (alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych) lub chorobie atopowej środkowego piętra jam nosa alergia wydaje się odgrywać ważną rolę. W innych fenotypach/endotypach częstość występowania astmy oskrzelowej nie wydaje się większa niż w populacji ogólnej, chociaż nawet w tych grupach pacjentów alergia może być czynnikiem nasilającym PZZP. Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest wysoce rozpowszechnioną chorobą, której objawy w znacznym stopniu pokrywają się z objawami PZZP. Nie zawsze łatwo ocenić rolę uczulenia na alergen u pacjentów z PZZP, zwłaszcza w przypadku uczuleń całorocznych. Z tego względu wydaje się wskazane optymalne leczenie ANN.

#### 1.8.2. Niedobory odporności i ich znaczenie w PZZP

Rynolodzy powinni mieć na uwadze choroby związane z niedoborem odporności, gdyż pacjenci z PZZP mogą być do nich predysponowani ze względu na zaburzenia immunologiczne

leżące u podstaw tej choroby. Stan niedoboru odporności może powodować, iż pacjenci z PZZP będą słabiej reagować na standardowe metody leczenia, a niektórzy z nich do optymalnej kontroli PZZP będą wymagali swoistego leczenia zaburzeń odporności.

Badanie funkcji układu odpornościowego u wszystkich pacjentów z PZZP byłoby jednak nieuzasadnione, ponieważ prawdopodobnie przyniosłoby więcej fałszywie dodatnich niż prawdziwie dodatnich wyników. Badania funkcji układu immunologicznego są jednak uzasadnione u pacjentów z PZZP opornych na leczenie (zwłaszcza z szybkim nawrotem objawów po zakończeniu antybiotykoterapii) i u pacjentów ze współistnieniem PZZP i zakażeń dolnych dróg oddechowych (zapalenia płuc, zwłaszcza nawrotowe, lub rozstrzenia oskrzeli).

W przypadku pacjentów z PZZP, u których ze względu na charakterystykę objawów lub odpowiedź na leczenie podejrzewa się zaburzenia odporności humoralnej, kluczowym badaniem jest pomiar stężenia immunoglobulin w surowicy. Jeżeli wynik badania jest prawidłowy, a podejrzenie zaburzeń odporności humoralnej jest wysoce prawdopodobne, zaleca się konsultację ze specjalistą immunologii klinicznej.

Pomiar miana przeciwciał swoistych w surowicy (zwykle IgG) w odpowiedzi na antygeny szczepionkowe jest najlepszą metodą potwierdzającą rozpoznanie niedoborów immunoglobulin. Metoda ta polega na immunizacji pacjenta antygenami białkowymi (np. anatoksyną tężcową) i antygenami polisacharydowymi (np. pneumokokowymi) i ocenie stężenia przeciwciał przed i po szczepieniu.

Leczenie pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności polega na stosowaniu długotrwałych kursów antybiotykoterapii (często w dawce zmniejszonej o połowę), szczepień przeciw pneumokokowym i terapii zastępczej immunoglobulinami.

Częstość występowania wtórnych niedoborów odporności wzrasta w związku ze zwiększonym rozpowszechnieniem stosowania leków immunosupresyjnych (rituksymab, GKS i inne), laryngologów powinni więc pamiętać o zebraniu wywiadu w tym kierunku.

### 1.8.3. PZZP a choroby dolnych dróg oddechowych (w tym astma oskrzelowa)

Biorąc pod uwagę epidemiologiczny i patofizjologiczny związek między PZZP a chorobą dolnych dróg oddechowych,<sup>(11,118)</sup> na znaczeniu zyskuje koncepcja tzw. globalnej choroby dróg oddechowych (ang. *global airway disease*), prowadząca

do trafniejszej diagnozy i lepszego podejścia terapeutycznego w tej grupie pacjentów. Zapalenie w obrębie dolnych dróg oddechowych często współwystępuje z PZZP, a nawet dwie trzecie pacjentów z PZZP jest dotkniętych jest również astmą, POChP lub rozstrzeniami oskrzeli. Udowodniono, że endoskopowa operacja zatok przynosowych u pacjentów z astmą pozwala na poprawę wielu parametrów klinicznych astmy, poprawia ogólną kontrolę astmy, zmniejsza częstotliwość ataków i liczbę hospitalizacji, a także zmniejsza zapotrzebowanie na GKS doustne i wziewne.

### 1.8.4. Mukowiscydoza

Mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis* – CF) jest chorobą genetyczną skracającą długość życia, spowodowaną mutacją w genie regulatora przewodnictwa przeźblonowego (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – CFTR). Mutacja ta doprowadza do powstania wadliwych kanałów chlorkowych, w wyniku czego wydzielina wytwarzana przez osoby chore na mukowiscydozę jest dwukrotnie bardziej lepka aniżeli u ludzi zdrowych. W wielu państwach zachodnich wdrożono narodowe programy badań przesiewowych u noworodków w kierunku specyficznych zaburzeń genetycznych, w tym mukowiscydozy. Obustronne występowanie polipów nosa u dzieci może być klinicznym wskaźnikiem CF. Głównym celem leczenia pacjentów z mukowiscydozą jest zapobieganie lub opóźnianie przewlekłych zakażeń płuc. Istnieje wysoka zgodność pomiędzy bakteriami wyhodowanymi z zatok przynosowych oraz z płuc (na podstawie badania popłuczyn, wymazów lub materiału z biopsji błony śluzowej).

Leczenie mukowiscydozy jest obecnie jedynie objawowe, a leczenie przyczynowe wady genetycznej leżącej u podstaw choroby nie jest możliwe. Jednakże nowe metody leczenia, takie jak połączenie Ivacaftoru (leku wzmacniającego działanie białka CFTR) oraz Tezacaftoru (tzw. selektywnego korektora, którego działanie polega na przeniesieniu białka CFTR do prawidłowego położenia na powierzchni komórki) dały obiecujące wyniki, poprawiając jakość życia u pacjentów z mukowiscydozą pod względem rynologicznym.

W kilku badaniach oceniano wpływ operacji zatok przynosowych na czynność płuc, jednak ich autorzy doszli do rozbieżnych wniosków. Operację zatok zaleca się chorym z CF bez przewlekłej infekcji płuc lub z przeszczepionym płucem w celu wyeliminowania bakterii Gram-ujemnych z zatok przynosowych, co pozwala na uniknięcie ponownej kolonizacji płuc. Wykrycie Gram-ujemnych bakterii zatokowych we



wczesnym stadium jest ważnym krokiem w kierunku ich eliminacji i uniknięcia przewlekłej infekcji bakteryjnej zatok. Stosowanie miejscowych antybiotyków koreluje z poprawą objawów oraz oceną endoskopową i jest bezpieczne.

#### 1.8.5. Pierwotna dyskineza rzęsek

Pierwotna dyskineza rzęsek (ang. *primary ciliary dyskinesia* – PCD) jest zbiorem rzadkich zaburzeń dziedzicznych związanych z patologią rzęsek, dziedziczonych głównie w sposób autosomalny recesywny. Zespół Kartagenera (odwrócenie trzewi, zapalenie zatok przynosowych i rozstrzenia oskrzeli) odpowiada za około połowę wszystkich przypadków PCD. Ponieważ procesy rozrodcze zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn zależą od prawidłowej funkcji rzęsek, pacjenci obu płci zgłaszają problemy z reprodukcją. Istnieje silny związek PCD z PZZP, PCD współistnieje u 15–30% pacjentów z PZZP oraz powszechnie z PZZP u dzieci. Pierwotne dyskinezy rzęsek predysponują do zakażeń bakteryjnych, w tym *H. influenzae*, *S. pneumoniae* i *P. aeruginosa*. Wobec braku twardych kryteriów klinicznych rozpoznania PCD wyzwaniem jest potwierdzenie rozpoznania wyłącznie na podstawie badania lekarskiego. Analiza rzęsek w mikroskopie elektronowym może dostarczyć cennych informacji o ich ultrastrukturze i funkcji. Należy jednak zauważyć, że rzęski mogą być prawidłowe u pacjentów z objawami silnie sugerującymi PCD ze względu na to, że mutacje mogą powodować zaburzenia funkcji rzęsek przy zachowaniu ich prawidłowej budowy.

W wielu badaniach wykazano, że stężenia wydychanego tlenu azotu (NO), a szczególnie stężenia NO w nosie (nNO), są małe u pacjentów z PCD. Wartość graniczna nNO < 77 nl/min pozwala na wykrycie PCD o czułości i swoistości odpowiednio 98% i > 99% po wykluczeniu mukowiscydozy i ostrych infekcji wirusowych dróg oddechowych.

Wykazano, że długotrwała terapia makrolidami przynosi wyraźną poprawę w zmniejszeniu nasilenia objawów PCD ze względu na działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. Interwencja chirurgiczna (ESS) może być konieczna w przypadku niepowodzenia terapii farmakologicznej.

#### 1.8.6. Grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

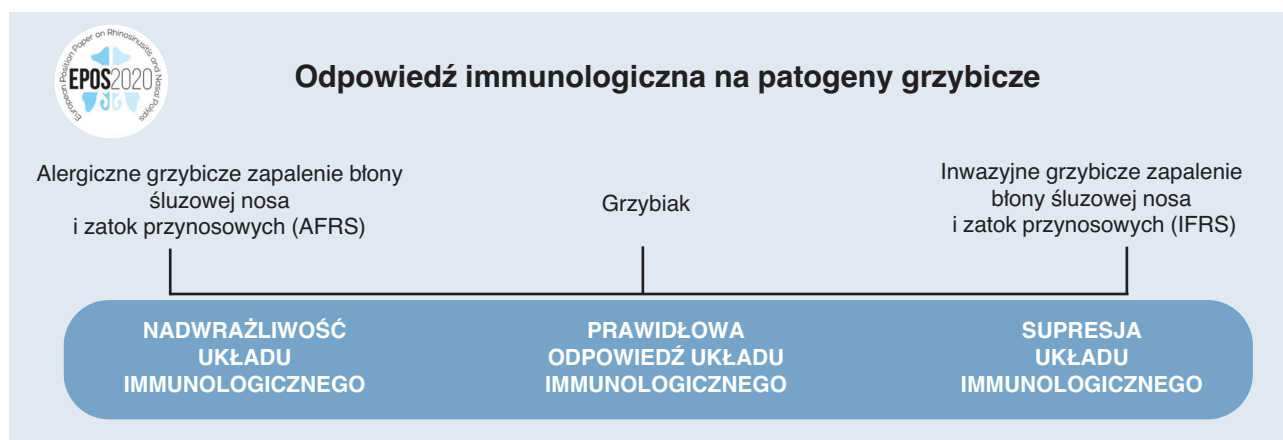
Grzyby są wszechobecne w naszym środowisku i z użyciem metod przeznaczonych do ich wykrywania można je wykazać w błonie śluzowej zatok u prawie wszystkich osób, zarówno zdrowych, jak i chorych. Istnieje jednak kilka

chorób zatok przynosowych, w których grzyby pełnią funkcję patogenu. W takich przypadkach to jednak nie obecność grzybów, a raczej stan immunologiczny pacjenta przesądza o obrazie klinicznym (ryc. 1.8.1). W przeszłości toczyła się dyskusja na temat roli grzybów w PZZP. Niektórzy autorzy sugerowali, że odpowiedź immunologiczna przeciwko grzybom może inicjować proces zapalny i powstawanie PZZP typu 2. Jednak późniejsze badania tego nie potwierdziły.<sup>(119,120)</sup> Z tego względu w tym rozdziale zostaną omówione trzy formy PZZP związane z „grzybami”, jednak z celowym naciskiem na AFRS, który jest jednym z fenotypów PZZP, oraz na jego leczenie.

Grzybniak (ang. *fungus ball*) to nieinwazyjne nagromadzenie strzępków grzybów. Najnowsze badania sugerują, że odmienności budowy anatomicznej bocznej ściany jamy nosa nie są główną przyczyną powstania grzybniaka. W przypadku zatoki szczękowej wskazuje się raczej na zabiegi stomatologiczne.<sup>(121-123)</sup> Neoosteogeneza ściany zatoki szczękowej występuje częściej w przypadku obecności grzybniaka i jest niezależna od jednocześniej infekcji bakteryjnej.<sup>(124)</sup> W 18% przypadków izolowanego zacienienia zatoki szczękowej lub klinowej jest markerem nowotworu, a w 7–10% nowotworu złośliwego. Z tego względu klinicyści powinni zachować ostrożność, decydując się na postępowanie zachowawcze, i pamiętać o możliwości wczesnej interwencji chirurgicznej.<sup>(125)</sup> Od 2012 roku niewiele zmieniło się w zasadach postępowania w przypadku grzybniaka, nadal ma ono charakter chirurgiczny i polega na usunięciu zmiany poprzez odpowiednią antrastomię. Zauważono jednak, że utrzymująca się dysfunkcja jamy zatoki z zarastaniem ujść występuje aż u 18% pacjentów, dlatego też niektórzy autorzy proponują w pewnych przypadkach zabieg maxillectomii przyśrodkowej.<sup>(126)</sup>

Inwazyjne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ang. *invasive fungal rhinosinusitis* – IFRS) prawie zawsze wiąże się ze stanem obniżonej odporności, z czego cukrzyca (50%) i nowotwory hematologiczne (40%) stanowią 90% zgłaszanych chorób przebiegających z immunosupresją.<sup>(127)</sup>

IFRS jest definiowane jako każdy stan, w którym strzępki grzybów są widoczne w błonie śluzowej, w ścianie naczyń lub występują inne formy naciekania tkanek,<sup>(128)</sup> prowadząc do zakrzepicy, zawału i martwicy tkanek. Chociaż pierwotnie opisano kilka form IFRS: ziarniniakową, przewlekłą i piorunującą, to potencjalnie wszystkie one obrazują reakcję na grzyby ze strony nieimmunokompetentnego gospodarza.<sup>(129)</sup> Najczęstszymi



Ryc. 1.8.1. Odpowiedź immunologiczna na patogeny grzybicze

patogenami są nadal grzyby z podklasy *Zygomycetes* (sprzężniowce), tj. *Rhizopus*, *Mucor* i *Rhizomucor*, oraz gatunki *Aspergillus*. Jednostronne IFRS ma typowy obraz radiologiczny,<sup>(130,131)</sup> jednak widoczny w MRI ubytek wzmocnienia kontrastu sprawia, że ta metoda jest bardziej czuła (86%) w wykrywaniu IFRS niż TK (69%).<sup>(132)</sup> W diagnostyce aspergilozy przydatne może być również badanie PCR (z surowicy bądź pełnej krwi) i/lub galaktomannanu.<sup>(133)</sup>

Trzy podstawowe zasady leczenia IFRS to:

- rozpoczęcie ogólnoustrojowej terapii przeciwgrzybiczej,
- interwencja chirurgiczna – co najmniej endoskopowe chirurgiczne oczyszczenie martwiczej tkanki w obrębie zatok przynosowych, które w razie konieczności należy powtarzać,
- w miarę możliwości redukcja leczenia immunosupresyjnego.

Alergiczne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych stanowi podgrupę przewlekłych zapaleń błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami, charakteryzującą się występowaniem eozynofilowej mucyny i nieinwazyjnych strzępek grzybni w obrębie zatok oraz nadwrażliwością na grzyby typu I. Grupa robocza EPOS rozważała, czy termin „eozynofilowe grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych” nie byłby bardziej odpowiedni niż „aler- giczne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych”. Uznała jednak, iż dawny termin należy zachować ze względu na jego powszechne stosowanie, lecz trzeba pamiętać, że nie we wszystkich przypadkach można potwierdzić reakcję alergiczną na grzyby. AFRS odpowiada za 5–10% przypadków PZZP.<sup>(134)</sup> Postawienie pewnej diagnozy wymaga, aby pacjent spełniał wszystkie z pięciu kryteriów Benta-Kuhna, ponieważ

obecność trzech z pięciu jest powszechna w większości przypadków PZZPzP. Te podstawowe kryteria to:<sup>(135)</sup>

- obecność polipów nosa,
- obecność grzybów potwierdzona w badaniu histologicznym bądź mikologicznym,
- występowanie śluzowej wydzieliny z nosa o cechach charakterystycznych dla reakcji alergiczej,
- atopia rozpoznana na podstawie wywiadów, dodatknych testów skórnych bądź wyników badań serologicznych,
- zmiany chorobowe widoczne w obrazach TK.

Do mniejszych kryteriów zalicza się: erozję kości, obecność kryształów Charcota-Leydena, chorobę jednostronną, eozynofilię obwodową, dodatni wynik hodowli grzybów oraz brak niedoboru odporności lub cukrzycy.<sup>(136)</sup> W obrazach TK widoczne są gęsto upakowane obszary hiperdensyjne w zatokach, z rozszerzeniem i erozją ścian kostnych, podczas gdy w MRI widoczne są ubytki zarówno w sekwencjach T1-, jak i T2- zależnych.<sup>(137)</sup> Podstawowym sposobem postępowania pozostaje operacja, ponieważ samo leczenie farmakologiczne jest zazwyczaj nieskuteczne. Korzystne jest także stosowanie GKS doustnych zarówno przed, jak i pooperacyjnie.<sup>(138)</sup> Miejscowe GKS w nebulizacji zmniejszają liczbę nawrotów choroby,<sup>(139)</sup> a immunoterapia alergenowa wydaje się korzystna u pacjentów z atopią, jednak doniesienia na ten temat pochodzą z badań retrospektywnych i o niskiej mocy dowodów. Istnieją pewne dowody na to, że doustne leki przeciwgrzybicze mogą redukować liczbę nawrotów, ale nie zmniejszają objawów choroby.

Grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych pozostaje ważnym fenotypem PZZP w jego formach inwazyjnych i nieinwazyjnych. Lekarze klinicyści powinni brać je

pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym, zwłaszcza jeśli pacjent prezentuje w wywiadzie niedobory odporności. Leczenie nadal ma charakter chirurgiczny, ale w przypadkach inwazyjnych i alergicznych można je połączyć z terapią farmakologiczną, co przedstawiono na **ryc. 1.6.2**, która obrazuje zintegrowaną ścieżkę opieki w przypadkach AFRS. Grupa robocza EPOS zdaje sobie sprawę, że przeprowadzenie diagnostyki w opiece podstawowej i specjalistycznej może być trudne.

### 1.8.7. Zapalenia naczyń

Zapalenia naczyń związane z ANCA (przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów) obejmują ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *granulomatosis with polyangiitis* – GPA), eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* – EGPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. *microscopic polyangiitis* – MPA). Zapalenia naczyń związane z ANCA często zajmują górne drogi oddechowe, a zwłaszcza okolice zatok przynosowych, przez co można je pomylić z bardziej powszechnymi postaciami PZZP. Klasycznie GPA zajmuje nos, płuca i nerki, ale może występować we wszystkich narządach, choć wyróżnia się również ograniczone postaci choroby. Aż u 2/3 pacjentów pierwszym objawem GPA są dolegliwości laryngologiczne, przeważnie ze strony nosa. W trakcie trwania choroby większość pacjentów cierpi z powodu dolegliwości ze strony nosa, takich jak: strupienie (75%), wydzielina z nosa (70%), uczucie zatkanego nosa (65%), krwawienia z nosa (59%), osłabione powonienie (52%) i ból twarzy (33%).<sup>(140,141)</sup> Testy na obecność ANCA stały się podstawą diagnostyki w zapaleniu naczyń. Dodatni wynik testu c-ANCA i testu na obecność proteinazy-3 (PR3) potwierdza GPA nawet u 95% pacjentów z aktywną chorobą układową. Wykonanie testu na obecność ANCA powinno się brać pod uwagę w przypadku każdego pacjenta z zastanawiającymi objawami klinicznymi, a szczególnie ze strupieniem i krwawieniem z nosa, zwłaszcza jeśli obraz kliniczny nie koreluje ze złym samopoczuciem pacjenta.<sup>(142)</sup> Nadużywanie kokainy w postaci donosowej może dawać objawy ze strony nosa i zatok przynosowych podobne do tych obserwowanych w GPA oraz może powodować dodatnie wyniki testów na obecność c-ANCA i PR3, co utrudnia rozróżnianie między tymi stanami.<sup>(143)</sup> Średni czas przeżycia w przypadkach nieleczonej układowej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń wynosi 5 miesięcy. Nowoczesne leczenie immunosupresyjne, oparte na strategii indukcji

i utrzymania remisji, a także większa świadomość choroby i wczesna diagnostyka poprawiły rokowania i pozwoliły na zwiększenie średniego przeżycia aż do 21,7 lat od postawienia rozpoznania. Zazwyczaj zaleca się regularne oczyszczanie nosa ze strupień oraz irygację nosa, stosowanie miejscowych GKS w postaci kremów lub sprayów (takich jak np. triamcinolon) i/lub nosowych lubrykantów, takich jak krople z 25% glukozą i gliceryną, maści miodowe czy aqua-żele. Ze względu na doniesienia o potencjalnej roli *Staphylococcus aureus* w etiologii GPA przyjęto się stosowanie długotrwałych kursów doustnego kotrimoksazolu (trimetoprim z sulfametoksazolem) i miejscowych kremów przeciwgronkowcowych do nosa. Chirurgia rekonstrukcyjna odgrywa bardzo ograniczoną rolę w leczeniu GPA, gdyż wiąże się ze słabymi wynikami, zwiększonym bliznowaceniem i powstawaniem zrostów, dlatego też powinno się ją stosować jedynie w ostateczności.

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA, wcześniej: zapalenie Churga-Straussa) jest rzadką postacią zapalenia naczyń, charakteryzującą się występowaniem astmy oskrzelowej o późnym początku (ang. *adult-onset asthma*), ciężkiego nieżytu nosa, polipów nosa i innych objawów ogólnoustrojowych wynikających z rozległego eozynofilowego ziarniakowego naciekania tkanek.<sup>(144)</sup> EGPA należy rozważyć w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z ciężką polipowatością nosa, który nie reaguje na leczenie konwencjonalne. Aktywna postać EGPA charakteryzuje się znaczą eozynofilią obwodową (zwykle > 1500 komórek/ $\mu$ l lub > 10%), a u części pacjentów stwierdza się dodatni wynik testu na obecność ANCA. U większości pacjentów kontrolę choroby uzyskuje się za pomocą leczenia immunosupresyjnego, zazwyczaj w postaci doustnego prednizolonu  $\pm$  leków cytotoksycznych, takich jak cyklofosfamid w pulsach, azatiopryna, mykofenolan mofetylu i metotreksat, w zależności od stopnia nasilenia choroby.

Sarkoidoza jest przewlekłą, wielopostaciową chorobą zapalną o nieznanej etiologii, charakteryzującą się występowaniem ziarniniaków nieserowaciejących. Jediną metodą potwierdzającą rozpoznanie sarkoidozy jest biopsja. Badania krwi mogą być pomocne, u pacjentów obserwuje się zwiększone stężenie wapnia w surowicy i moczu, zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej i zwiększone stężenie enzymu konwertującego angiotensynę w surowicy (ACE), ale wyniki te nie pozwalają na postawienie rozpoznania (czułość 60%; swoistość 70%). Główną metodą leczenia sarkoidozy jest podawanie GKS ogólnoustrojowo, chociaż stosuje się również hydro-



ksychlorochinę i niesteroidowe leki immunosupresyjne, takie jak metotreksat i przeciwciała anty-TNF- $\alpha$ , np. infliksimab.

### 1.9. UDZIAŁ PACJENTA W LECZENIU, ROKOWANIE, MEDYCYNA PRECYZYJNA ORAZ STOSOWANIE SIĘ DO ZALECEŃ

#### 1.9.1. Udział pacjenta w leczeniu PZZP

Udział pacjenta w leczeniu PZZP może polegać na uczestnictwie w ustalaniu i/lub omawianiu planu leczenia lub na prowadzeniu samoobserwacji po leczeniu farmakologicznym lub operacyjnym.<sup>(145)</sup> Liczba badań nad wpływem zaangażowania pacjenta na wyniki leczenia PZZP jest ograniczona.

Ponadto zaangażowanie pacjenta uznaje się za kluczowy element w opracowywaniu wytycznych dotyczących praktyki klinicznej, ponieważ ma ono istotny wpływ na możliwość ich wdrożenia.<sup>(146)</sup> W EPOS 2020 po raz pierwszy uwzględniono aspekty uczestnictwa pacjentów w leczeniu, ze względu na to, że ich zaangażowanie ma zasadnicze znaczenie dla jakości ich leczenia. Pacjenci aktywnie uczestniczyli w tworzeniu aktualnych wytycznych. W niektórych obszarach Europy z powodzeniem wdrożono mobilne rozwiązania mające na celu edukowanie pacjentów w zakresie PZZP, właściwego stosowania leków i możliwości leczenia.<sup>(147)</sup> Chociaż pozwalają one na bardziej aktywną obserwację pacjentów, wraz z monitorowaniem objawów na odległość przez lekarzy,<sup>(147,148)</sup> to jednak wpływ „e-zdrowia” na wyniki leczenia PZZP nadal wymaga zdefiniowania i udowodnienia.

Podejmowanie decyzji wspólne z pacjentem jest jedną z czterech podstawowych zasad tzw. medycyny precyzyjnej (ang. *precision medicine*).<sup>(149)</sup> Dla poprawy stosowania się do zaleceń ważne jest, aby wyjaśnić pacjentowi cel długotrwałego leczenia i stosowania zabiegów pielęgnacyjnych, jakim jest kontrola objawów i zmniejszenie zapotrzebowania na interwencje chirurgiczne. Informacje na temat bezpieczeństwa leczenia i instrukcje stosowania muszą być podawane w zrozumiałym dla pacjenta języku. Podczas gdy lekarze rozumieją przewlekłą naturę choroby zatok przynosowych i znaczenie ciągłej terapii, istotne jest, aby od samego początku leczenia dzielić się tą wiedzą z pacjentem. Celem leczenia jest osiągnięcie odpowiedniej kontroli objawów przy jak najmniejszej liczbie interwencji chirurgicznych, co dla wielu pacjentów wiąże się z ciągłym stosowaniem leczenia donosowego, a dla niektórych z nich – z powtarzającymi się kursami leczenia ogólnoustrojowego lub zabiegami operacyjnymi. W świetle medycyny opartej na dowodach (ang. *evidence-base medicine* – EBM)

niektórzy pacjenci nie osiągną odpowiedniej kontroli objawów pomimo otrzymywania optymalnej opieki. Wyleczenie (brak objawów przy niestosowaniu leków) jest rzadkością w PZZP. Wyjątek stanowią ograniczone zapalenia zatok przynosowych, których przyczyny są uleczalne, np. zębopochodne.

#### 1.9.2. Pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowa prewencja PZZP

Metody prewencji PZZP można podzielić na pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowe.<sup>(150)</sup> Profilaktyka pierwszorzędowa ma na celu zmniejszenie zapadalności na choroby poprzez zmniejszenie narażenia na czynniki ryzyka lub czynniki wyzwalające. PZZP jest chorobą heterogenną, w której zapalenie, dysfunkcja błony śluzowej i zmiany w środowisku mikrobiologicznym współdziałają z różnymi czynnikami wywołującymi chorobę; jej etiologia jest prawdopodobnie wieloczynnikowa, a możliwości zapobiegania chorobie ukierunkowane na konkretne przyczyny różnią się w poszczególnych podgrupach. Eliminowanie czynników zawodowych i środowiskowych, szczególnie narażenia na dym tytoniowy, ma coraz większe znaczenie w profilaktyce pierwszorzędowej. Powinno się także uważnie monitorować skutki globalnego ocieplenia. Należy wziąć pod uwagę współistnienie takich chorób, jak alergia, astma oskrzelowa i choroba refluksowa. W najbliższych latach prawdopodobnie będzie rosło znaczenie czynników genetycznych i mikrobiologicznych. Wczesna diagnoza i wybór optymalnego leczenia mają kluczowe znaczenie dla profilaktyki drugorzędowej, a optymalizacja leczenia wraz z uwzględnieniem odpowiedniego momentu i zakresu leczenia operacyjnego może poprawić wyniki leczenia.

W profilaktyce trzeciorzędowej należy dokonać starannej oceny stosowanego leczenia, technik podawania i przestrzegania dawkowania leków. Rozwój cyfrowej opieki zdrowotnej i aplikacji dla pacjentów może zachęcać do samodzielnego zarządzania swoim leczeniem i poprawić stosowanie się do zaleceń.

Istnieje niewielka liczba badań wykorzystujących duże ilości danych, które sugerują, że endoskopowa chirurgia zatok przynosowych w PZZP zmniejsza roczną zapadalność na astmę oskrzelową. U pacjentów, u których później wykonano operację, obserwuje się większą zapadalność na astmę niż u tych, którzy byli operowani wcześniej.

Wreszcie, bardzo istotne jest zapobieganie nawrotom choroby. Wykazano, że stałe stosowanie GKS donosowych po operacji poprawia endoskopową punktację pooperacyjną u wszystkich



pacjentów z PZZP, a u chorych na PZZPzP zmniejsza ryzyko nawrotów. W jednym badaniu, pomimo regularnego kontaktu telefonicznego, zaobserwowano zmniejszenie stosowania się do zaleceń aż do 42% po 12 miesiącach od operacji. Strategie mające na celu poprawę tego stanu rzeczy, takie jak wykorzystanie technologii cyfrowej, będą prawdopodobnie zyskiwały na znaczeniu w przyszłości. Problem nieprzestrzegania zaleceń leczenia potencjalnie można by rozwiązać, stosując stenty uwalniające leki.

Niewielka liczba badań wykazała, że stałe narażenie na działanie substancji drażniących w miejscu pracy może zwiększyć ryzyko nawrotu choroby. Należy w miarę możliwości brać pod uwagę wszelkie czynniki, które mogą mieć wpływ na etiologię PZZP u poszczególnych pacjentów. W przeciwieństwie do dużej liczby badań oceniających wpływ leczenia na jakość życia, w niewielu badaniach oceniano zadowolenie pacjentów z wyników leczenia, a jeśli już, to dotyczyły one jedynie interwencji chirurgicznych. Chociaż dane są ograniczone, to wydaje się, że konsultacja przed leczeniem, mająca na celu określenie realistycznych oczekiwań co do jego wyników, jest ważna i pozwala na uniknięcie niezadowolenia ze strony pacjenta. Odnosi się to do poprawy ogólnej oraz do poprawy w zakresie tych objawów, które są dla pacjenta najbardziej uciążliwe.

### 1.9.3. Rokowanie

Nie ma badań oceniających naturalny przebieg nieleczonego PZZP, chociaż istnieją pewne dowody na niepożądane skutki opóźnionego leczenia chirurgicznego.<sup>(151)</sup> Niezależnie od względów etycznych, istnieje pilna potrzeba prowadzenia dalszych badań w tej dziedzinie. Podobnie istnieje bardzo niewiele badań przewidujących wyniki leczenia farmakologicznego. W wielu badaniach wykazano, że w przewidywaniu wyników leczenia operacyjnego najlepszym prognostykiem jest wynik punktacji nasilenia objawów w skali SNOT-22.<sup>(152,153)</sup> Pierwszy zabieg operacyjny przynosi lepsze wyniki niż reoperacja. Jeśli utrata powonienia jest głównym objawem PZZP, wartościowym czynnikiem prognostycznym leczenia operacyjnego jest odpowiedź na GKS doustne. Przewidywanie nawrotu choroby wiąże się z uwzględnieniem wielu czynników, takich jak wiek, płeć, pochodzenie etniczne, choroby współistniejące i czas trwania choroby podstawowej. Oznaczanie stężeń eozynofiliów zarówno we krwi, jak i w tkankach wiąże się z niewielkim kosztem, a może być użyteczne w przewidywaniu ryzyka nawrotu choroby oraz zapotrzebowania na ukierunkowaną opiekę pooperacyjną.

### 1.9.4. Medycyna precyzyjna

W 2015 roku prezydent Stanów Zjednoczonych Barack Obama podjął inicjatywę wdrożenia tzw. medycyny precyzyjnej określonej słowami: „zapewnienie właściwego leczenia we właściwym czasie, za każdym razem, właściwej osobie”. Zasadą medycyny precyzyjnej można wdrażać w ramach istniejących algorytmów leczenia dorosłych chorych na PZZP.<sup>(149)</sup> W momencie postawienia diagnozy możliwe jest przewidywanie powodzenia rozpoczętego leczenia, a także udział pacjenta w podejmowaniu decyzji dotyczących planu leczenia. Medycyna precyzyjna pozwala na podejmowanie decyzji klinicznych w czasie rzeczywistym w punkcie opieki zdrowotnej, wdrożenie zharmonizowanej opieki nad chorym oraz dokładniejsze i skuteczniejsze leczenie i monitorowanie pacjenta w celu lepszego zaspokojenia jego indywidualnych potrzeb. Skupia klinicystów z wielu powiązanych ze sobą specjalności, naukowców, a przede wszystkim pacjentów, we wspólnym wysiłku, aby zapewnić jak najbardziej efektywne i skuteczne leczenie.

### 1.9.5. Realizacja założeń

Wdrożenie wysokiej jakości wytycznych i dokumentów określających stanowisko ekspertów ma zasadnicze znaczenie dla poprawy jakości praktyki klinicznej i zdrowia publicznego. Dołożono starań, aby wytyczne EPOS 2020 były możliwe do implementacji, zawierając jasne i zwięzłe streszczenie oraz obszerniejsze rozdziały, w których przedstawiono odpowiednie dowody na poparcie rekomendowanych zaleceń. Autorzy EPOS 2020 mają nadzieję, że streszczenie zostanie przetłumaczone na wszystkie niezbędne języki. Ponadto informują, że zwrócili się do wielu kluczowych środowisk opiniotwórczych na całym świecie, aby ich przedstawiciele dokonali przeglądu wytycznych i skomentowali ten dokument, a następnie uwzględnili ich sugestie w ostatecznej wersji tekstu. Autorzy zdają sobie sprawę, że nie wszystkie zalecenia zawarte w EPOS 2020 można zastosować we wszystkich systemach opieki zdrowotnej i wszelkich warunkach społecznych. Pełny plan wdrożenia wytycznych zostanie napisany oddzielnie i opublikowany w najbliższej przyszłości.

## 1.10. PUNKT WIDZENIA FARMACEUTY NA ZAPALENIE BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA I ZATOK PRZYNOSOWYCH

W tym rozdziale farmaceuci znajdą konkretne porady dotyczące różnicowania różnych postaci OZZP (przeziębienie, powirusowe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

oraz ostre bakteryjne zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych) i PZZP z alergicznym nieżytem nosa oraz ich leczenia. Szczególny nacisk położono na unikanie stosowania antybiotyków w trakcie leczenia zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych oraz na rolę, jaką farmaceuta może odegrać, doradzając pacjentom w zakresie prawidłowego stosowania rozpylaczy do nosa.

### 1.11. PRIORYTETY BADAWCZE W ZAPALENIU BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA I ZATOK PRZYNOSOWYCH

W wielu obszarach dotyczących zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych dowody naukowe nadal są niskiej jakości, z tego względu większość podrozdziałów w EPOS 2020 pierwotnie kończyła się zdaniem „potrzeba

większej ilości badań, aby móc uzyskać dowody wysokiej jakości”. Dlatego zdecydowaliśmy się usunąć większość tych uwag i zestawień najpilniejsze pytania badawcze w tym ostatnim rozdziale.

### 1.12. METODYKA PRACY NAD WYTYCZNYMI EPOS 2020

W pełnej wersji EPOS 2020 opisano strategię tworzenia tych rekomendacji, opublikowaną wcześniej, przed rozpoczęciem prac nad EPOS 2020.<sup>(155)</sup> Przedstawione zalecenia powstały na podstawie pełnego, systematycznego przeglądu literatury z wykorzystaniem metody GRADE. W przypadkach praktycznych pytań klinicznych, na które nie znaleziono odpowiedzi popartej dowodami lub było tych dowodów niewiele, zastosowano metodę Delphi. ●

Tłumaczenie: lek. Zofia Burska i Zuzanna Steć

*Afilacje ze str 80 cd.*

6. Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finland
7. Department Hospital Quironsalud, University of Valencia, Valencia, Spain.
8. Rhinology Unit and Smell Clinic, ENT Department, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, CIBERES, Barcelona, Catalonia, Spain.
9. Rhinology and Skull Base Unit, ENT Department, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute, Barcelona, Spain.
10. Division of Otorhinolaryngology, Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Ribeirão Preto Medical School-University of São Paulo, São Paulo, Brazil.
11. Upper Airways Research Laboratory and ENT Department, University Hospital Ghent, Ghent, Belgium.
12. Division of ENT Diseases, Clinitec, Karolinska Institute, University of Stockholm, Stockholm, Sweden.
13. Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, The University of Chicago Medicine and the Comer Children's Hospital, Chicago, IL, USA.
14. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery and Audiology, Rigshospitalet, Copenhagen University, Hospital, Copenhagen, Denmark.
15. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Royal Brisbane and Women's Hospital; Faculty of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australia.
16. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Perelman School of Medicine at The University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.
17. 1<sup>st</sup> Department of ORL, Head and Neck Surgery, Aristotle University, AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece.
18. Rhinology and Plastic Surgery Unit, Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery and Pediatric ENT Department, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre F-X Michelet, Bordeaux, France.
19. Department of ORL-HNS, Université de Montréal, Montreal, Canada.
20. Dept of Respiratory Medicine and Allergology, Skane University in Lund, Sweden.
21. Research Director Respiratory & Allergy, at QPS-Netherlands, Groningen, Netherlands.
22. Affiliate to Charles University, Dept of Respiratory Diseases, in Prague, Czech Republic.
23. Department of Surgery, The University of Auckland, Auckland, New Zealand.
24. Department of Otorhinolaryngology, Ghent University, Ghent, Belgium.

25. University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Zagreb, Croatia.
26. Rhinology and Skull Base Department, Applied Medical Research Centre, UNSW (Conjoint) and Macquarie University (Clinical), Sydney, Australia.
27. Department of Respiratory Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.
28. ENT Department, Zagreb School of Medicine; University Hospital Center „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Croatia.
29. Patient representative, Opuscomms, London, United Kingdom.
30. Department of Inhalation Medicine, Observational Pragmatic Research Institute, Singapore.
31. Rhinology-Olfactology Unit, Otorhinolaryngology Department, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland.
32. Medical Information Specialist, Medical Library, Amsterdam University Medical Centres, location AMC, Amsterdam, The Netherlands.
33. Department of Bioscience Engineering, University of Antwerp, Antwerp, Belgium.
34. FCS – UBI Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal.
35. Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany.
36. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Ankara University, Ankara, Turkey.
37. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Salzburg Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria.
38. Departments of Medicine and Microbiology, APC Microbiome Ireland, National University of Ireland, Cork, Ireland.
39. Department of Medicine, Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, United Kingdom.
40. ENT Department, James Paget University Hospital, Great Yarmouth, United Kingdom.
41. Allergy and Respiratory Research Group, Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom.
42. Optimum Patient Care, Cambridgeshire, United Kingdom.
43. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Medical University of South Carolina, Charleston, USA.
44. UNC Otorhinolaryngology / Head and Neck Surgery, Division of Rhinology, Allergy, and Endoscopic Skull Base Surgery and Department of Neurosurgery, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA.
45. Division of Rhinology and Sinus/Skull Base Surgery, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA.
46. Patient representative, Task Force Healthcare, WTC Den Haag, The Netherlands.
47. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Medical University of Graz, Graz, Austria.
48. Department of Otorhinolaryngology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore.
49. Rhinology Division, ENT Department; Eye and ENT Hospital, Fudan University, Shanghai, China.
50. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing TongRen Hospital, Beijing, China.
51. Department of Medicine and Surgery in the University of Malta.
52. ENT-Department, Lund University, Sweden
53. ENT Division, Surgery Department, College of Medicine and Health and Sciences, Sultan Qaboos University, Muscat, Oman.
54. Department of Otorhinolaryngology, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.
55. Department of ENT, Medcare UAE, Dubai.
56. ENT Department, University Clinical Centre, University of Banja Luka, Bosnia and Herzegovina.
57. ENT Department, King Saud University, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia.
58. Department of Otorhinolaryngology, Jordan University of Science & Technology, Irbid, Jordan.
59. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia.
60. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Sulaimani, Sulaimayniha, Iraq
61. Department of ORL-HNS Sisters of Mercy University Medical Center, School of Medicine University of Zagreb, Croatia.
62. Department of Neurology, Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden, Netherlands.
63. Division of Otorhinolaryngology, Department of Biotechnology and Life Sciences, University of Insubria, Varese, Italy.
64. Department of Otorhinolaryngology, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
65. Department of Otorhinolaryngology, University Clinic of Munster, Germany.
66. Department of Otorhinolaryngology, Omar Al-Moukhtar University, Albyeda, Libya.
67. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Hillel Yaffe Medical Center, Israel.
68. Department of Otorhinolaryngology, Warsaw Medical University, Warsaw, Poland.
69. Department of ENT, Makerere University, Kampala, Uganda.
70. Department of Otorhinolaryngology, Pontificia Catholic University, Santiago, Chile.
71. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Newcastle University, United Kingdom.
72. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Ottawa, Toronto, Canada.
73. Department of Otorhinolaryngology, Kilimanjaro Christian Medical University College, Moshi, Tanzania.
74. Department of Otorhinolaryngology, La Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, University Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy.



75. ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, Université Paris-Est Créteil (UPEC), France.
76. Department of Otorhinolaryngology, American University of Beirut, Lebanon.
77. Department of Otorhinolaryngology, Cairo University, Egypt.
78. Department of ENT, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgium.
79. Department of Immunology and Allergy, The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center; The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran.
80. Department of Head and Neck, University of Milan, Italy.
81. Department of ENT-Organs Microsurgery, Central City Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk City Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine.
82. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Alabama Birmingham, USA.
83. ENT Department, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal.
84. ENT Department, General Hospital, Pula, Croatia.
85. Department of Otorhinolaryngology, University Kebangsaan, Kuala Lumpur, Malaysia.
86. Department of ENT of Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.
87. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, National University of Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia.
88. Department ORLHNS, University Malaysia Sarawak, Kuching, Malaysia.
89. Clinic of Ear, Nose, Throat and Eye diseases, Vilnius University, Lithuania.
90. ENT Department of Medical Faculty, St Cyril and Methodius University of Skopje, North Macedonia.
91. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Clinical Centre of Vojvodina, University of Novi Sad, Serbia.
92. Department of ENT Surgery, Mulago National Referral Hospital Kampala, Uganda.
93. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Cairo University, Egypt.
94. ENT Department, Director of Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; Professor and Chairman of First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia.
95. Department of Allergy and Clinical Immunology, Royal National ENT Hospital, London, United Kingdom.
96. Department of Otorhinolaryngology, Shimane University, Matsue, Shimane, Japan.
97. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Southern Denmark, Odense, Denmark.
98. Center of Rhinology and Allergology, Wiesbaden, Hesse, Germany.
99. Department of Otorhinolaryngology, Warsaw Medical University, Warsaw, Poland.
100. Department of Otorhinolaryngology, University If Medicine, st. Ciril and Methodius, Skopje, North Macedonia.
101. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Kyung Hee University, Seoul, South Korea.
102. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Mayo Clinic in Arizona, Phoenix, Arizona, USA.
103. Department of Otorhinolaryngology, Pontifica Catholic University of Ecuador, Quito, Ecuador.
104. Department of Otorhinolaryngology, Polyclinic No.1 - Senior ENT Consultant and Surgeon; President of Russian Rhinologic Society, Moscow, Russia.
105. Clinique Mahabi, Setif, Algeria.
106. Department of Facial Surgery, Khodadoust Hospital, Ordibehesht Hospital, Shiraz, Iran.
107. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, St. Cyril and Methodius, Skopje, Republic of North Macedonia.
108. Department of Otorhinolaryngology, University of Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of Congo.
109. Department of Otorhinolaryngology and Surgery, Hospital Mexico, University of Costa Rica, San Jose, Costa Rica.
110. Department of Otorhinolaryngology, International University of Health and Welfare, Narita, Japan.
111. Department of Otorhinolaryngology, Hacettepe, Ankara, Turkey.
112. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Singapore, National University Hospital, Singapore.
113. Department of Otorhinolaryngology, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA.
114. Department of Otorhinolaryngology at The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan.
115. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Saad Dahleb Blida 1, Blida, Algeria.
116. Department of Otorhinolaryngology, University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Turkey.
117. Department of Otorhinolaryngology, Militar Medical Academy, Faculty of Medicine, University of Defense, Belgrade, Serbia.
118. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, 1<sup>st</sup> Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic.
119. Department of Otorhinolaryngology, University of Crete School of Medicine, Heraklion, Crete, Greece.
120. Department of ENT, University Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia.
121. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Adelaide, Adelaide, Australia.
122. Department of Health Sciences and Technology, ETH Zurich, Switzerland.
123. Royal Australian College of Surgeons, Trainee Representative, Australia.
124. Department of Otorhinolaryngology, University of Louvain, Brussels, Belgium.
125. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospital, Ulm, Baden-Wuerttemberg, Germany.
126. Faculty of Medicine of Tunis, Tunis El Manar University, Tunis, Tunisia.



- <sup>127.</sup> ENT&H NS Department, Santa Maria Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.
- <sup>128.</sup> Surgery Ear, Nose and Throat Unit, School of Medicine and Dentistry, University of Ghana, Korle-Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana.
- <sup>129.</sup> Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Seoul, Seoul National University, Seoul, Korea.
- <sup>130.</sup> Department of Rhinology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China.
- <sup>131.</sup> Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Cleveland Clinic Abu Dhabi, United Arab Emirates.
- <sup>132.</sup> Department of Otorhinolaryngology, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia.
- <sup>133.</sup> Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Central Military Hospital, Slovakia, Slovak Health University Bratislava and Catholic University, Ruzomberok, Slovakia.
- <sup>134.</sup> Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Royal College of Surgeons in Ireland and University College Cork, Waterford, Ireland.
- <sup>135.</sup> Department of Otorhinolaryngology, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.
- <sup>136.</sup> University Medical Centre Ljubljana, Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery, University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Ljubljana, Slovenia.
- <sup>137.</sup> Department of Otorhinolaryngology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.
- <sup>138.</sup> Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- <sup>139.</sup> Department of ORL, University of Bergen, Norway.
- <sup>140.</sup> Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.
- <sup>141.</sup> Department of Otorhinolaryngology, University of Khonkaen, Khonkaen, Thailand.
- <sup>142.</sup> Department of ENT Hospital of Ho Chi Minh City, Faculty of medicine of Ho Chi Minh City Vietnam National University, Vietnam.
- <sup>143.</sup> Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery, UMC Ljubljana, University of Ljubljana, Medical Faculty, Ljubljana, Slovenia.
- <sup>144.</sup> Department of Children's diseases, Vilnius University Medical Faculty, Institute of Clinical Medicine, Vilnius, Lithuania.
- <sup>145.</sup> Department of Paediatric Surgery, National Hospital Benjamin Bloom, National University of El Salvador, San Salvador, El Salvador.
- <sup>146.</sup> Department of Otorhinolaryngology, Medical University Plovdiv, Bulgaria.
- <sup>147.</sup> Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Helsinki, University Hospital, Helsinki, Finland.
- <sup>148.</sup> Department of Otolaryngology, St. Luke's Medical Centre, Quezon City, The Philippines.
- <sup>149.</sup> Department of Otorhinolaryngology, University of São Paulo, Brazil.
- <sup>150.</sup> Department of Otorhinolaryngology, Düsseldorf University Hospital, Dusseldorf, Germany.
- <sup>151.</sup> Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, University of Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- <sup>152.</sup> Department of Otorhinolaryngology, University Hospital Basel, University Basel, Switzerland.
- <sup>153.</sup> Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Ottawa, Toronto, Canada.
- <sup>154.</sup> Department of Surgery, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada.
- <sup>155.</sup> State Institution of O.S. Kolomiychenko Institute of Othorhnilarungology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine.
- <sup>156.</sup> Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Szeged, Hungary.
- <sup>157.</sup> Department of Neurology, Dijklander Ziekenhuis, Purmerend, The Netherlands.

## PISMIENICTWO

1. Fokkens W., Lund V., Mullol J. (2007) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol. Suppl.* 1-136.
2. Fokkens W., Lund V., Bachert C. i in. (2005) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol. Suppl.* 1-87.
3. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. i in. (2012) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol. Suppl.* 23:3 p preceding table of contents 1-298.
4. Hastan D., Fokkens W.J., Bachert C. i in. (2011) Chronic rhinosinusitis in European underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 66, 1216-1223.
5. Hirsch A.G., Stewart W.F., Sundareshan A.S. i in. (2017) Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 72, 274-2781.
6. Obaseki D., Potts J., Joos G. i in. (2014) The relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults. *Allergy* 69, 1205-1214.
7. Sundareshan A.S., Hirsch A.G., Storm M. i in. (2015) Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. *International Forum of Allergy & Rhinol.* 5, 996-1003.
8. Piatt Jr. J.H. (2011) Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J. Neurosurg. Pediatr.* 7, 567-574.
9. Jaume F., Quinto L., Alobid I., Mullol J. (2018) Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ open* 8, e018788.
10. Wei B., Liu F., Zhang J. i in. (2018) Multivariate analysis of inflammatory endotypes in recurrent nasal polyposis in a Chinese population. *Rhinology* 56, 216-26.
11. Tomassen P., Vandeplas G., Van Zele T. i in. (2016) Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 137,1449-1456.e4.
12. Jarvis D., Newson R., Lotvall J. i in. (2012) Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 67,91-98.
13. Hakansson K., Thomsen S.F., Konge L., Mortensen J., Backer V., von Buchwald C. (2014) A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am. J. Rhinol. Allergy* 28, 383-387.
14. Samitas K., Carter A., Kariyawasam H.H., Xanthou G. (2018) Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy* 73, 993-1002.
15. van der Veen J., Seys S.F., Timmermans M. i in. (2017) Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 72, 282-290.
16. Snidvongs K., Heller G.Z., Sacks R., Harvey R.J. (2014) Validity of European position paper on rhinosinusitis disease control assessment and modifications in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 150, 479-486.
17. Calus L., Van Bruaene N., Bosteels C. i in. (2019) Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin. and Transl. Allergy* 9, 30.
18. Stjärne P., Odebäck P., Stållberg B., Lundberg J., Olsson P. (2012) High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Primary Care Resp. Journal* 21, 174-179.
19. Remenschneider A.K., Scangas G., Meier J.C. i in. (2015) EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 125, 1056-1061.
20. Gliklich R.E., Metson R. (1995) The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 113,104-109.
21. Teul I., Zbislawski W., Baran S., Czerwinski F., Lorkowski J. (2007) Quality of life of patients with diseases of sinuses. *J. Physiol. Pharmacol.* 58 Suppl 5, 691-697.
22. Garbutt J., Spitznagel E., Piccirillo J. (2011) Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with clinically diagnosed acute rhinosinusitis. *Arch. of Otolaryngol-Head & Neck Surg.* 137, 792-797.
23. Hopkins C., Browne J.P., Slack R. i in. (2006) The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clinical Otolaryngol.* 31, 390-398. 40.
24. Teul I., Baran S., Zbislawski W. (2008) Upper respiratory tract diseases in self-evaluation of health status of Polish students based on the SF-36 questionnaire. *J. Physiol. Pharmacol.* 59, 41. Suppl. 6, 697-707.
25. Dietz de Loos D.A., Hopkins C., Fokkens W.J. (2013) Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope* 123, 57-63.
26. Abdalla S., Alreefy H., Hopkins C. (2012) Prevalence of sino-nasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. *Clin. Otolaryngol.* 37, 276-282.
27. Bhattacharyya N., Lee L.N. (2010) Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 143, 147-151.
28. Bhattacharyya N. (2009) Contemporary assessment of the disease burden of sinusitisThe economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy* 23, 392-395.
29. Wahid N.W., Smith R., Clark A., Salam M., Philpott C. (2020) The Socioeconomic Cost of Chronic Rhinosinusitis Study. *Rhinology in press.*
30. Lourijns E.S., Fokkens W.J., Reitsma S. (2020) Direct and indirect costs of Dutch adult patients with Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology in press.*
31. Bhattacharyya N. (2009) Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 118, 185-189.
32. Gross M., Burgess L.P., Sheridan R. (1997) Endoscopic Sinus Surgery Complications in Residency. *Laryngoscope* 107, 1080-1085.
33. Gliklich R.E., Metson R. (1998) Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 118, 344-349.
34. Bhattacharyya N., Orlandi R.R., Grebner J., Martinson M. (2011) Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 144, 440-445.
35. Blackwell D.L., Collins J.G., Coles R. (2002) Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. *Vital Health Stat.* 10, 1-109.
36. Goetzel R.Z., Hawkins K., Ozminkowski R.J., Wang S. (2003) The health and productivity cost burden of the „top 10“ physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J. Occup. Environ. Med.* 45, 5-14. 53.
37. Rudmik L. (2017) Economics of Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 17, 20.
38. Hoffmans R., Wagemakers A., van Drunen C., Hellings P., Fokkens W. (2018) Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PloS one* 13, e0192330.
39. Revai K., Dobbs L.A., Nair S., Patel J.A., Grady J.J., Chonmaitree T. (2007) Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics* 119, e1408-1412.
40. Benninger M.S., Ferguson B.J., Hadley J.A. i in. (2003) Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol – Head & Neck Surg.* 129, S1-32.

41. Shapiro D.J., Gonzales R., Cabana M.D., Hersh A.L. (2011) National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. *Pediatrics* 127, 28-34.
42. Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S. i in. (2015) Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngology – Head & Neck Surgery (United States)* 152, S1-S39.
43. Leung R., Almassian S., Kern R., Conley D., Tan B., Chandra R. (2013) Patient level decision making in recurrent acute rhinosinusitis: a cost-benefit threshold for surgery. *Laryngoscope* 123,11-16.
44. Alkire B.C., Bhattacharyya N. (2010) An assessment of sino-nasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 120, 631-634.
45. Jain R., Stow N., Douglas R. (2013) Comparison of anatomical abnormalities in patients with limited and diffuse chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 3, 493-496.
46. Loftus P.A., Lin J., Tabaei A. (2016) Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *Int. Forum of Allergy Rhinol.* 6, 328-333.
47. Costa M.L., Psaltis A.J., Nayak J.V., Hwang P.H. (2015) Medical therapy vs surgery for recurrent acute rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 5, 667-673.
48. De Sario M., Katsouyanni K., Michelozzi P. (2013) Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. *Eur. Resp. Journal* 826-843.
49. Kuiper J.R., Hirsch A.G., Bandeen-Roche K. i in. (2018) Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. *Allergy* 73, 1244-1253.
50. Eyigor H., Basak S. (2005) Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 15, 49-55.
51. Pant H., Ferguson B.J., Macardle P.J. (2009) The role of allergy in rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 17, 232-238.
52. Flook E.P., Kumar B.N. (2011) Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology* 49, 11-16.
53. Seresirikachorn K., Snidvongs K., Chitsuthipakorn. i in. (2018) EPOS 2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology* 56, 241-244.
54. Pilan R.R., Pinna F.R., Bezerra T.F. i in. (2012) Prevalence of chronic rhinosinusitis in São Paulo. *Rhinology* 50, 129-138.
55. Shi J.B., Fu Q.L., Zhang H. i in. (2015) Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy* 70, 533-539.
56. Dietz de Loos D., Louijssen E.S., Wildeman M.A.M. i in. (2019) Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 143, 1207-1214.
57. Tomassen P., Newson R.B., Hoffmans R. i in. (2011) Reliability of EP30S symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis GA(2) LEN study. *Allergy* 66, 556-561.
58. Hirsch A.G., Nordberg C., Bandeen-Roche K. i in. (2019) Radiologic sinus inflammation and symptoms of chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 10.1111/all.14106.
59. Hamizan A.W., Loftus.P.A., Alvarado R. i in. (2018) Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. *Laryngoscope* 128, 2015-2021.
60. Philpott C.M., Erskine S., Hopkins C. i in. (2018) Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respiratory research* 19, 129.
61. De Schryver E., Derycke L., Campo P. i in. (2016) Alcohol hyper-responsiveness in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin. Exp. Allergy* 10.1111/cea.12836.
62. Endam L.M., Filali-Mouhim A., Boisvert P., Boulet L.P., Bosse Y., Desrosiers M. (2014) Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. *Int. forum All & Rhinology* 4, 200-206.
63. Purnell P.R., Addicks B.L., Zalzal H.G. i in. (2019) Single Nucleotide Polymorphisms in Chemosensory Pathway Genes GNB3, TAS2R19, and TAS2R38 Are Associated with Chronic Rhinosinusitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 180, 72-78.
64. Stevens W.W., Peters A.T., Tan B.K. i in. (2019) Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *The Jof Allergy and Clin. Immunol. in Practice* 10.1016/j.jaip.2019.05.009.
65. Brook C.D., Kuperstock J.E., Rubin S.J., Ryan M.W., Platt M.P. (2017) The association of allergic sensitization with radiographic sinus opacification. *Am. J. Rhinol. Allergy* 31, 12-15.
66. Hummel T., Whitcroft K.L., Andrews P. i in. (2017) Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Supplement* 54, 1-30.
67. Stogbauer J., Wirkner K., Engel C. i in. (2019) Prevalence and risk factors of smell dysfunction – a comparison between five German population-based studies. *Rhinology* 10.4193/Rhin19.181.
68. Landis B.N., Hummel T. (2006) New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. *Am. J. Med.* 119, 91-92.
69. Lane A.P., Turner J., May L., Reed R. (2010) A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuro-epithelial reorganization. *J. Neurosci.* 30, 2324-2329.
70. Pfaar O., Landis B.N., Frasnelli J., Huttenbrink K.B., Hummel T. (2006) Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions. *Chem. Senses* 31, 27-31.
71. Jones N.S. (2005) Sinogenic facial pain: Diagnosis and management. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 38, 1311-1325.
72. Kirsch C.F.E., Bykowski J., Aulino J.M. i in. (2017) ACR Appropriateness Criteria(R) Sinonasal Disease. *J. Am. Coll Radiol.* 14, S550-559.
73. Younis R.T., Anand V.K., Davidson B. (2002) The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope* 112, 224-229.
74. Bhattacharyya N. (2005) A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *American J. of Rhinology* 19, 175-179.
75. Lund V.J., Kennedy D.W. (1997) Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngology – Head & Neck Surg.* 117, S35-40.
76. Bayonne E., Kania R., Tran P., Huy B., Herman P. (2009) Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management\*. *Rhinology* 47, 59-65.
77. Lund V.J., Mackay I.S. (1993) Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 31, 183-184.
78. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H. i in. (2016) International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 6 Suppl 1, S22-S209.
79. Amine M., Lininger L., Fargo K.N., Welch K.C. (2013) Outcomes of endoscopy and computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 3, 73-79.
80. Daramola O.O., Lidder A.K., Ramli R. i in. (2015) Patient knowledge and perception of computed tomography scan in the management of chronic rhinosinusitis symptoms. *Laryngoscope* 125, 791-795.
81. Leung R.M., Chandra R.K., Kern R.C., Conley D.B., Tan B.K. (2014) Primary care and upfront computed tomography scanning in the diagnosis of chronic rhinosinusitis: A cost-based decision analysis. *Laryngoscope* 124, 12-18.

82. Bulla S., Blanke P., Hassepass F. i in. (2012) Reducing the radiation dose for low-dose CT of the paranasal sinuses using iterative reconstruction: Feasibility and image quality. *Eur. J. of Radiology* 81, 2246-2250.
83. Sodickson A. (2013) CT radiation risks coming into clearer focus. *BMJ* 346, f3102-f.
84. Fraczek M., Guzinski M., Morawska-Kochman M., Krecicki T. (2017) Investigation of sinonasal anatomy via low-dose multidetector CT examination in chronic rhinosinusitis patients with higher risk for perioperative complications. *Eur. Arch. of Oto-Rhino-Laryngol.* 274, 787-793.
85. Gevaert P., Van Bruaene N., Cattaert T. i in. (2011) Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J. of Allergy and Clin. Imm.* 128, 988-989.
86. Pinto J.M., Mehta N., DiTineo M., Wang J., Baroody F.M., Naclerio R.M. (2010) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 48, 318-324.
87. Hopkins C., Hettige R., Soni-Jaiswal A. i in. (2018) Chronic rhinosinusitis outcome measures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 56, 22-32.
88. Kim D.H., Seo Y., Kim K.M., Lee S., Hwang S.H. (2019) Usefulness of Nasal Endoscopy for Diagnosing Patients With Chronic Rhinosinusitis: A Meta-Analysis. *Am. J. Rhinol. Allergy* 10.1177/1945892419892157:1945892419892157.
89. Flores Kim J., McCleary N., Nwaru B.I., Stoddart A., Sheikh A. (2018) Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: A systematic review. *Allergy* 73, 1609-16021.
90. Eiringshaus K., Renz H., Matricardi P., Skevaki C. (2019) Component-Resolved Diagnosis in Allergic Rhinitis and Asthma. *J. Appl. Lab. Med.* 3, 883-888.
91. Lotsch J., Hummel T. (2019) A data science-based analysis of seasonal patterns in outpatient presentations due to olfactory dysfunction. *Rhinology* 10.4193/Rhin19.099.
92. Rimmer J., Hellings P., Lund V.J. i in. (2019) European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology* 57, 1-41.
93. Kern R.C. (2000) Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope* 110, 1071-1077.
94. Apter A.J., Gent J.F., Frank M.E. (1999) Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 125, 1005-1010.
95. Hsieh J.W., Keller A., Wong M., Jiang R-S., Vossall L.B. (2017) SMELL-S and SMELL-R: Olfactory tests not influenced by odor-specific insensitivity or prior olfactory experience. *Proc of the Nat. Academy of Sciences* 114, 11275-11284.
96. Leite S.H.P., Jain R., Douglas R.G. (2019) The clinical implications of computerised fluid dynamic modelling in rhinology. *Rhinology* 57, 2-9.
97. Wong E., Inthavong K., Singh N. (2019) Comment on the European position paper on diagnostic tools in rhinology – computational fluid dynamics. *Rhinology* 10.4193/Rhin19.269.
98. Rimmer J. (2019) Reply to the letter by Wong et al. *Rhinology* 10.4193/Rhin19.296.1.
99. Snidvongs K., Lam M., Sacks R. i in. (2012) Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. *Int. Forum All & Rhinology* 2, 376-385.
100. Jiang N., Kern R.C., Altman K.W. (2013) Histopathological evaluation of chronic rhinosinusitis: a critical review. *Am. J. of Rhinol & Allergy* 27, 396-402.
101. Fokkens W.J., Lund V.J., Bachert C. i in. (2019) Euforea consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy* 74, 2312-2319.
102. Hoggard M., Zoing M., Biswas K., Taylor M.W., Douglas R.G. (2019) The sinonasal mycobiota in chronic rhinosinusitis and control patients. *Rhinology* 57, 190-199.
103. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. i in. (2019) Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 394, 1638-1650.
104. Bachert C., Sousa A.R., Lund V.J. i in. (2017) Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 140, 1024-1031.e14.
105. Rudmik L., Soler Z.M., Hopkins C. i in. (2016) Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 6, 557-567.
106. Beswick D.M., Mace J.C., Rudmik L., Soler Z.M., DeConde A.S., Smith T.L. (2018) Productivity changes following medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis by symptom domain. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 8, 1395-1405.
107. Kowalski M.L., Agache I., Bavek S. i in. (2018) Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* , 10.1111/all.13599.
108. Oakley G.M., Christensen J.M., Sacks R., Earls P., Harvey R.J. (2018) Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis. *Rhinology* 56, 111-1117.
109. Sidell D., Shapiro N.L., Bhattacharyya N. (2013) Obesity and the risk of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and acute otitis media in school-age children. *Laryngoscope* 123, 2360-2363.
110. Reh D.D., Higgins T.S., Smith T.L. (2012) Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: A review of the literature. *Int. Forum of Allergy and Rhinol.* 362-369.
111. Georgalas C., Vlastos I., Picavet V., van Drunen C., Garas G., (2014) Prokopakis E. Is chronic rhinosinusitis related to allergic rhinitis in adults and children? Applying epidemiological guidelines for causation. *Allergy* 69, 828-833.
112. Neff L., Adil E.A. (2015) What is the role of the adenoid in pediatric chronic rhinosinusitis? *Laryngoscope* 125, 1282-1283.
113. Belcher R., Virgin F. (2019) The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Med. Sci. (Basel)* 7.
114. Brietzke S.E., Shin J.J., Choi S. i in. (2014) Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol – Head & Neck Surgery* 151, 542-553.
115. Orb Q., Curtin K., Oakley G.M. i in. (2016) Familial risk of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 126, 739-745.
116. Skoner D.P., Anuso A., Ramadan H. i in. (2015) Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma. *Am. J. of Resp and Crit. Care Med.* 191.
117. Schenkel E.J., Skoner D.P., Bronsky E.A. i in. (2000) Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 105, E22.
118. Yoo K.H., Ahn H.R., Park J.K. i in. (2016) Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 8, 527-534.
119. Orlandi R.R., Marple B.F. (2010) The role of fungus in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 43, 531-537, viii.
120. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. i in. (2012) EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 50, 1-12.
121. Oshima H., Nomura K., Sugawara M., Arakawa K., Oshima T., Katori Y. (2014) Septal deviation is associated with maxillary sinus fungus ball in male patients. *The Tohoku J. of exp medicine* 232, 201-206.
122. Yoon Y.H., Xu J., Park S.K., Heo J.H., Kim Y.M., Rha K.S. (2017) A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996-2015). *Int. Forum Allergy Rhinol.* 7, 1070-1075.



123. Park G.Y., Kim H.Y., Min J.Y., Dhong H.J., Chung S.K. (2010) Endodontic treatment: a significant risk factor for the development of maxillary fungal ball. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 3, 136-140.
124. Jun Y.J., Shin J.M., Lee J.Y., Baek B.J. (2018) Bony Changes a Unilateral Maxillary Sinus Fungal Ball. *J. Craniofac Surg.* 29, e44-e47.
125. Knisely A., Holmes T., Barham H., Sacks R., Harvey R. (2017) Isolated sphenoid sinus opacification: A systematic review. *Am. J. Otolaryngol.* 38, 237-243.
126. Nomura K., Asaka D., Nakayama T. i in. (2013) Sinus fungus ball in the Japanese population: clinical and imaging characteristics of 104 cases. *Int. J. Otolaryngol.* 731640.
127. Turner J.H., Soudry E., Nayak J.V., Hwang P.H. (2013) Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope* 123,1112-1118.
128. Trief D., Gray S.T., Jakobiec F.A. i in. (2016) Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and Aspergillus. *Br. J. Ophthalmol* 100,184-188.
129. deShazo R.D., O'Brien M., Chapin K., Soto-Aguilar M., Gardner L, Swain R. (1997) A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Arch. of Otolaryngol. – Head & Neck Surgery* 123, 1181-1188.
130. Wandell G.M., Miller C., Rathor A. i in. (2018) A multi-institutional review of outcomes in biopsy-proven acute invasive fungal sinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 8, 1459-1468.
131. Payne S.J., Mitzner R., Kunchala S., Roland L., McGinn J.D. (2016) Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A 15-Year Experience with 41 Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 154, 759-764.
132. Groppo E.R., El-Sayed I.H., Aiken A.H., Glastonbury C.M. (2011) Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. *Arch. Otolaryngology – Head & Neck Surg.* 137, 1005-1010.
133. Arvanitis M., Anagnostou T., Mylonakis E. (2015) Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 61, 1263-1272.
134. Bakhshaei M., Fereidouni M., Nourollahian M., Movahed R. (2014) The presence of fungal-specific IgE in serum and sinonasal tissue among patients with sinonasal polyposis. *Eur. Archives of Oto-rhino-laryng.* 271, 2871-2875.
135. Bent 3<sup>rd</sup> J.P., Kuhn F.A., Bent J.P., Kuhn F.A. (1994) Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 111, 580-588.
136. deShazo R.D., Swain R.E. (1995) Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J. of Allergy & Clin. Immunology* 96, 24-35.
137. Aribandi M., McCoy V.A., Bazan C. (2007) 3<sup>rd</sup>. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics* 27,1283-1296.
138. Landsberg R., Segev Y., DeRowe A., Landau T., Khafif A., Fliss DM. (2007) Systemic corticosteroids for allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a comparative study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 136, 252-257.
139. Dai Q., Duan C., Liu Q., Yu H. (2017)Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. *Am. J. of Otolaryngol.* 38, 321-324.
140. Gottschlich S., Ambrosch P., Kramkowski D. i in. (2006) Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Rhinology* 44, 227-233.
141. Srouji I.A., Andrews P., Edwards C., Lund V.J. (2007) Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. *The J. of Laryngol and Otolology* 121, 653-658.
142. Bossuyt X., Cohen Tervaert J.W., Arimura Y. i in. (2017) Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature reviews Rheumatol.* 13, 683-692.
143. Trimarchi M., Bertazzoni G., Bussi M. (2014) Cocaine induced midline destructive lesions. *Rhinology* 52,104-111.
144. Greco A., Marinelli C., Fusconi M. i in. (2016) Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. of Immunopath and Pharmacol.* 29, 151-159.
145. Hellings P.W. (2019) Joint action with European CRSwNP Patients for better outcomes. *Rhinology* 57, 321.
146. Pugin B., Deneyer L., Bachert C. i in. (2019) Patient Advisory Board for Chronic Rhinosinusitis – A Eurofea initiative. *Rhinology* 57, 331-335.
147. Seys S.F., Bousquet J., Bachert C. i in. (2018) My Sinusitis Coach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology* 56, 209-215.
148. Khanwalkar A.R., Shen J., Kern R.C. i in. (2019) Utilization of a novel interactive mobile health platform to evaluate functional outcomes and pain following septoplasty and functional endoscopic sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 9, 345-351.
149. Hellings P.W., Fokkens W.J., Bachert C. i in. (2017) Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis – A Eurofea-Aria-EPOS-Airways ICP statement. *Allergy* 72, 1297-1305.
150. Hopkins C., Surda P., Bast F., Hettige R., Walker A., Hellings P.W. (2018) Prevention of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 56, 307-315.
151. Hopkins C., Rimmer J., Lund V.J. (2015) Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in Chronic Rhinosinusitis? Prospective findings from the National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. *Rhinology* 53,10-17.
152. Hopkins C., Rudmik L., Lund V.J. (2015) The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 125,1779-1784.
153. Rudmik L., Soler Z.M., Hopkins C. (2016) Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. *Rhinology* 54,111-116.
154. Grayson J.W., Hopkins C., Mori E.S.B. (2020) Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis: Moving beyond CRSwNP and CRSsNP. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* in press.
155. Fokkens W., Desrosiers M., Harvey R. i in. (2019) EPOS 2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis. *Rhinology* 57, 162-168.