

EPOS 2020

EUROOPA SEISUKOHAD
RINOSINUSIIDI JA NINA
POLÜPOOSI KOHTA 2020

**KOMMENTEERITUD
KOKKUVÕTE JA
INTEGREERITUD
RAVIKAVAD**

GeloMyrtol® forte



Standardiseeritud mürtool

Sinusiidi ja bronhiidi korral

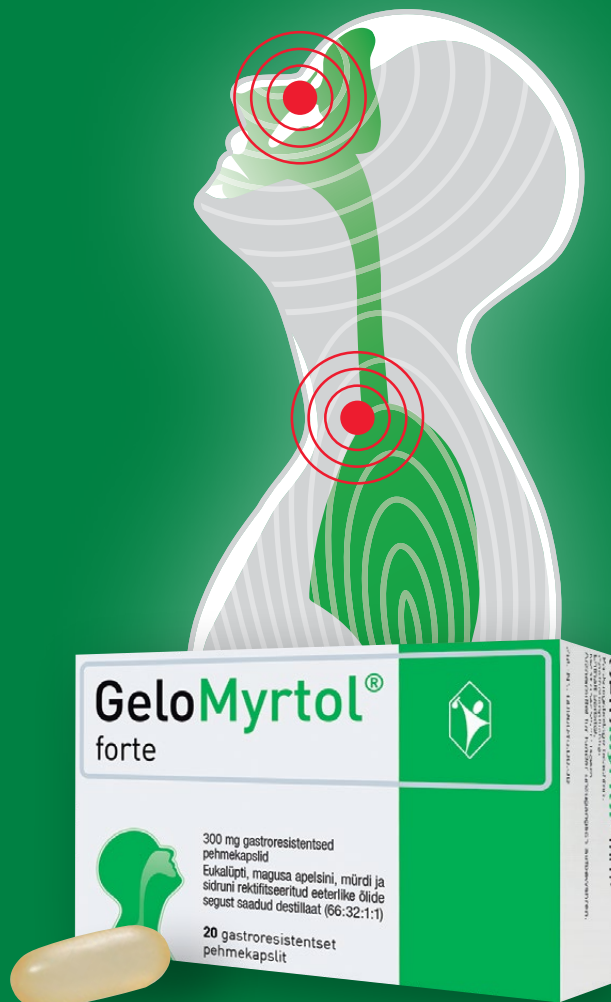
5 toimet:

- ✓ Sekretolüütiline
- ✓ Mukolüütiline
- ✓ Sekretomotoorne
- ✓ Antimikroobne
- ✓ Põletikuvastane

Ravijuhises:

Tabel 1.4.2. Tõendatud ravisoovitused ägeda viirusejärgse rinosinusiidiga täiskasvanutele:

Mõned taimsed ravimid, /.../ nagu mürtooli (ja teisi eeterlikke õlisisid) sisaldavad kapslid omavad olulist mõju ägeda viirusejärgse rinosinusiidi sümptomite leevendamisel ilma oluliste kõrvaltoimeteta



GeloMyrtol® forte. Standardiseeritud mürtool

Koostis: 1 GeloMyrtol® forte kapsel sisaldab toimeainena 300 mg standardiseeritud mürtooli. **Näidustus:** Sekreedi vedeldamine sinusiidi ja bronhiidi korral. **Annustamine:** Ägedate põletikuliste seisundite raviks: 6...12 aastased lapsed 1 kapsel 1...3 korda ööpäevas. Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed 1 kapsel 3...4 korda ööpäevas. Krooniliste põletikuliste seisundite raviks: 6...12 aastased lapsed 1 kapsel 1...2 korda ööpäevas. Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed 1 kapsel 2...3 korda ööpäevas. GeloMyrtol forte® võetakse pool tundi enne sööki koos rohke külma vedelikuga. Viimase annuse võib võtta enne voodisse heitmist. **Vastunäidustused:** GeloMyrtol® fortet ei tohi kasutada järgmistel juhtudel: põletikulised seedetrakti ja sapiteede häired või raske maksahaigus; ülitundlikkus toimeaine või abiainete suhtes; kuni 3-aastased lapsed. **Hoiatused:** Pakendi infolehel on patsientidele järgmised hoiatused: „Konsulteerige otsekohe arstiga, kui sümptomid püsivad või halvenevad, kui tekib hingeldus või palavik või kui te hakkate kõhima röga, milles on verd või mädasarnast sekreeti. Kui teil on bronhiaalastma, läkakõha või mõni muu hingamisteede haigus, millele on iseloomulik hingamisteede märkimisväärne ülitundlikkus, siis võite võtta ravimit alles pärast seda, kui olete oma arstiga nõu pidanud.“ Ravim sisaldab sorbitooli. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta. **Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed:** Raviannuste puhul teadaolevaid kõrvaltoimeid ei esine. **Kõrvaltoimed:** Allpool on loetletud kõrvaltoimed esinemissageduse vähenemise järjekorras: Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$). Seedetrakti häired: Aeg-ajalt: võib esineda seedetrakti vaevusi, nt maovalu/ebamugavustunne epigastriumis; maitsetundlikkuse muutused. Harv: iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus. Immuunsüsteemi häired: Harv: on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest (nt nahalööve, kihelus, näo turse, düspnoe või vereringehäired). Neerude ja kuseteede häired: Väga harv: olemasolevad neerukivid võivad hakata liikuma. Maksa ja sapiteede häired: Väga harv: olemasolevad sapikivid võivad hakata liikuma. **Fertiilsus, rasedus ja imetamine:** GeloMyrtol® fortet võib raseduse ajal kasutada, kui see on kliiniliselt vajalik, kuid enne peab pidama nõu arstiga. GeloMyrtol® forte lipofiilsete omaduste tõttu on äärmiselt tõenäoline, et ravim jõuab inimese rinnapiima. Imetamise-aegsel kasutamisel, peab enne kasutamist pidama nõu arstiga. Puuduvad andmed mõju kohta inimeste fertiilsusele.

Pakend: 20 kapslit pakendis.

Käsimüügiravim.

Tootja ja müügiloo hoidja: G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Kieler Straße 11, D-25551 Hohenlockstedt, Saksamaa.
Müügiloo hoidja esindaja Eestis: OÜ KBM Pharma, Tähtvere 4, 51007 Tartu, Eesti. Tel. 733 8080.

POHL BOSKAMP

1.1. Kokkuvõte	4
1.2. Klassifikatsioon, definitsioonid ja terminoloogia	4
1.2.1. Sissejuhatus	4
1.2.2. Rinosinusiidi kliiniline definitsioon	5
1.2.2.1. Rinosinusiidi kliiniline definitsioon täiskasvanutel	5
1.2.2.2. Rinosinusiidi kliiniline definitsioon lastel	5
1.2.2.3. Definitsioon epidemioloogiliste uuringute ja perearstide jaoks	5
1.2.2.4. Äge rinosinusiit täiskasvanutel	5
1.2.2.5. Äge rinosinusiit lastel	5
1.2.2.5. Korduv äge rinosinusiit	5
1.2.2.6. Kroonilise rinosinusiidi definitsioon täiskasvanutel	6
1.2.2.7. Kroonilise rinosinusiidi definitsioon lastel	6
1.2.2.8. Raskestiravitava rinosinusiidi definitsioon	6
1.2.3. KRS-i klassifikatsioon	7
1.2.4. Muud raviga seotud kokkuleppelised mõisted	7
1.2.5. Haiguse kontroll	8
1.2.6. Kroonilise rinosinusiidi taasägenemine	8
1.3. Ägeda ja kroonilise rinosinusiidiga seotud koormus	9
1.3.1. Elukvaliteet	9
1.3.2. Rinosinusiidiga seotud kulud	9
1.4. Äge rinosinusiit, sh nasofarüngiit ja korduv äge rinosinusiit täiskasvanutel ja lastel	12
1.4.1. Epidemioloogia	12
1.4.2. Soodustavad tegurid	12
1.4.3. Patofüsioloogia	13
1.4.3. Diagnoos ja eristusdiagnoos täiskasvanutel ja lastel	13
1.4.5. Ravi täiskasvanutel ja lastel	14
1.5. Krooniline rinosinusiit: Epidemioloogia, soodustavad tegurid, patofüsioloogia ja diagnoos	14
1.5.1. Epidemioloogia ja soodustavad tegurid	14
1.5.2. Geneetilised tegurid	14
1.5.3. KRS-i patofüsioloogia suurenev kliiniline tähtsus	15
1.5.4. Eristusdiagnoos ja diagnoosimismeetodid	18
1.5.4.1. Eristusdiagnoos	18
1.5.4.2. Diagnoosimismeetodid	18
1.6. Kroonilise rinosinusiidi ravi täiskasvanutel	19
1.6.1. Sissejuhatus	19
1.6.2. Integreeritud ravikava	19
1.6.3. Uued ravivõimalused: bioloogiline ravi (monoklonaalsed antikehad)	24
1.6.4. Järeldused	24
1.7. Krooniline rinosinusiit lastel	24
1.7.1. Epidemioloogia ja soodustavad faktorid	24
1.7.2. Põletikumehhanism	24
1.7.3. KRS-i ravi lastel ja integreeritud ravikava	25
1.8. Krooniline rinosinusiit ja kaasuvad haigused	26
1.8.1. Allergia roll	26
1.8.2. Immuunpuudulikkuse roll	26
1.8.3. Alumiste hingamisteede haiguse, kaasa arvatud astma seos KRS-iga	27
1.8.4. Tsüstiline fibroos	27
1.8.5. Primaarne tsiliaarne düskineesia	27
1.8.6. Seeninfektsiooni fooniga rinosinusiit	27
1.8.7. Vaskuliit	28
1.9. Patsiendiosalus, prognoosimine, täppisravimid ja seisukohtade rakendamine	29
1.9.1. Patsiendiosalus	29
1.9.2. Esmane, teise ja kolmandane haiguse ennetamine	29
1.9.3. Prognoos	30
1.9.4. Täppisravimid	30
1.9.5. Seisukohtade rakendamine	30
1.10. Rinosinusiit apteekri seisukohast	30
1.11. Uurimistöö prioriteedid rinosinusiidi korral	30
1.12. EPOS2020 koostamisel kasutatud metoodika	30

EPOS 2020

(Euroopa seisukohad rinosinusiidi ja nina polüpoosi kohta 2020) kommenteeritud kokkuvõtte ja integreeritud ravikavad

EPOS2020 grupi nimel: Wytske J. Fokkens¹, Valerie J. Lund², Claire Hopkins³, Peter W. Hellings^{1,4}, Robert Kern⁵, Sietze Reitsma¹, Sanna Toppila-Salmi⁶, Manuel Bernal-Sprekelsen⁷, Joaquim Mullol⁸

- 1 Department of Otorhinolaryngology, Amsterdam University Medical Centres, location AMC, Amsterdam, Holland
- 2 Royal National Throat, Nose and Ear Hospital, UCLH, London, Ühendkuningriik
- 3 Ear, Nose and Throat Department, Guys and St. Thomas' Hospital, London, Ühendkuningriik
- 4 Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Belgia
- 5 Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA
- 6 Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Soome
- 7 Department Hospital Quirónsalud, University of Valencia, Valencia, Hispaania
- 8 Rhinology Unit and Smell Clinic, ENT Department, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, CIBERES, Barcelona, Catalonia, Hispaania

Rhinology 58: 2, 82-111, 2020
<https://doi.org/10.4193/Rhin20.601>

***Saabunud avaldamiseks:**
 1. veebruar 2020

Kinnitatud:
 1. veebruar 2020

1.1. Kokkuvõtte

EPOS2020 (Euroopa seisukohad rinosinusiidi ja nina polüpoosi kohta 2020) on samasuguste aastatel 2005, 2007 ja 2012 avaldatud tõendus põhiste seisukohtade kaasajastus⁽¹⁻³⁾. EPOS2020 juhendi põhieesmärgiks on koondada retsenseeritud, ajakohastatud ja selged tõendus põhised soovitused ja integreeritud ravikavad, et luua ühtne käsitus ägeda rinosinusiidi (ÄRS, *äge rinosinusiit*) ja kroonilise rinosinusiidi (KRS, *krooniline rinosinusiit*) raviks. EPOS2020 annab ülevaate EPOS2012 seisukohtade avaldamisele järgnenud kaheksa aasta jooksul avaldatud kirjandusallikatest ja läbiviidud uuringutest ja käsitleb ka teemasid, mida EPOS2012 täielikult ei katnud, nagu laste KRS ja siinuste kirurgiline ravi. EPOS2020 kaasab ka uusi sidusrühmi (sh apteekrid ja patsiendid), mõeldakse uuele kasutajate sihtrühmale, kes nüüd osalevad rinosinusiidi ravi protsessis rohkem kui viimase EPOS juhendi avaldamise ajal: siia kuuluvad apteekrid, õed, professionaalsed hooldajad ja tegelikult ka patsiendid ise, kellel on järjest suurenev roll oma haiguse iseseisval ravimisel käsimeetodite abil. Juhendis viidatakse teemaga seotud edasiste uurimissuundadele ja see sisaldab ajakohastatud definitsioone ja tulemuse mõõdikuid, mis on kasutatavad erineva ülesehitusega uurimistöodes.

EPOS2020 sisaldab definitsioonide ja klassifikatsioonide peatükke, milles on rohkesti terminite definitsioone ja samuti on loetletud eelistamineid. Uue klassifikatsiooni järgi jaotub KRS primaarseks ja sekundaarseks KRS-ks ja edasi anatoomilise jaotuse järgi lokaliseerunud ja difuusseks haiguseks. Ulatuslikult käsitletakse epidemioloogiat ja soodustavaid faktoreid, põletiku mehhanisme, (eristus)diagnoosi (näovalu, allergiline riniit, geneetilised tegurid, tsüstiline fibroos, aspiriini tolmel ägenenud respiratoorne haigus, immuunpuudulikkus, seeninfektsiooni fooniga allergiline rinosinusiit) ja ülemiste/alumiste hingamisteede vahelist seost. Laste ägeda ja kroonilise rinosinusiidi peatükid on täielikult ümber kirjutatud. Kogu olemasolev tõendusmaterjal

ägeda rinosinusiidi ja nina polüpoosiga / nina polüpoosita kroonilise rinosinusiidi ravi kohta täiskasvanutel ja lastel on süstemaatiliselt läbi vaadatud ja koostatud tõendus põhised integreeritud ravikavad. Vaatamata sellele, et viimastel aastatel on oluliselt suurenenud kvaliteetsete kirjandusallikate hulk, esineb kliinilises praktikas siiani palju küsimusi. Üksmeelselt leiti, et parim viis nende küsimustega tegelemiseks on kasutada uuringu Delphi meetodit – see on struktureeritud suhtlustehnika, mis algselt töötati välja kui ekspertide rühmale tuginev süstemaatiline interaktiivne ennustusmeetod. Esmalt määratles EPOS2020 grupp kõige pakilisemad kaalumist vajavad teemad ning seejärel keskenduti eelkõige diagnostilistele küsimustele. Tulemused on esitatud vastavates lõikudes. Lisatud on ka soovitused patsientidele ja apteekritele ning uus loetelu uurimist vajavatest teemadest.

1.2. Klassifikatsioon, definitsioonid ja terminoloogia

1.2.1. Sissejuhatus

Rinosinusiit on sage seisund, mida esineb suuremas osas maailmast. Tervishoiusüsteemi ressursside kasutamise ja tootlikkuse languse kaudu põhjustab see suurt sotsiaalmajanduslikku koormust⁽⁴⁻⁷⁾. Ägeda rinosinusiidi (ÄRS) levimus ühe aasta kohta on 6-15% ja tavaliselt on see tekkinud viirusliku tavalise nohu tagajärjel. ÄRS on tavaliselt iseparanev haigus, kuid kirjeldatud on ka tõsiseid tüsistusi, mis põhjustasid eluohtlikke seisundeid ja isegi surma⁽⁸⁾. Kuna see on üks sagedasimaid põhjuseid antibiootikumide määramisel, siis on õige ravi määramine äärmiselt oluline ka ülemaailmse antibiootikumiresistentsuse kriisi seisukohast⁽⁹⁾. Krooniline rinosinusiit (KRS) on oluline terviseprobleem, mis esineb 5-12% üldpopulatsioonist. Allpool on kokku võetud põhidefinitsioonid; rohkem teavet definitsioonide kohta vt EPOS2020 2. peatükist.

1.2.2. Rinosinusiidi kliiniline definitsioon

1.2.2.1. Rinosinusiidi kliiniline definitsioon täiskasvanutel

Rinosinusiidi definitsioon täiskasvanutel:

- nina ja ninakõrvalkoobaste põletik, millele on iseloomulikud kaks või rohkem sümptomit, kusjuures üks neist peab olema kas ninakinnisus või eritis ninast (sh retrograadne):

- ± valu või survetunne näo piirkonnas
- ± lõhnatundlikkuse vähenemine või kadumine

Diagnoosi kinnitab üks järgmistest:

- endoskoopilised tunnused:
 - nina polüpoos ja/või
 - mukopurulentne eritis peamiselt keskmisest ninakäigust ja/või
 - turse/limaskesta obstruktsioon peamiselt keskmises ninakäigus
- muutused kompuutertomograafia uuringul:
 - limaskestamuutused osteomeetaalkompleksis ja/või ninakõrvalkoobastes

1.2.2.2. Rinosinusiidi kliiniline definitsioon lastel

Rinosinusiidi definitsioon lastel:

- kaks või rohkem sümptomit, kusjuures üks neist peab olema kas ninakinnisus või eritis ninast (sh retrograadne):

- ± valu/survetunne näo piirkonnas
- ± köha

ja üks järgmistest

- endoskoopilised tunnused:
 - nina polüpoos ja/või
 - mukopurulentne eritis peamiselt keskmisest ninakäigust ja/või
 - turse/limaskesta obstruktsioon peamiselt keskmises ninakäigus
- muutused kompuutertomograafia uuringul:
 - limaskestamuutused osteomeetaalkompleksis ja/või ninakõrvalkoobastes

1.2.2.3. Definitsioon epidemioloogiliste uuringute ja perearstide jaoks

Epidemioloogilistes uuringutes ja perearsti praktikas põhineb definitsioon tavaliselt sümptomitel ilma KNK läbivaatuse või radioloogilise uuringuta. On selge, et see põhjustab levimuse ülehindamist allergilise ja mitte-allergilise riniidi kattuvuse tõttu ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

1.2.2.4. Äge rinosinusiit (ÄRS) täiskasvanutel

Ägeda rinosinusiidi definitsioon täiskasvanutel:

kaks või rohkem järsku tekkinud sümptomit, kusjuures üks neist peab olema kas ninakinnisus või eritis ninast (sh retrograadne):

- ± valu/survetunne näo piirkonnas
- ± lõhnatundlikkuse vähenemine või kadumine <12 nädala jooksul;

vahepealsete sümptomivabade perioodidega, kui tegemist on korduva probleemiga; hinnata telefonivestluses või intervjuu käigus.

1.2.2.5. Äge rinosinusiit (ÄRS) lastel

Ägeda rinosinusiidi definitsioon lastel:

kaks või rohkem järsku tekkinud sümptomit:

- ninakinnisus
- ninaeritise värvuse muutus
- köha (päeval ja öösel) < 12 nädala jooksul;

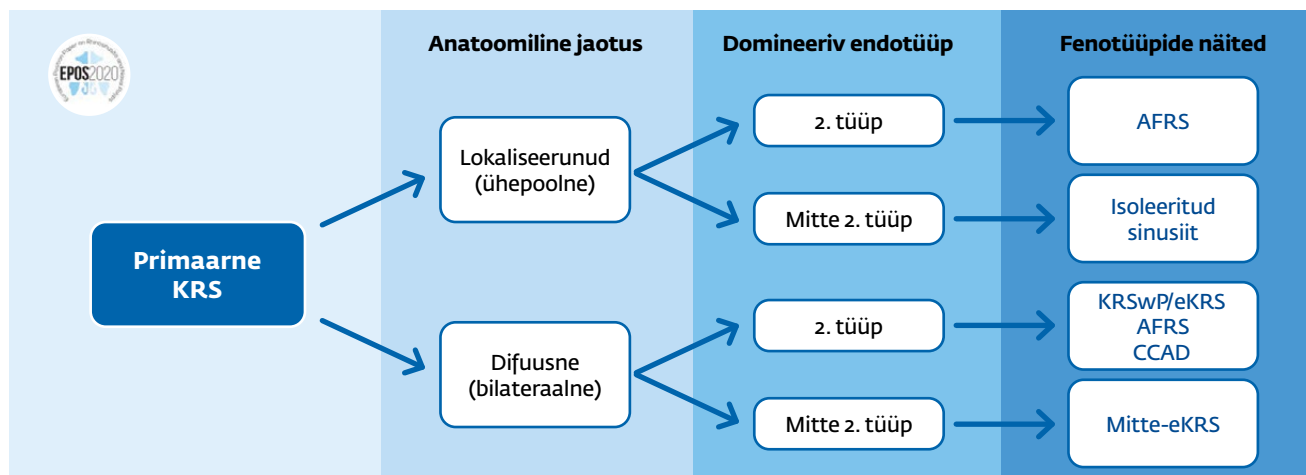
vahepealsete sümptomivabade perioodidega, kui tegemist on korduva probleemiga; hinnata telefonivestluses või intervjuu käigus.

Lisaks tuleb küsitleda allergia sümptomite suhtes (nt aevastamine, vesine nohu, nina sügelus ja silmade vesitsemine ning sügelus).

1.2.2.5. Korduv äge rinosinusiit (KÄRS)

ÄRS võib esineda üks või rohkem kordi teatud aja jooksul. Tavaliselt arvestatakse seda episoodidena aasta kohta, kuid tingimuseks on, et episoodide vahelisel ajal peavad sümptomid täielikult puuduma.

Joonis 1.2.1. Primaarse KRS-i klassifikatsioon (kohandatud Grayson *et al* järgi ⁽¹⁵⁴⁾)



KRS = krooniline rinosinusiit AFRS = allergiline seensinusiit; CCAD = keskmise ruumi atoopiline haigus; KRSP = nina polüpoosiga krooniline rinosinusiit; eKRS = eosinofiilne KRS.

KÄRS defineeritakse kui ≥ 4 episoodi ühe aasta jooksul, vahepealsete sümptomivabade perioodidega ^(42,78).

1.2.2.6. Kroonilise rinosinusiidi definitsioon täiskasvanutel

Kroonilise rinosinusiidi (koos nina polüpoosiga või ilma) definitsioon täiskasvanutel:

kaks või rohkem sümptomit, kusjuures üks neist peab olema kas ninakinnisus või eritis ninast (sh retrograadne):

- $\pm$ valu/survetunne näo piirkonnas;
- $\pm$ lõhnatundlikkuse vähenemine või kadumine; ≥ 12 nädala jooksul;

hinnata telefonivestluses või intervjuu käigus.

Lisaks tuleb küsitleda allergia sümptomite suhtes (nt aevastamine, vesine nohu, nina sügelus ja silmade vesitsemine ning sügelus).

1.2.2.7. Kroonilise rinosinusiidi definitsioon lastel

Kroonilise rinosinusiidi (koos nina polüpoosiga või ilma) definitsioon lastel:

kaks või rohkem sümptomit, kusjuures üks neist peab olema kas ninakinnisus või eritis ninast (sh retrograadne):

- $\pm$ valu/survetunne näo piirkonnas;
- $\pm$ köha; ≥ 12 nädala jooksul;

hinnata telefonivestluses või intervjuu käigus.

1.2.2.8. Raskestiravitava rinosinusiidi definitsioon

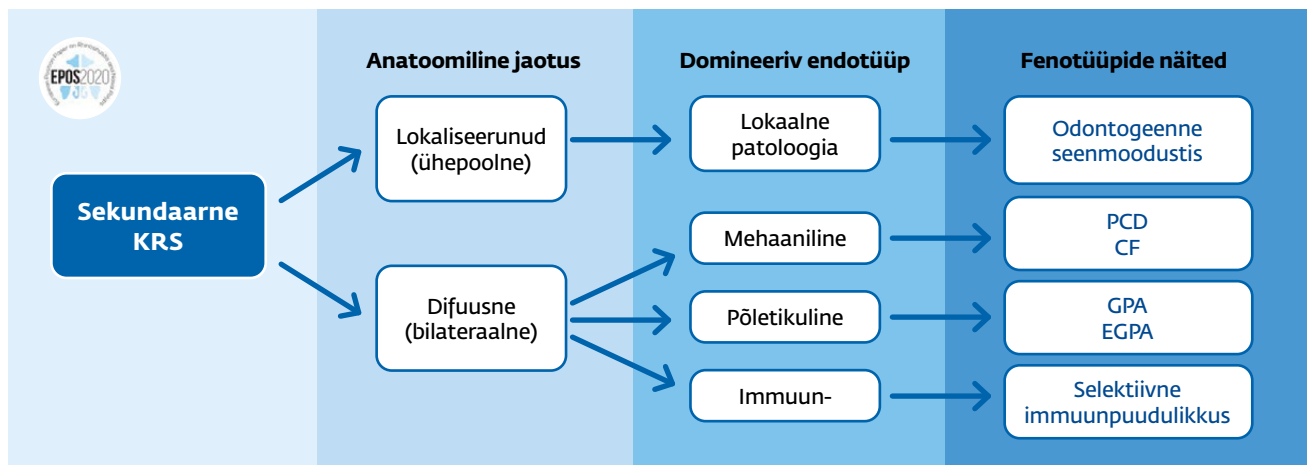
See definitsioon hõlmab patsiente, kellel on rinosinusiidi püsivad sümptomid vaatamata sobivale ravile (soovitavad ravimid ja kirurgiline ravi). Ehkki enamik KRS-iga patsientidest saavutab haiguse üle kontrolli, võib see mõnedel patsientidel ebaõnnestuda ka vaatamata maksimaalsele medikamentoosele ja kirurgilisele ravile.

Patsientidel, kelle haiguse üle ei saavutata vastuvõetavat kontrolli pärast adekvaatset kirurgilist ravi, intranasaalsete kortikosteroidide kasutamist ja kuni kaht lühiajalist kuuri antibiootikumide või süsteemsete

kortikosteroididega viimase aasta jooksul, saab diagnoosida raskestiravitavat rinosinusiiti. Võrreldes EPOS2012-ga ei ole muudetud raskusastme ega ägeda/kroonilise rinosinusiidi definitsioone⁽³⁾. Ägeda rinosinusiidi korral hõlmab termin ÄRS viiruslikku ÄRS-i (tavaline nohu) ja viirusejärgset ÄRS-i. EPOS2007-s kasutati terminit „mitteviiruslik ÄRS“ selleks, et rõhutada enamiku ÄRS-i juhtude mittebakteriaalset etioloogiat. Samas põhjustas see termin ilmselt mõningast segadust ning seetõttu otsustati EPOS2012-s sama nähtuse puhul kasutada terminit „viirusejärgne ÄRS“. Väikesel osal viirusejärgse ÄRS-iga patsientidest kujuneb äge bakteriaalne rinosinusiit (ÄBRS, *äge bakteriaalne rinosinusiit*). Kroonilist rinosinusiiti on traditsiooniliselt liigitatud krooniliseks rinosinusiidiks koos nina polüpoosiga (KRSwP, *polüüpidega krooniline rinosinusiit*) ja polüpoosita (KRSpP, *polüüpideta krooniline rinosinusiit*). KRSwP: krooniline rinosinusiit nagu eespool määratletud, koos endoskoopial nähtavate mõlemapoolsete polüüpidega keskmises ninakäigus; ja KRSpP: krooniline rinosinusiit nagu eespool määratletud, keskmises ninakäigus nähtavaid polüüpe ei leidu, vajadusel pärast dekongestandi kasutamist.

See definitsioon arvestab asjaoluga, et KRS-i spektrisse kuuluvad ka seisundid, mille korral esineb polüüpeid muutusi siinustes ja/või keskmises ninakäigus, samal ajal välistades ninaõõne polüpoosi haiguse. Sedasi välditakse diagnooside kattumist. Veelgi enam, järjest selgemaks muutub see, et KRS on keeruline haigus, mis hõlmab mitmeid haiguse variatsioone, mille aluseks olev patofüsioloogia on erinev^(10,11). Fenotüüp ei anna piisavat teavet kõigi KRS-i puhul haiguse aluseks olevate rakuliste ja molekulaarsete patofüsioloogiliste mehhanismide kohta, mis muutub järjest tähtsamaks arvestades mitmekesiseid seoseid kaasuvate haigustega, nagu astma, ja haiguse allumist erinevatele raviviisidele, sh kortikosteroidide kasutamine, kirurgiline ravi ja bioloogilised ravimid⁽¹²⁻¹⁵⁾. Endotüüpide parem tuvastamine võib kaasa aidata individualiseeritud ravi kasutamisele, mil ravi on sihitud patsiendi endotüübi patofüsioloogilistele protsessidele; see võimaldab efektiivsemat ravi ja paremaid tulemusi patsiendi jaoks.

Joonis 1.2.2. Sekundaarse KRS-i klassifikatsioon (kohandatud Grayson et al järgi⁽¹⁵⁴⁾)



CF = tsüstiline fibroos; EGPA = eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga (Churg-Straussi haigus); GPA = granulomatoos polüangiidiga (Wegeneri haigus); PCD = primaarne tsiliaarne düskineesia.

Joonis 1.2.3. KRS-i kliinilise kontrolli hetkeseisu hindamine



EPOS 2020: KRS-i kliinilise kontrolli hetkeseisu hindamine (viimase kuu jooksul)

	Kontrolli all (kõik järgnevad)	Osaline kontroll (esineb vähemalt 1)	Ei ole kontrolli all (esineb 3 või rohkem)
Ninakinnisus¹	Ei esine või ei häiri ²	Esineb enamikul päevadel nädala jooksul ³	Esineb enamikul päevadel nädala jooksul ³
Rinorröa / retrograadne eritis¹	Vähe ja vesine ²	Mukopurulentne enamikul päevadel nädala jooksul ³	Mukopurulentne enamikul päevadel nädala jooksul ³
Valu/survetunne näopiirkonnas¹	Ei esine või ei häiri ²	Esineb enamikul päevadel nädala jooksul ³	Esineb enamikul päevadel nädala jooksul ³
Halb lõhn¹	Normaalne või vaid veidi halvem lõhn ²	Halb lõhn ³	Halb lõhn ³
Unehäired või väsimus¹	Ei esine ²	Esineb ³	Esineb ³
Nina endoskoopiline uuring (kui võimalik)	Terve või peaaegu terve limaskest	Haige limaskest ⁴	Haige limaskest ⁴
Hooravim (viimase 6 kuu jooksul)	Ei vajanud	Vajas 1 kuuri hooravimiga	Sümptomid (vt eespool) püsivad vaatamata hooravimi(te)le

¹ KRS sümptomid; ² uuringu VAS ≤ 5; ³ uuringu VAS > 5; ⁴ näha ninapolüübid, mukopurulentne eritis või limaskesta põletik

KRS = krooniline rinosinusiit; VAS = visuaal-analoogskaala.

1.2.3. KRS-i klassifikatsioon

EPOS2020 juhtgrupp otsustas vaadelda KRS-i kui primaarset ja sekundaarset haigust (joonised 1.2.1. ja 1.2.2.) ning liigitada mõlemad omakorda lokaliseerunud ja difuusseks haiguseks anatoomilise jaotuse alusel. Primaarse KRS-i puhul on haigus sõltuvalt endotüübi domnandist kas 2. tüüpi või mitte-2. tüüpi (vt 1.5.2.2.).

Kliiniliselt lokaliseerunud primaarne KRS liigitatakse seega kahe fenotüübi järgi kas allergiliseks seensinusiidiks (AFRS, *allergic fungal rhinosinusiit*) või isoleeritud sinusiidiks. Difusse KRS-i korral on kliinilised fenotüübid ülekaalukalt eKRS ja mitte-eKRS, määratletuna histoloogiliselt loetud eosinofiilide arvu alusel, st arv/võimsa mikroskoobi vaateväljas, mis EPOS paneeli kokkuleppel tähendab 10/vaateväljas (suurendus 400x) või rohkem.

Sekundaarne KRS liigitatakse omakorda lokaliseerunud või difuusseks ja edasi nelja kategooriasse sõltuvalt lokaalsest patoloogiast, mehaanilistest, põletiku- ja immunoloogilistest teguritest. Seega, nagu näha, hõlmatakse terve hulk kliinilisi fenotüüpe.

Mõnevõrra on arutletud võimaliku katustermiini „allergiline seensinusiit“ üle, kuid üksmeelselt leiti, et jätkuvalt tuleb kasutada põhitervit seeninfektsiooni fooniga „allergiline“ rinosinusiit, arvestades selle laialdast kasutamist ja mõistes, et kõigil juhtudel ei ole tõendatud allergiline reaktsioon seente suhtes nt positiivse naha torketesti ja/või spetsiifilise IgE-ga.

1.2.4. Muud raviga seotud kokkuleppelised mõisted

Paljudest mõistetest, millega saab kirjeldada medikamentoose ravi edukust enne operatiivset ravi, otsustas EPOS2020 eelisterminina kasutada mõistet „sobiv medikamentoonne ravi“. Lisaks otsustati kasutada termineid „loputus“ või „loputamine“, mis tähistavad ravi soolalahustega, ning antibiootikumravi kestuse puhul otsustas EPOS paneel, et kuni neli nädalat kestvate ravi nimetatakse

se lühiajaliseks, võttes arvesse, et tavapraktikas on ravi kuuri kestus tavaliselt <10 päeva, ning >4 nädalat kestvate ravi nimetatakse „pikaajaliseks“. Samuti tõdeti, et lühiajalise ravi eesmärgid on teistsugused kui pikaajalise ravi, nimelt lühiajalise ravikuure määratakse üldiselt olulise ägeda bakteriaalse infektsiooni korral, aga pikaajalise kuure kasutatakse immunomodulatiivsete omaduste tõttu. Immunomodulatsioon hõlmab kõiki terapeutilisi sekkumisi, mille eesmärgiks on modifitseerida immuunvastust ja EPOS2020 loeb seda eelistatud katustermiini. Rinosinusiidi ravis hõlmab see bioloogiliste ravimite ja makroliidide kasutamist nagu kirjeldatud eespool.

Kirurgilisest aspektist tähendab „funktsionaalne“ tavaliselt normaalse füsioloogia taastamist ja see kehtib harilikult, ehkki mitte alati, endoskoopilise siinuste kirurgia kohta. See peab vastama järgmistele kriteeriumidele:

- loob siinuseõõne, millel on loomulik avaus (ostium);
- tagab piisava siinuste ventileerimise;
- hõlbustab mukotsiliaarset puhastusfunktsiooni;
- hõlbustab paikse ravi manustamist.

Seevastu „täielik FESS“ defineeritakse kui täielik siinuse avamine, mis hõlmab eesmist ja tagumist etmoidektomiat, keskmise ninakäigu antrostoomiaid (tõenäoliselt suuri), sfenoidotoomiat ja frontotoomiat (nt Draf IIa). Laiendatud endoskoopilist kirurgilist operatsiooni kasutatakse samas kontekstis kui „täielikku“ (nt Draf III), kuid see võib ulatuda ka siinuste piirest kaugemale (nt koljupõhimik, silmakooas, *f. pterygopalatina* ja *f. infratemporalis*). Radikaalse operatsiooni korral eemaldatakse ka olulisel määral põletikulist/düsfunktsionaalset limaskesta.

1.2.5. Haiguse kontroll

EPOS2012-s tutvustamise kontrolli kontseptsiooni(3). Igasuguse ravi, aga eeskätt krooniliste haiguste ravi eesmärgiks on saavutada ja säilitada kliiniline kontroll hai-

guse üle, mida saab määratleda kui haiguse faasi, mille korral patsiendil sümptomid kas puuduvad täielikult või vähemalt ei halvenda elukvaliteeti. Viimasel aastakümnel on läbi viidud mõned uuringud, milles prooviti valideerida EPOS2012 poolt välja pakutud kontrolli mõõdikuid (15–17).

Põhinedes neil valideerimisuuringutel, on EPOS2020 juhtgrupp seisukohal, et kehtivad EPOS2012 kontrollikriteeriumid võivad põhjustada kontrolli alt väljas haigusega patsientide protsentuaalse osakaalu ülehindamist. Uurimistöö eesmärgil soovime seetõttu kasutada kõigi sümptomite hindamisel visuaal-analoogskaalat (VAS skaala): „ei häiri“ võib asendada skooriga „VAS ≤ 5“ ja „sümptom on olemas/häirib“ skooriga „VAS > 5“. Veelgi enam, soovime tagada, et kõik sümptomid on KRS-iga seotud ja koostasime tabeli. Näiteks ei võeta KRS-i kontrolli hindamisel arvesse tüüpilist migreenipeavalu. Valideerimisuuringute tulemused nõuavad siiski veel edasist psühhomeetrilist valideerimist (kaasa arvatud sisemine järjepidevus, reageerivus ja teadaolevad rühmadevahelised erinevused) (Joonis 1.2.3.).

Võttes arvesse haiguse kontrolli kontseptsiooni olulisust nii kliinilisest kui ka uurimuslikust perspektiivist, püsib jätkuvalt vajadus kuldse standardi järele haiguse kontrolli hindamiseks KRS-i puhul.

1.2.6. Kroonilise rinosinusiidi taasägenemine (KRS ägenemine)

Kroonilise rinosinusiidi taasägenemist määratletakse kui sümptomite tugevnemist ja süvenemist samale tasemele algsete KRS-i sümptomite tugevusega, tihti pärast ravisekkumist kortikosteroidide ja/või antibiootikumidega. Levimus on erinev, sõltudes uuritavast patsiendikohordist, aastaajast ja sellest, kuidas ägenemine on määratletud. KRS-i taasägenemise täpne etioloogia on siiani ebaselge ja tõenäoliselt on tegemist paljude tegurite koosmõjuga. Bakteriaalse infektsiooni osa võib olla

varasemalt ülehinnatud. Kindel on see, et enamikul ägenemisega patsientidest ei ole hingamisteedes tuvastatud patogeenseid baktereid. Võimalik, et kuna paljud patsiendid on varasemalt läbinud siinuste kirurgilise operatsiooni, võivad postoperatiivsed mikrobioomi muutused luua uue mikroobse keskkonna ja mängu astuvad uued patogeendid. Põletikulise reaktsiooni taga võib olla pigem mikroobne düsbioos, mis avaldub bakteriaalse floora muutusena, aga mitte üksik patogeen.

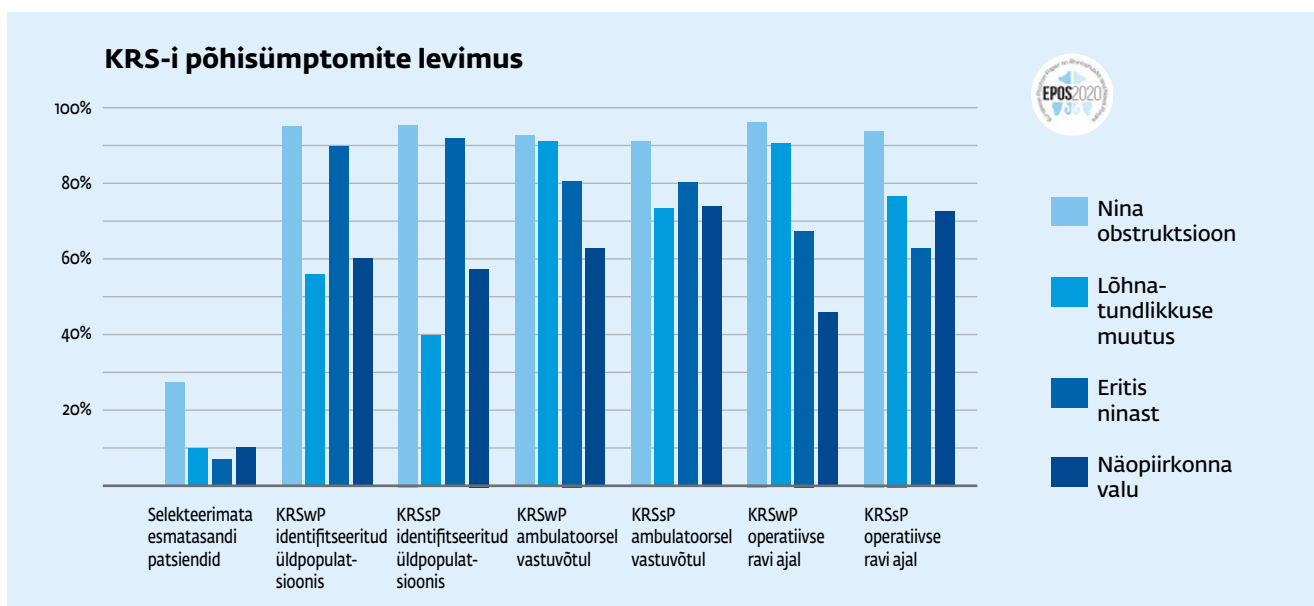
KRS-i ägenemise puhul on kõige tõenäolisemalt põhjuseks viirusinfektsioonid, eriti seoses järjest selgemate tõenditega, et rinoviirusinfektsioon võib põhjustada eosinofiilset põletikku ja seega võib keskendumine viirusinfektsioonide ennetamisele ja ravile olla efektiivsem kui sekundaarsete infektsioonide ravi antibiootikumidega ja eosinofiilsete ägenemiste ravi kortikosteroididega. Kuid see vajab veel edasisi uuringuid.

KRS-i ägenemise ravi puhul puuduvad kindlad teaduslikud tõendid ja kättesaadavad on vaid kliinilisel kogemusel ja ekspertarvamustel põhinevad ravisoovitused. Kuid tulenevalt ägenemiste tsüklilisest ja iselimeeruvast iseloomust tuleb mees pidada nn keskmisele taandumise reeglit. Patsient otsib ravi kõige tõenäolisemalt siis, kui seisund on kõige kehvem, paranemise tõenäosus on sõltumata ravist hea, aga see võib moonutada arsti kliinilist kogemust ning muuta mõttetuks ilma platseeborühmata kliinilised uuringud. Vaatamata sellele vastuolule on tõenäoline, et steroidid ja antibiootikumid jäävad lähitulevikus põhiraviks, kuigi antibiootikumide rolli ägenemiste ravis kirjandusandmed ei toeta (vt peatükid 1.6 ja 6.1).

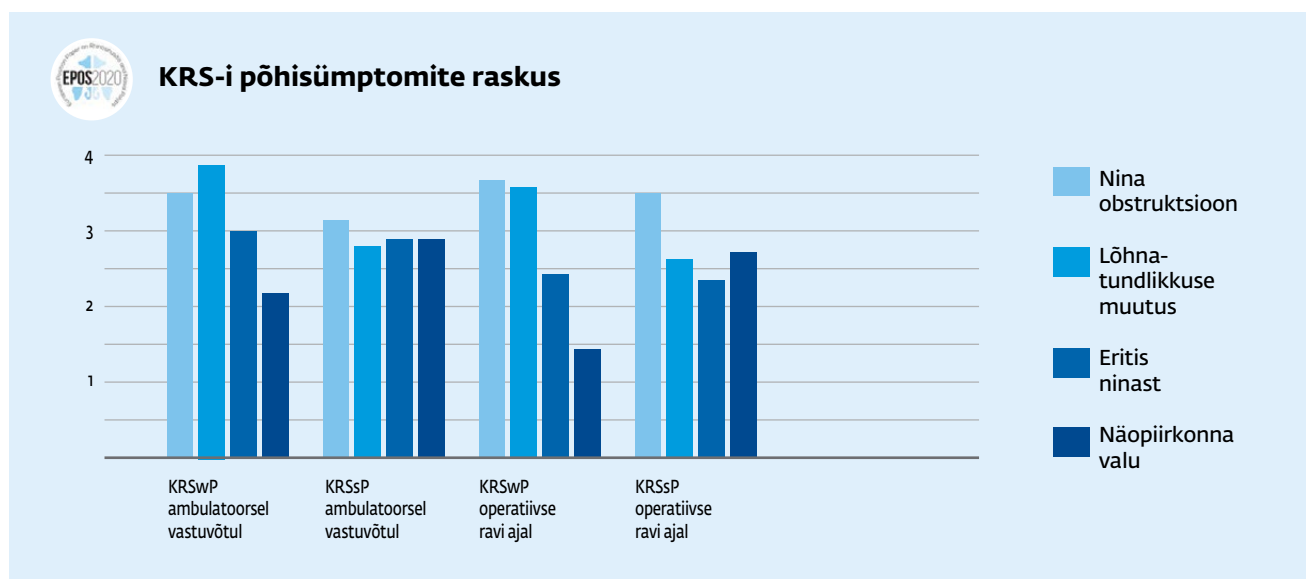
1.3. Ägeda ja kroonilise rinosinusiidiga seotud koormus

Peatükis 3 käsitletakse rinosinusiidi poolt põhjustatud koormust, selle mõju elukvaliteedile ja otseseid ning kaudseid majanduslikke kulusid.

Joonis 1.3.1. KRS-i põhisümptomite levimus^(25, 26)



KRS= krooniline rinosinusiit; KRSSP = nina polüpoosita krooniline rinosinusiit; KRSwP = nina polüpoosiga krooniline rinosinusiit.

Joonis 1.3.2. KRS-i põhisümptomite raskus^(25, 26)

KRS = krooniline rinosinusiit; KRSsP = nina polüpoosita krooniline rinosinusiit; KRSwP = nina polüpoosiga krooniline rinosinusiit.

1.3.1. Elukvaliteet

Nii ÄRS kui ka KRS seostuvad olulise elukvaliteeti elukvaliteeti vähendava mõjuga mitmesuguste valideeritud küsimustike alusel, kaasa arvatud üldise tervise mõõdikud EQ-5D^(18, 19) ja SF36^(20, 21) ja rohkem rinoloogilise suunitlusega SNOT16⁽²²⁾ ja SNOT 22⁽²³⁾. Krooniline rinosinusiit põhjustab olulisemat elukvaliteedi halvenemist kui äge rinosinusiit⁽²⁴⁾. Esimestena näitasid KRS-i mõju üldisele elukvaliteedile Gliklich ja Metson, leides, et KRS-i mõju sotsiaalsele funktsioonile oli tugevam kui stenokardial või kroonilisel südamepuudulikkusel⁽²⁰⁾. Üsna hiljuti näitasid nad, et EQ-5D alusel mõõdetud terviseväärtused olid üldpopulatsiooniga võrreldes kehvemad ja võrreldavad teiste krooniliste haiguste, näiteks astmaga⁽¹⁹⁾.

KRS-i puhul on peamisteks sümptomiteks ninakinnisus või kongestatsioon, eritis ninast (mis võib olla anterograadne või retrograadne), lõhnatundlikkuse muutused ning valu ja survetunne näopiirkonnas. Nende levimus võib varieeruda esmatasandi selekteerimata patsientide, üldpopulatsiooni KRS-i patsientide, ambulatoorsete patsientide ja kirurgilist ravi saavate patsientide puhul, samuti on haiguse raskustase erinev ambulatoorsetel ja kirurgilistel patsientidel (Joonis 1.3.1).

Nina obstruktsioon, lõhna- ja maitsetundlikkuse muutused on mõlemad KRSwP rasked ja peamised sümptomid, samas kui KRSsP puhul on nina obstruktsioon kõige raskem sümptom ning näopiirkonna valu ja ninaeritisest on teatatud samal raskusastmel kui lõhna- ja maitsetundlikkuse muutusest^(25, 26) (Joonis 1.3.2.). KNK arsti vastuvõtule pöördumatel patsientidel on põhisümptomite esinemise positiivne ennustuväärtus 39,9: suure tundlikkusega, aga väikese spetsiifilisusega KRS-i diagnoosimisel⁽²⁷⁾.

Üldine sümptomite raskuse hindamine sõltub loomulikult olulisel määral uuritavast populatsioonist. Teise etapi patsiendid, kes ootavad kirurgilist protseduuri, võivad kirjeldada sümptomite keskmist raskust mõõdu-

ka kuni raske haiguse skoorile vastavana, keskmise SNOT-22 skooriga 42,0, samas kui kontrollrühmas oli keskmine skoor 9,3⁽²³⁾. KRSsP patsientidel olid operatsioonieelsed algtaseme skoorid suuremad^(44, 2) kui KRSwP patsientidel^(41, 0).

1.3.2. Rinosinusiidiga seotud kulud

Tervishoiukulutused rinosinusiidile on märkimisväärselt suuremad kui teiste haiguste puhul (nt seedehaavandid, äge astma ja heinanohu)⁽²⁸⁾. Praegu on USA-s otsesed majanduslikud kulud KRS-i ravile vahemikus 10-13 miljardit dollarit aastas, mis teeb ühe patsiendi kohta 2609 dollarit aastas. Euroopas olid Wahid et al. andmetel esmatasandi ja teise etapi ravikulud teisendatuna 2974 naelsterlingi aastas võrreldes 555 naelsterlingiga kontrollrühmas; patsiendi omaosalus oli vastavalt 304 naelsterlingi ja 51 naelsterlingi⁽²⁹⁾. Lourijsen *et al.* andmetel oli ühe aasta otsene kulu KRSwP-ga patsientide rühmas 1501 eurot aasta kohta⁽³⁰⁾. Üldiselt põhjustab KRS kasvavaid otseseid tervishoiukulusid 2500 eurot iga patsiendi kohta aastas. Otsesed kulud olid suurimad patsientide puhul, kellel esines nina polüpoosi retsidiiv pärast kirurgilist operatsiooni⁽³¹⁾. Peab märkima, et ehkki kirurgiline operatsioon on kulukas (selle hind on näiteks USA-s 11000 dollarit ja Indias 1100 dollarit⁽³²⁻³⁴⁾), vähenevad selle tulemusel otsesed kulud kahe operatsioonile järgneva aasta jooksul⁽³⁵⁾.

Rinosinusiidi kaudsed kulud on palju suuremad kui otsesed kulud. Kuna 85% rinosinusiidiga patsientidest on tööealised (vanusevahemik 18-65 aastat), siis suurendavad kaudsed kulud puudunud tööpäevade ja vähenenud tööviljakuse näol veelgi oluliselt haigusega seotud majanduslikku kahju⁽³⁵⁾. Seega on rinosinusiit üks kümnest kõige kulukamast haigusseisundist USA tööandjate jaoks⁽³⁶⁾. Kokkuvõttes on KRS-i kaudsed kogukulud USA-s hinnanguliselt rohkem kui 20 miljardit dollarit aastas⁽³⁷⁾ ja tulenevad peamiselt vähenenud tööviljakusest.

Tabel 1.4.1. Tõendatud ravisoovitused ägeda viirusliku rinosinusiidiga (tavaline nohu) täiskasvanutele ja lastele*

Raviviis	Tõendustase	GRADE soovitus
Antibiootikumid	Ia (-)	Antibiootikumidest saadav kasu ei ole tõendatud tavalise nohu või persisteriva ägeda purulentse riniidi ravil lastel või täiskasvanutel. Küll aga on tõendeid, et antibiootikumid põhjustavad olulisi kõrvaltoimeid täiskasvanutel, kui neid kasutada tavalise nohu puhul, ning kõigis eärühmades, kui neid kasutada ägeda purulentse riniidi raviks. Nende seisundite puhul ei ole antibiootikumide rutiinne kasutamine soovitatav.
Nasaalsed kortikosteroidid	Ia (-)	Praegu olemasolevad tõendid ei toeta nasaalsete kortikosteroidide kasutamist tavalise nohu sümptomite leevendamiseks.
Antihistamiinikumid	Ia	Antihistamiinikumidel on piiratud lühiajaline (1. ja 2. ravipäeval) kasulik toime kõigi täiskasvanutel esinevate sümptomite raskusele, kuid mitte keskmises ja pikas perspektiivis. Kliiniliselt olulist toimet nina obstruktsioonile, rinorröale ega aevastamisele ei esine.
Dekongestandid (suukaused/ nasaalsed)	Ia	Praegu olemasolevad tõendid viitavad sellele, et dekonstantide rohked annused võivad vähesel määral positiivselt mõjutada tavalise nohuga täiskasvanute nina kongestsiooni subjektiivseid mõõdikuid. Dekongestantide lühiajaline kasutamine ilmselt ei suurenda kõrvaltoimete riski täiskasvanutel.
Paratsetamool (atsetaminofeen)	Ia	Paratsetamool võib aidata leevendada nina obstruktsiooni ja rinorröad, kuid ilmselt ei leevenda teisi tavalise nohu sümptomeid (sh kurguvalu, halb enesetunne, aevastamine ja köha).
MSPVA-d	Ia	MSPVA-d ei vähenda märkimisväärselt sümptomite koguskoori ega tavalise nohu kestust. MSPVA-del on oluline valuvaigistav toime (peavalu, kõrvavalu, lihase- ja liigesevalu) ja halva enesetunde puhul on kasu piiripealne, kuid kurguärritust need ei leevendanud. Külma värinate puhul on tulemused mitmesugused. Respiratoorsest sümptomist ei paranenud köha ja ninaeritise skoorid, kuid aevastamise skoor paranes märkimisväärselt. Kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemine MSPVA ravirühmades ei ole tõendatud.
Antihistamiinikumi-dekongestandi-valuvaigisti kombinatsioonid	Ia	Antihistamiinikumi-valuvaigisti-dekongestandi kombinatsioonid annavad mõningast üldist kasu tavalise nohuga täiskasvanutel ja vanematel lastel. Seda kasulikku toimet tuleb kaaluda kõrvaltoimete riskiga. Väikestel lastel ei ole efektiivsus tõendatud.
Ipratropiumbromiid	Ia	Olemasolevad tõendid viitavad, et ipratropiumbromiid on tõenäoliselt efektiivne rinorröa leevendamisel. Ipratropiumbromiidil puudub toime nina kongestsioonile ja selle kasutamisel esineb kõrgem kõrvaltoimete võrreldes platseeboga või ravi puudumisega, kuid need kõrvaltoimed olid hästi talutavad ja iseparanevad.
Nina loputamine soolalahustega	Ib	Nina loputamine soolalahustega võib anda kasu ägedate URTI-de (<i>upper respiratory tract infection</i>) leevendamisel peamiselt lastel ja EPOS juhtgrupp peab seda üheks ravivõimaluseks.
Aur / soojendatud niisutatud õhk	Ia (-)	Olemasolevad tõendid ei näita mingit kasu ega kahju soojendatud, niisutatud õhu manustamisel tavalise nohu raviks.
Probiootikumid	Ia	Probiootikumidest saadav kasu võib olla platseebost suurem ägedate URTI-de ennetamisel, kuid tõendustase on (väga) madal.
C-vitamiin	Ia	Võttes arvesse C-vitamiini ühtlast toimet tavalise nohu kestusele ja raskusele regulaarse manustamise uuringutes ning odavust ja ohutust, võib tavalise nohuga patsientidel olla mõistlik proovida selle kasutamist individuaalselt, et välja selgitada, kas neil on kasu C-vitamiini terapeutilistest annustest.
Vaktsiinid	Ib (-)	Puuduvad ühtsed tulemused, mis toetaksid vaktsiinide kasutamist tavalise nohu ennetamiseks tervetel inimestel, vastandina gripivaktsiinidele.
Füüsiline treening	Ia	Regulaarsest mõõdukast-intensiivsest füüsilisest treeningust võib olla kasu tavalise nohu ennetamisel.
Echinacea	Ia (-)	<i>Echinacea</i> preparaatide puhul ei ole näidatud kasulikku toimet tavalise nohu ravis, kuid mõnede <i>Echinacea</i> preparaatide puhul on võimalik nõrk toime: individuaalse profülaktika uuringutes on järjekindlalt näidatud positiivset (või vähetähtsat) suundumust, ehkki võimalik kasu on kliinilisest aspektist küsitav.
Tsink	Ia	Tsingi manustamine tsinkatsetaadi või tsinkglükonaadi imemistablettidena annuses ≥ 75 mg ööpäevas ja võetuna 24 tunni jooksul alates sümptomite avaldumisest vähendab märkimisväärselt tavalise nohu kestust. Neil, kes kaaluvad tsinki kasutada, on soovitatav võtta mainitud annust kogu tavalise nohu kestel. Tsingi profülaktilise manustamise kohta ei saa praegu selgeid soovitusi anda, sest puuduvad piisavad andmed.
Taimsed ravimid (välja arvatud Echinacea)	Ib	Mõned taimsed ravimid, nt BNO1016, tsineool ja india kibelille (<i>Andrographis paniculata</i>) SHA-10 ekstrakt avaldavad märkimisväärselt mõju tavalise nohu sümptomitele, põhjustamata olulisi kõrvaltoimeid. Ametliku süstemaatilist ülevaadet ei ole tehtud.
Fusafungiin	Ia	Fusafungiin on tavalise nohu tõhus ravim, eriti kui seda manustada varakult, kuid fusafungiini kasutamise järel on esinenud, küll harva, tõsiseid allergilisi reaktsioone, mis hõlmavad bronhospasmi. Sel põhjusel on ravimi turustamine lõpetatud.

Tabel 1.4.2. Tõendatud ravisoovitused ägeda viirusejärgse rinosinusiidiga täiskasvanutele

Raviviis	Tõendustase	GRADE soovitus
Antibiootikumid	Ia (-)	Täiskasvanutel ei anna kasu antibiootikumide määramine viirusejärgse ÄRS-i ravis. See ei mõjuta haiguse kulgu ega kestust, aga kõrvaltoimeid esineb rohkem. Arvestades mõõdukat tõendustaset ja asjaolu, et äge viirusejärgne rinosinusiit on iseparanev haigus, soovib EPOS2020 juhtgrupp vältida antibiootikumide kasutamist täiskasvanutel selles olukorras.
Nasaalsed kortikosteroidid	Ia	Nasaalsed kortikosteroidid on efektiivsed sümptomite koguskoori vähendamisel ägeda viirusejärgse rinosinusiidiga täiskasvanutel, kuid see toime on nõrk. Nasaalsete kortikosteroidide puhul ei ole näidatud mõju elukvaliteedile. Äge viirusejärgne rinosinusiit on iseparanev haigus. Arvestades mõõdukat tõendustaset ja toime nõrkust, soovib EPOS2020 juhtgrupp määrata nasaalseid kortikosteroidide üksnes juhul kui ägeda viirusejärgse rinosinusiidi sümptomite vähendamine on tingimata vajalik.
Süsteemsed kortikosteroidid	Ia	Süsteemsetel kortikosteroididel, koos antibiootikumidega või ilma, ei ole positiivset mõju taastumisele 7.-14. päeval. Võrreldes platseeboga on süsteemsetel kortikosteroididel kerge, kuid märkimisväärne mõju näovalu vähendamisel 4. kuni 7. päeval pärast ravi alustamist. Puuduvad uuringud, milles võrreldaks süsteemseid kortikosteroidide nasaalsete kortikosteroididega. Tõendustase on madal. Põhinedes tõenditel, ravivajajate arvukusel ja süsteemsete kortikosteroidide potentsiaalsel kahjulikul toimel, soovib EPOS2020 juhtgrupp vältida süsteemsete kortikosteroidide kasutamist ägeda viirusejärgse rinosinusiidiga patsientidel.
Dekongestandid (suukaudsed/nasaalsed)	Ib	Nasaalsed dekongestandid võivad olla efektiivsed mukotsiliaarse puhastusfunktsiooni parandamisel haiguse ägedas faasis. Ei ole tehtud uuringuid, milles hinnataks mõju viirusejärgse ÄRS-i sümptomite lahenemisel või vähenemisel. Kuna puuduvad kliiniliselt olulised andmed, siis ei saa EPOS2020 juhtgrupp soovitada dekongestantide kasutamist ägeda viirusejärgse rinosinusiidi raviks.
Nina loputamine soolalahustega	Ib	Ühes väikeses uuringus ei leitud erinevusi soolalahuste ninna pihustamisel võrreldes ravi puudumisega. Ühes väga väikeses uuringus leiti tugevam toime suurte koguste kasutamisel võrreldes loputamisega väikese koguse soolalahustega, kui seda kasutati purulentse rinorröa ja retrograadse ninaeritise korral. Kuna tõendustase on väga madal, siis ei saa anda selgeid soovitusi nina loputamiseks soolalahustega, kuid teoreetiliselt võib eeldada, et soolalahustest on pigem kasu kui kahju.
Homöopaatia	Ib	Leidsime ühe uuringu, milles hinnati homöopaatilise preparaadi (<i>sinfrontal</i>) toimet. Uuringus näidati olulist sümptomite leevendumist ja radiograafilist paranemist platseeboga võrreldes. Kuna tõendeid on vähe, siis ei saa EPOS2020 juhtgrupp anda selgeid soovitusi homöopaatiliste preparaatide kasutamiseks ägeda viirusejärgse rinosinusiidi raviks.
Taimsed ravimid	Ib	Mõned taimsed ravimid, nagu BNO1016 tabletid ja tõmmu pelargooni (<i>Pelargonium sidoides</i>) tilgad ja mürtooli (ja teisi eeterlikke õlisid) sisaldavad kapslid omavad olulist mõju ägeda viirusejärgse rinosinusiidi sümptomite leevendamisel ilma oluliste kõrvaltoimeteta.

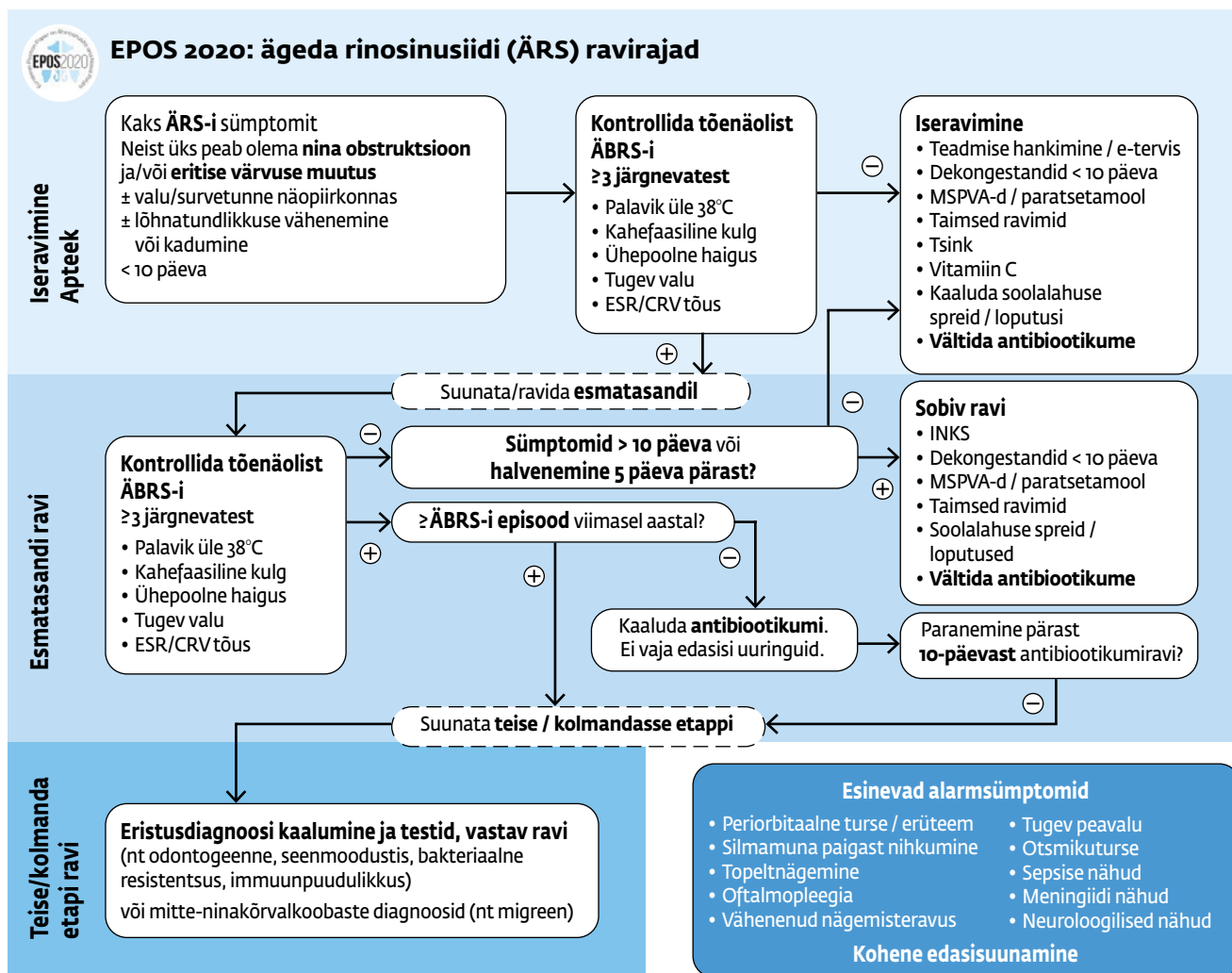
ÄRS = äge rinosinusiit; QOL = elukvaliteet

Tabel 1.4.3. Tõendatud ravisoovitused ägeda viirusejärgse rinosinusiidiga lastele

Raviviis	Tõendustase	GRADE soovitus
Antibiootikumid	Ia (-)	Antibiootikumide kasutamine ägeda viirusejärgse rinosinusiidi raviks ei ole lastel seotud olulisema tervenemise/kiirema paranemisega. Võttes arvesse tõendite mõõdukust ja asjaolu, et äge viirusejärgne rinosinusiit on iseparanev haigus, soovib EPOS2020 juhtgrupp vältida antibiootikumide kasutamist lastel selles olukorras.
Nasaalsed kortikosteroidid	Ia	Nasaalsed kortikosteroidid on ilmselt efektiivsed sümptomite koguskoori vähendamisel ägeda viirusejärgse rinosinusiidiga lastel, kui neid kasutatakse lisaks (ebaefektiivsetele) antibiootikumidele. Äge viirusejärgne rinosinusiit on iseparanev haigus. Võttes arvesse väga madalat tõendustaset, ei saa EPOS2020 juhtgrupp soovitada nasaalsete kortikosteroidide kasutamist ägeda viirusejärgse rinosinusiidiga lastel.
Antihistamiinikumid	Ib (-)	Vaid ühes uuringus on hinnatud antihistamiinikumide kasutamist võrreldes platseeboga lisaks (ebaefektiivsele) antibiootikumiravile viirusejärgse ÄRS-iga lastel. Antihistamiinikumide puhul ei täheldatud lisatoimet kogu ravi kestel. Võttes arvesse väga madalat tõendustaset, ei saa EPOS2020 juhtgrupp soovitada antihistamiinikumide kasutamist viirusejärgse ÄRS-i ravis.
Bakterilüsaadid	Ib	Ühes uuringus on näidatud kasu OM-85-BV kasutamisel, mis lühendas haiguse kestust.

ÄRS = äge rinosinusiit

Tabel 1.4.1.
Ägeda rinosinusiidi ravirajad



ÄBRS = äge bakteriaalne rinosiniit; INKS = intranasaalsed kortikosteroidid.

1.4. Äge rinosiniit, sh tavaline nohu ja korduv ÄRS täiskasvanutel ja lastel

Peatükis 4 kirjeldatakse ÄRS-i epidemioloogiat, patofüsioloogiat, diagnoosimist ja eristusdiagnoosi täiskasvanutel ja lastel. Siin on ka uus integreeritud tõendus-põhine ravikava.

1.4.1. Epidemioloogia

EPOS2012 juhendis tehti ettepanek liigitada ÄRS viiruslikuks ÄRS-iks (tavaline nohu), viirusejärgseks ÄRS-iks ja ÄBRS-iks (äge bakteriaalne rinosiniit). Viimase aastakümne uuringutes on võetud aluseks just see klassifikatsioon. Hiljutises Hollandi uuringus, kus kasutati GA2LEN küsimustikku, leiti, et kolmes erinevas Hollandi linnas oli viirusejärgsele ÄRS-ile viitavate sümptomite levimus 18% (17–21%)⁽³⁸⁾. ÄBRS on harvaesinev haigus, moodustades viiruslikust ÄRS-ist (tavaline nohu) 0,5–2%^(2, 39). KÄRS (kordus v äge rinosiniit) defineeritakse kui ≥ 4 episoodi ühe aasta jooksul koos sümptomivabade vaheaegadega^(40–43). Iga episood peab vastama ägeda viirusejärgsele (või bakteriaalsele) rinosiniidi kriteeriumitele. EPOS2020 juhtgrupp soovib, et enne KÄRS-i diagnoosi kaalumist

peab viirusejärgse ÄRS-i diagnoos olema vähemalt ühel korral kinnitatud endoskoopilise ja/või kompuutertomograafia uuringuga.

1.4.2. ÄRS-i ja KÄRS-i soodustavad tegurid

ÄRS-i soodustavaid tegureid sama hästi kui ei ole hinnatud. Esineb viiteid, et anatoomilised kõrvalekalded võivad olla eelsoodumuseks korduva ägeda rinosiniidi (KÄRS) kujunemisele^(44–47). Aktiivne ja passiivne suitsetamine on mõlemad ÄRS-i soodustavad tegurid ja on mõningaid tõendeid, et ka samaaegselt põetav krooniline haigus võib suurendada ÄRS-i haigestumise tõenäosust pärast gripiinfektsiooni^(48–50).

Teistel potentsiaalsetel teguritel, nagu allergia ja GERD, ei paista olevat soodustavat mõju ÄRS-i tekkele^(51, 52).

1.4.3. ÄRS-i patofüsioloogia

ÄRS-i patofüsioloogiat on süstemaatiliselt hinnatud, püüdes taaskord organiseerida kirjandusallikaid ÄRS-i erinevate kategooriate järgi. Pärast EPOS2012 koostamist on järjest rohkem katseuuringute andmeid toetamas fakti, et respiratoorsete viiruste esmane sissepääsu-

Tabel 1.4.4.**Tõendatud ravisoovitused ägeda bakteriaalse rinosinusiidiga (ÄBRS) täiskasvanutele**

Raviviis	Tõendustase	GRADE soovitus
Antibiootikumid	Ia	Antibiootikumid on efektiivsed valitud patsiendirühmas, kellel esinevad ÄBRS-ile viitavad nähud ja sümptomid. Olemasolevatest vähestest andmetest (kaks uuringut versus üks uuring) nähtub, et eeskätt on efektiivne amoksisilliin/penitsilliin (beetalaktaamid), kuid moksifloksatsiin (fluorokinoon) ei ole. Beetalaktaamide efektiivsus ilmneb kolmandal päeval, kui patsiendid kogevad juba sümptomite paranemist, ning sama näitab ka suurem tervenemise arv ravi lõpetamisel. Samas on vajalik hoolikas ÄBRS-iga patsientide väljaselekteerimine, et vältida antibiootikumide näidustamata kasutamist ja kõrvaltoimeid.
Antihistamiinikumid	Ib (-)	Ühes uuringus on hinnatud antihistamiinikumide võrreldes platseeboga allergilise riniidiga ja ÄBRS-iga täiskasvanutel ning toimet ei täheldatud. Võttes arvesse väga madalat tõendustaset, ei saa EPOS2020 juhtgrupp soovitada antihistamiinikumide kasutamist viirusejärgse ÄRS-i ja ÄBRS-i korral.
Nina loputamine soolalahustega	Ib (-)	Ühes uuringus võrreldi hüpertoonilise soolalahuse ninaspreid, isotoonilise soolalahuse ninaspreid ja ravi puudumist lisaks antibiootikumidele ning ravirühmade vahel ei leitud mingeid erinevusi. Võttes arvesse väga madalat tõendustaset, ei saa anda soovitusi nina loputamiseks soolalahustega.
Naatriumhüaluroonaat	Ib	Ühes uuringus hinnati naatriumhüaluroonaati võrreldes platseeboga nebulisaatori ampullist ninadušina lisaks levofloksatsiinile ja prednisoonile ning naatriumhüaluroonaadi rühmas täheldati oluliselt vähem sümptomeid ja paremat lõhnatundlikkuse lävendit. Võttes arvesse väga madalat tõendustaset, ei saa anda soovitusi naatriumhüaluroonaadi kasutamiseks.

ÄBRS = äge bakteriaalne rinosinusiit; ÄRS = äge rinosinusiit

Tabel 1.4.5.**Tõendatud ravisoovitused ägeda bakteriaalse rinosinusiidiga (ÄBRS) lastele**

Raviviis	Tõendustase	GRADE soovitus
Antibiootikumid	Ia (-)	Antibiootikumide efektiivsuse kohta laste ÄBRS-i sümptomite parandamisel/taandumisel on väga vähe andmeid. On tehtud vaid kaks väiksearvulist uuringut, milles ei täheldatud olulist erinevust võrreldes platseeboga, aga kõrvaltoimeid esines märkimisväärselt suuremal protsendil. Vajalik on teha suuremaid uuringuid, et selgitada selle tulemuse erinevust võrreldes täiskasvanutega, kellel ÄBRS-i korral on tõendatud antibiootikumide efektiivsus.
Mukolüütikumid	Ib (-)	Erdosteini kasutamine lisaks antibiootikumile ei olnud efektiivsem võrreldes platseeboga.

ÄBRS = äge bakteriaalne rinosinusiit

koht on nina epiteel, mis on ka kohaks, kus algab esmane võitlus viirusinfektsiooniga. Nina epiteelirakkudest alguse saanud põletikukaskaad viib infiltreerivate rakkude poolt põhjustatud kahjustuseni, mille tagajärjel tekivad turse, paisumine, vedeliku ekstravasatsioon, limatootmine ja sinuste obstruktsioon, mis viib lõpuks ÄRS-i tekke või ÄRS-i ägenemiseni (vt peatükk 4.2.).

1.4.3. ÄRS-i diagnoos ja eristusdiagnoos täiskasvanutel ja lastel

Viirusejärgne ÄRS on kogukonnas sage seisund, mis tavaliselt järgneb viiruslikule ülemiste hingamisteede infektsioonile (URTI, *upper respiratory tract infection*). Enamik ägedaid viiruslikke URTI infektsioone on iseparanevad, seepärast ei saa viirusejärgset ÄRS-i diagnoosida enne kui sümptomid on kestnud 10 päeva, välja arvatud juhul kui esineb sümptomite selge halvenemine vähemalt viis päeva pärast haiguse algust.

Sümptomite raskuse ja kestuse hindamisel tuleb võtta arvesse subjektiivset hinnangut (vt eespool). Soovitatav meetod sümptomite raskuse hindamiseks on kasutada visuaal-analoogskaalat (VAS), millel patsient saab

10 cm pikkusel joonel märkida skoori mõõdetava väärtusena vahemikus 1 kuni 10.

ÄRS-i korral võib esineda bakteriaalne infektsioon, kuid enamikul juhtudel on antibiootikumidel haiguse kulule vähenenud mõju (vt 1.4.5.).

Arvukates uuringutes on püütud pakkuda arstidele välja sümptomite ja nähtude kombinatsioone, mis võiksid prognoosida haiguse raskemat kulgu, eriti bakteriaalse infektsiooni teket ja antibiootikumidega ravivastuse saavutamise tõenäosust⁽⁵³⁾. EPOS2020 juhtgrupp otsustas jääda kindlaks varasemates EPOS versioonides antud viidetele: vähemalt kolm sümptomit viiest – eritise värvuse muutus, tugev paikne valu, palavik, ESR/CRV tõus ja haiguse kahefaasiline kulgu.

1.4.5. ÄRS-i ravi täiskasvanutel ja lastel

EPOS2020 tarbeks koostati süstemaatiline ülevaade, milles hinnati eraldiseisvalt iga ÄRS-i kategooria (viiruslik, viirusejärgne või ÄBRS) ravi. Ägeda viirusliku rinosinusiidi teemal leidis palju suurepäraseid süstemaatilisi ülevaateid, mida siinkohal jagame. Viirusejärgse rinosinusiidi ja ÄBRS-i kohta loodi süstemaatilised kirjandusü-

levaated laste ja täiskasvanute kohta. Tabelites 1.4.1-1.4.5 käsitletakse erinevaid raviseid, tõendustasemeid ja GRADE soovitusi. Ravimite kohta, mida neis tabelites ei ole mainitud, ei õnnestunud leida randomiseeritud kontrollitud uuringuid.

Süstemaatilise ülevaate põhjal on koostatud uus ravikava (Joonis 1.4.1.). Sellel joonisel on esile toodud, et pea kõigi ÄRS-iga patsientide ravi peab olema sümptomaatiline, vajadusel kombinatsioonis paiksete kortikosteroididega. Antibiootikumide roll on väga piiratud ning nende kasutamine on mõeldav üksnes olukorras, mis viitab raskele haigusele koos nähtude ja sümptomitega, nagu kõrge palavik, kahefaasiline haiguse kulgu, tugev valu ja ESR tõus⁽³⁾.

Lõpetuseks käsitletakse peatükis 4 ÄBRS-i tüsistusi. Bakteriaalse rinosinusiidi tüsistusi esineb harva, kuid need võivad olla tõsised. Arvukates uuringutes on aga näidatud, et antibiootikumide rutiinse määramisega neid ära hoida ei õnnestu. Tüsistuste kiireks diagnoosimiseks tuleb alati säilitada valvsus.

1.5. Epidemioloogia, soodustavad tegurid, patofüsioloogia ja KRS-i diagnoos

1.5.1. Epidemioloogia ja soodustavad tegurid

Sümptomitel põhineva KRS-i üldine levimus populatsioonis on erinevatel andmetel vahemikus 5,5% kuni 28%^(4, 5, 54, 55) ja KRS esineb sagedamini suitsetajate seas võrreldes mittesuitsetajatega⁽⁴⁾. Spontaanselt teatatud arsti poolt diagnoositud KRS-i levimus on tugevas korrelatsioonis EPOS põhjal diagnoositud KRS-i levimusega⁽⁴⁾. Sümptomite kombineerimisel endoskoopilise leiu või KT tulemustega väheneb levimus tasemeni 3–6%^(56–58).

KRS on seotud astmaga, astma levimus KRS-iga patsientidel on ligikaudu 25%, võrreldes 5%-ga üldpopulatsioonis. KRS on seotud ka kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOP, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus), MSPVA poolt põhjustatud respiratoorse haiguse ägenemisega

(N-ERD, *NSAID-exacerbated respiratory disease*), hüpogammaglobulineemia ja gastroösofageaalse refluksihaigusega (GERD) (vt peatükk 5.1). Suitsetamine, õhusaaste ja kokkupuutumine saasteainetega töökeskkonnas on negatiivselt seotud KRS-iga (sümptomitega).

Allergia levimus KRS-i populatsioonis võib olla erinev sõltuvalt fenotüübist, keskmise ruumi atoopilise haiguse (CCAD, *central compartment atopic disease*) ja allergilise seensinusiidi (AFRS, *allergic fungal rhinosinusitis*) seos allergiaga on tugevam kui KRSwP ja KRSsP puhul^(59, 60). Oluline protsent kroonilise ülemiste hingamisteede haiguse diagnoosiga isikutest kirjeldab sümptomite halvenemist alkoholi toimele⁽⁶¹⁾.

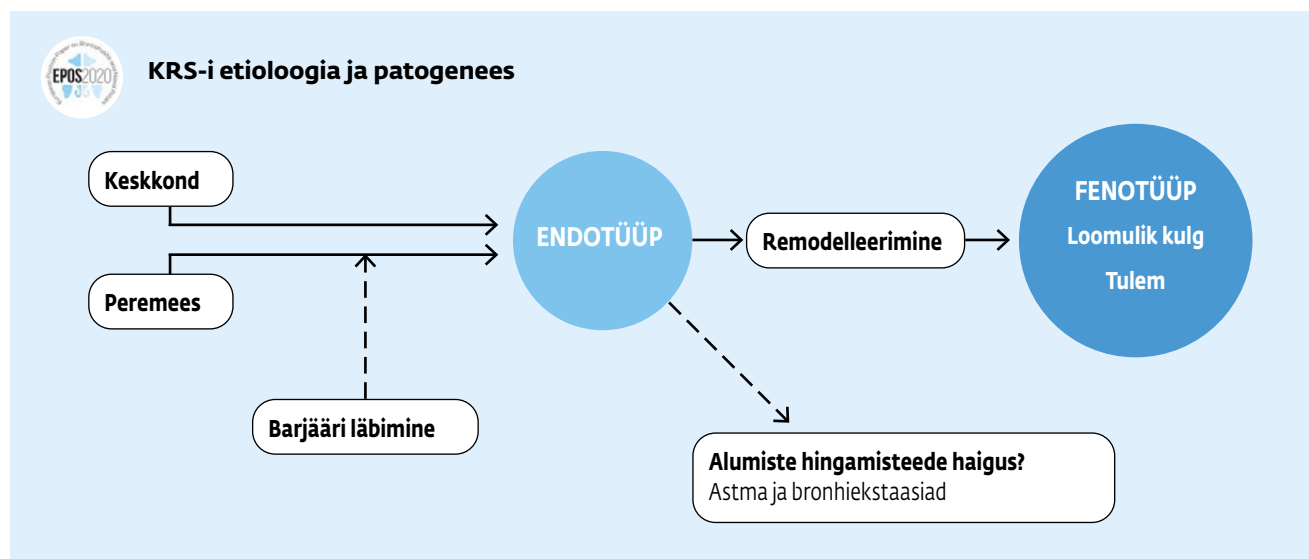
1.5.2. Geneetilised tegurid

Praegune teadmistepagas KRS-i haigusega seotud genoomide kohta võimaldab tuvastada uusi haiguse arenemise mehhanisme ja markereid, mis prognoosivad optimaalset vastust olemasolevatele raviviisidele. Hetkel ei võimalda geneetika siiski prognoosida ei haigust ega ka selle tulemit ja selle distsipliini kasutamine piirub praegu äärmuslike juhtude korral patoloogia molekulaarse aluse seletamisega. Tõenäoliselt lähiaastatel tuvastatakse individuaalsed või kombineeritud geneetilised omadused, mis mõjutavad vastuvõtlikkust KRS-i suhtes, haiguse arenemist ja allumist medikamentoosele või kirurgilisele ravile^(62, 63).

1.5.3. KRS-i patofüsioloogia suurenev kliiniline tähtsus

Kroonilise rinosinusiidi etioloogia ja patogeneesi uurinud ei arstide jaoks erilist tähtsust omanud ja mõju ravile on olnud minimaalne. Ajalooliselt on KRS-i liigitatud kahte kategooriasse sõltuvalt polüpoosi esinemisest või puudumisest ning üldistatult võib väita, et kortikosteroidide kasutati sageli KRSwP raviks ja antibiootikume KRSsP raviks. Nende raviskeemide põhjenduseks oli aastakümneid püsinud eeldus, et KRSsP tekib mittetäieli-

Joonis 1.5.1. KRS-i etioloogia ja patogenees



KRS = krooniline rinosinusiit

kult väljaravitud ägeda bakteriaalse infektsiooni tagajärjel, muutudes krooniliseks haiguseks, ja et KRSwP-I on mõningane seos paikse või süsteemse allergilise seisundiga. Ravi ebaõnnestumiste puhul oli ainsaks väljapääsuks kirurgiline ravi. Juba vähemalt 20 aastat on selge, et selline jaotus on parimal juhul lihtsustav. Hakkas kujunema seisukoht, et KRS on sündroom, millel on paljuteguriline etioloogia ja mis tekib erinevate keskkonnategurite ja patsiendi immuunsüsteemi vahelise düsfunktsionaalse suhestumise tagajärjel. Samas jääb täiesti ebaselgeks isegi üldpopulatsiooni tasemel, millised keskkonna- ja patsiendipoolsed tegurid on olulised, seda vähem saab seda väita iga üksiku KRS-i patsiendi puhul. Siiski alustati uuringuid algse eesmärgiga uurida KRS-i kausaalseid põhjuseid kui ühte ravivõimalust. Hiljem nendele tulemustele toetudes kandus fookus üle nende põhjuslike tegurite poolt tekitatud koekahjustustele ja tegurid jäid tähelepanu alt välja. Järgnev lühike kokkuvõtte kirjeldab seda, kuidas 20-aastane teekond hakkab lõpuks mõjutama seda, kuidas me KRS-iga patsiente ravime.

KRS etioloogia ja patogeneesi uurimiseks andis alguse tõuke probleem seeninfektsiooniga, mida pakuti välja võimaliku etioloogilise põhitegurina, vähemalt raskestiravitava KRS-ga patsientide puhul. Peagi pärast seda leiti, et *Staphylococcus aureus* konkureeriva patogeenina, võimalik, et biokile kujul, võib põhjustada suuremat resistentsust. Seejärel püstitati üldisem mikroobse düsbioosi hüpotees, mille järgi kogu mikroobse keskkonna kõrvalekaldest ja patogeensus levivad edasi anatoomiliselt haavatavas paikmes tekkinud sinonasaalset põletikku. Kahjuks ei ole seentele, *Staphylococcus aureus*-ele ja isegi mikrobioomile tervikuna suunatud ravi andnud parimagi tahtmise juures erilist tulemust. See viis mõttele vastupidisele ravitaktikale – tähelepanu suunati antimikroobselt ravilt KRS-iga patsiendi mis tahes individuaalse immuunhäire korrigeerimisele. Selleks ajaks oli mõistetud, et nina ja ninakõrvalkoopad ei ole steriilsed: juba sünnijärgselt koloniseerivad selle piirkonna kiiresti viirused, bakterid ja seened. Tervetel inimestel toimib limaskest suhtelise barjäärina, mis moduleerib koostoimeid inimese immuunsüsteemiga, soodustades taluvuse ja sümbioosi teket ning ennetades või piirates põletikku. KRS-iga patsientidel on see barjäär rikutud ja on tekkinud krooniline põletik, mis paljudel juhtudel viib kudede muutusteni ja kliiniliste sümptomite tekkeni. Teoreetiliselt peaks olema võimalik tuvastada spetsiifilisi geneetilisi või epigeneetilisi variatsioone inimese immuunsüsteemis, mis võimaldavad KRS-i kujunemist, ning tulevikus võiks need olla ravi sihtmärgiks. Kahjuks, kui jätta kõrvale tsüstiline fibroos ja CFTR, siis KRS-i geneetika on tüüpiliselt patsiendil ilmselt üsna keeruline, haarates paljusid geene, neist igaühe mõju on väike. Lisaks on selliste geenide väljaselgitamiseks vajalikud geneetilised uuringud suurel populatsioonil väga kulukad ja neid ei ole üldiselt ette võetud. Tegelikult osutus see lähenemisviis ebaotstarbekaks ja arvataval etioloogial põhinev KRS-i terapeutiline käsitlus – nii patsiendi kui keskkonnapõhine – on kliinilist praktikat mõjutanud suhteliselt vähe. Kogu see

töö aitab aga hästi mõista KRS-iga patsiendi kudes esineva põletiku iseloomu.

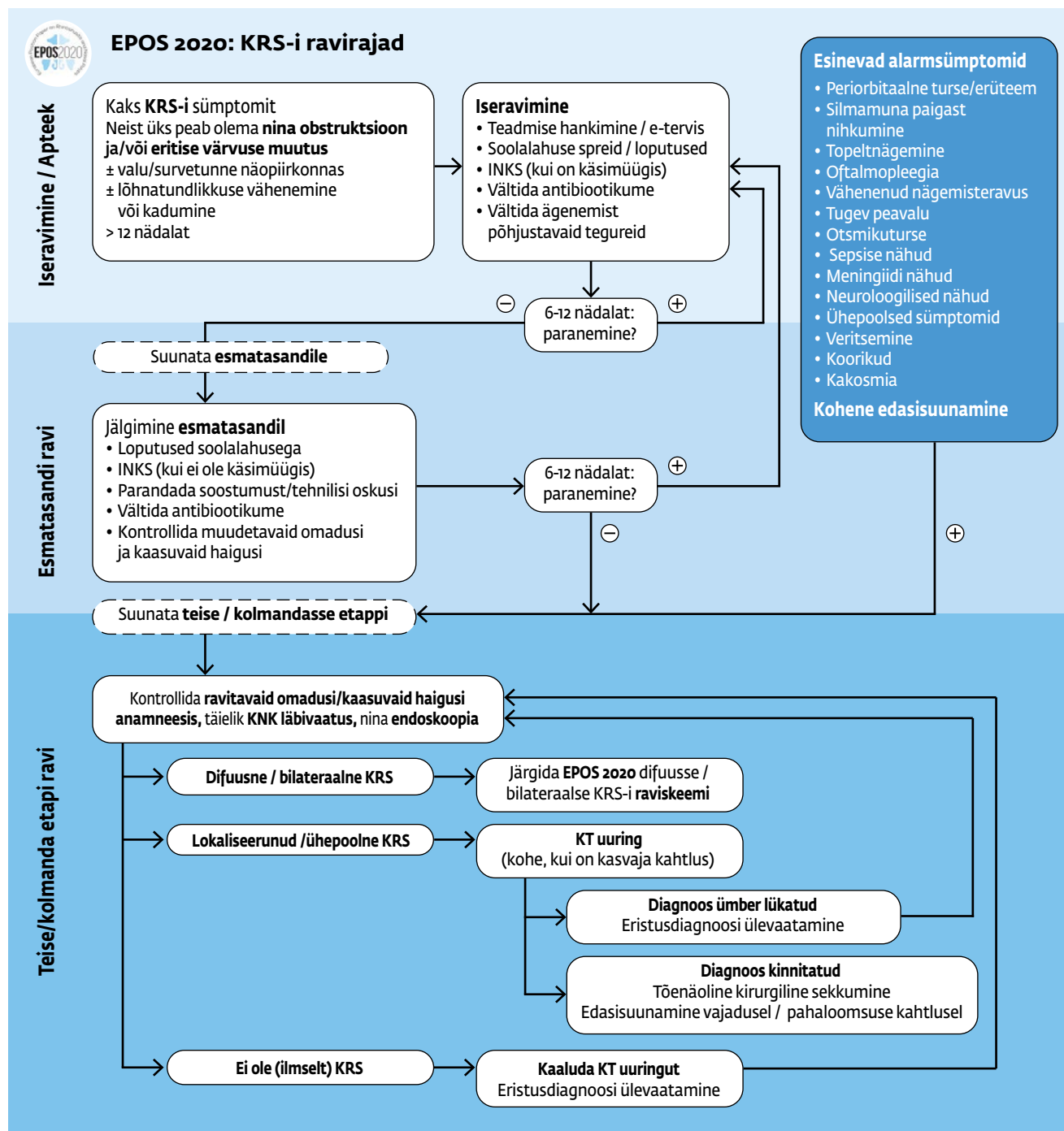
KRS-i etioloogiliste ravide ebaõnnestumine ei ole tagasisaadates üllatav, sest KRS on tüüpiliselt täiskasvanueas algav häire, mis diagnoositakse kõige sagedamini neljakümnendates aastates. Sedavõrd pikaajaline haiguse eelnev periood tähendab keerukaid seoseid patsiendi ja keskkonna vahel, mis on individuaalselt väga varieeruvad eksogeensete stressorite, kaasa arvatud kuhjuvate juhuslike stressorite iseloomu, järjestuse ja tugevuse poolest. Selle protsessi analüüs üksikpatsiendil on hirmutav, kui mitte võimatu ülesanne, mis ei pruugi viia ühegi terapeutilise rajani. Analoogselt võib suitsetamise identifikatsioon kantserogeenina aidata vältida tulevikus vähi teket suitsetamisest hoidumise teel, kuid see ei mõjuta oluliselt ravisoovitusi patsiendile, kellel juba on tekkinud probleem. Juuresoleval diagrammil (Joonis 1.5.1.) on kujutatud KRS-i patogeneesi kaasaegset mudelit.

Selle asemel et analüüsida keerukaid ja tavaliselt tundmatuid tegureid, mis konkreetset patsiendil on KRS-i põhjustanud, tuntakse nüüd huvi nende tegurite toimel siinustes tekkinud põletiku vastu. Keskendutakse molekulaarse raja/radade või endotüüpide tuvastamisele, mis on aktiveeritud. Sellele aitab kaasa hiljuti paranenud arusaam limaskestal asuvate patogeenide suhtes füsioloogilisest immuunvastusest. Selle barjääri purunemisel käivitub iselimeeruv immuunsüsteemi kaitsereaktsioon, mida iseloomustavad rakuline ja tsütokiinne rünnak ühe patogeeniklassi vastu kolmest: 1. tüüpi immuunvastuse sihtmärgiks on viirused, 2. tüüpi immuunvastuse sihtmärgiks on parasiidid ja 3. tüüpi immuunvastuse sihtmärgiks on ekstratsellulaarsed bakterid ja seened. Kõik need immuunreaktsioonid lahenevad patogeenide elimineerimisega ja barjääri terviklikkuse taastamisega. KRS-i juhtudel põhjustab barjääri läbimine kroonilist immuunvastust, mis ei lahene, kuid hõlmab samuti 1., 2. ja 3. tüüpi immuunvastust kas eraldi või kombinatsioonidena. 2. tüüpi põletikule on iseloomulikud tsütokiinid IL-4, IL-5 ja IL-13, samuti eosinofiilide ja nuumrakkude aktiveerimine ja mobiliseerimine. KRS-i uuringud on näidanud, et patsientidel, kellel on kas puhas või segatüüpi 2. endotüüp, on kalduvus halvemini alluda praegustele ravidele, neil on suurem retsidiivide määr võrreldes puhta 1. või 3. endotüübiga. Veelgi enam, kuna 2. tüüpi KRS varieerub patsienditi suurel määral põletiku tugevuse poolest, on võimalik alatüüpide esinemine, mille korral on suhteliselt võimendatud raja varjatud üksikaspektid (nt nuumrakkude aktivatsioon, eosinofiilide aktivatsioon ja plasmarakkude aktivatsioon). Kõige tähtsam on see, et praegu on muutunud kättesaadavaks bioloogiline ravi, mis on suunatud 2. tüüpi põletiku spetsiifilistele aspektidele. Juba lähimas tulevikus võib olla võimalik pakkuda KRS-iga patsientidele personaalset ravi, mis põhineb konkreetsetel patsiendil aktiveeritud endotüübi või subendotüübi molekulaarsetel biomarkeritel.

Sinonasaalsete kudede remodelleerimine KRS-i korral avaldub kõige nähtavamalt polüüpide tekkimises, karikrakkude hüperplaasias ja epiteelbarjääri kõrvalekalletes, mis organiseerudes võivad vastutada, paljude

Joonis 1.6.1.

Tõendatud ravisoovitused kroonilise rinosinusiidiga täiskasvanutele



KRS = krooniline rinosinusiit; KT = kompuutertomograafia; INKS = intranasaalne kortikosteroidsprei.

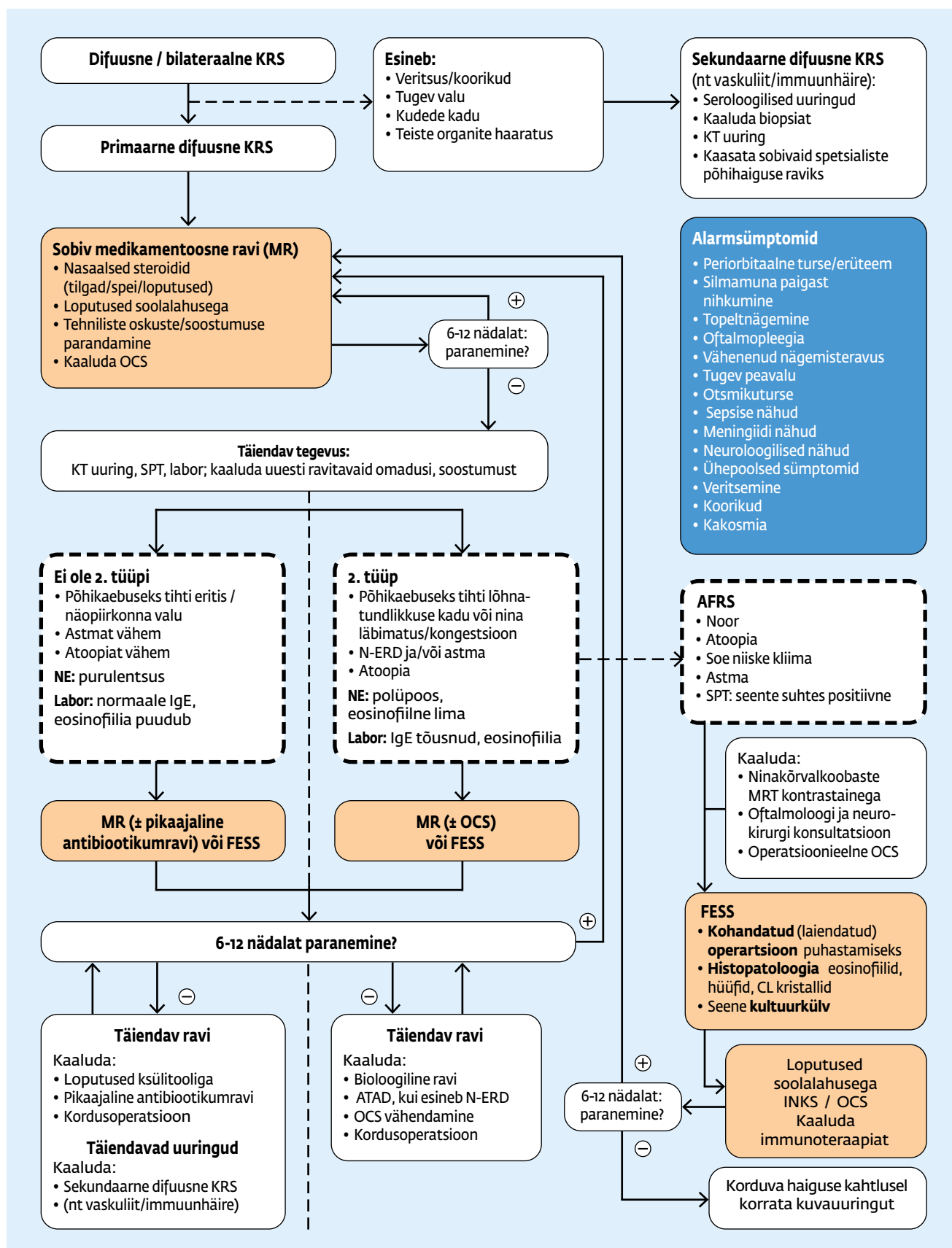
või enamiku KRS-i sümptomite eest. Barjääri remodelleerumisel muutub see kergemini läbitavaks, mis tõenäoliselt soodustab KRS-i püsimist või kordumist. Kõik need muutused on enim väljendunud 2. tüüpi KRS-i puhul ja võivad vastutada täheldatud tugevama sümptomatoloogia ja sagedama ravi ebaõnnestumise eest. Selge seos endotüübi ja remodelleerimismudeli vahel ei ole täiesti selge, kuid hiljutised tõendid viitavad, et see võib kujutada endast põhjust ja tagajärge, nagu näidatud Joonisel 1.5.1. Nimelt 2. tüüpi endotüüpi pärssivad bioloogilised ravimid vähendavad ka polüpoosi. Karikrak-

kude hüperplaasia pöördumist ei ole siiani dokumenteeritud, kuid *in vitro* uuringud näitavad, et barjääriga seotud remodelleerimist juhivad suures osas vahetult kanoonilised 2. tüüpi tsütokiinid. Bioloogilised ravimid, mis pärssivad 2. tüüpi põletikku, võivad seega pärssida põletikku, pöörata tagasi remodelleerimist ja piirata retsidiive, seeläbi muutes kõige raskemate KRS-i fenotüüpide kliinilist kulgu. 2. tüüpi põletiku edasised uuringud oleksid äärmiselt kasulikud nende võimsate ravimite kasutuselevõtul, millel on võimekus teha revolutsiooni KRS-i ravis⁽⁶⁴⁾.



Joonis 1.6.2.

EPOS2020 ravi juhtimise skeem difuusse KRS-i korral



Selgitusi (difuusse ja sekundaarse) KRS-i kohta vt 1.2.3.

MR = sobiv medikamentoonne ravi; ATAD = ravi aspiriiniiga pärast desensibiliseerimist; KRS = krooniline rinosiniit; KT = kompuutertomograafia; FESS = siinuste funktsionaalne endoskoopiline kirurgia; INKS = intranasaalne kortikosteroidsprei; MRT = magnetresonantstomograaf; NE = nasaalne endoskoopia; N-ERD = MSPVA poolt põhjustatud respiratoorse haiguse ägenemine; OCS = suukaudsed kortikosteroidid; SPT = naha torketest.

1.5.4. Eristusdiagnoos ja diagnoosimismeetodid

1.5.4.1. Eristusdiagnoos

EPOS2020 juhendisse otsustati lisada rohkem teavet, et võimaldada paremat eristusdiagnoosi rinosinusiidi eristamiseks teatud muudest seisunditest ja tavalistest sümptomitest, aga eeskätt allergilisest ja mitteallergilisest riniidist, lõhnatunde kaost ja näopiirkonna valust. Lisasime ka ajakohastatud ja laiendatud diagnoosimismeetodite valiku, ehkki see ei ole alates 2012. aastast oluliselt muutunud.

Ülemiste hingamisteede haiguste korral esineb mitmesuguse mustriga tavalisi sümptomeid, nagu nina obstruktsioon ja eritis ninast. See muudab keeruliseks KRS-i epidemioloogilise diagnoosi eristamise allergilisest ja mitteallergilisest riniidist sümptomite põhjal. Kombinatsioon erinevate uuringute andmeid, selgub märkimisväärt kattuvus sümptomatoloogia levimuses ja raskuses. Kuid kuna AR ja NAR puhul on siinuste KT uuringul väiksem põletikuliste muutuste leid, siis sümptomite kombinatsiooni, KT uuringu ja nina endoskoopilise uuringu hindamine aitab liikuda õiges suunas.

Lõhnatundlikkuse kadumine on üks KRS-i põhisümptomeid, millel on ulatuslik eristusdiagnoos⁽⁶⁶⁾. Olfaktoorse häirete levimus üldpopulatsioonis on hinnanguliselt 3–5 % täieliku lõhnatundlikkuse kadumise (anosmia) ja 15–25 % osalise kahjustuse (hüposmia) puhul^(67, 68). KRS-i korral on olfaktoorse kahjustuse kujunemise mehhanism kahekordne: põletikuline ja puhtalt mehaaniline olfaktoorse osa obstruktsiooni tõttu^(69, 70), mis selgitab nii paljude patsientide puhul polüüpide kirurgilisest eemaldamisest saadavat kasu olfaktoorsele funktsioonile, ehkki see vajab veel edasist põletikuvastast ravi. KRS-iga seotud lõhnatundlikkuse kaol on hea edukuse määr paranemisel, kui KRS-i ravitakse, isegi siis, kui see ei pruugi pikaajaliselt püsima jääda.

Näopiirkonna valu on veel üks KRS-i põhisümptom, mis võib esineda paljude teiste seisundite korral⁽⁷¹⁾. Näovalu, kui see esineb isoleeritud sümptomina, on aga harva KRS-i poolt põhjustatud ja seega, kui see esineb ilma teiste nasaalsete kaebuste või läbivaatusel tuvastatud kõrvalekalleteta, siis ei tohi seda (esmalt) ravida kirurgiliselt.

1.5.4.2. Diagnoosimismeetodid

Hinnatud on erinevaid kuvameetodeid rinosinusiidi diagnoosimiseks [tavaline röntgenülesvõte, kompuutertomograafia (KT), koonuskimp-KT ja magnetresonantstomograafia (MRI)]⁽⁷²⁾. Üldiselt on rinoloogilise haiguse, eriti KRS-i hindamisel valikmeetodiks üldine KT uuring^(73–75), kuid ägeda rinosinusiidi korral põhineb diagnoos kliinilisel pildil ja KT ei ole soovitatav⁽³⁾, välja arvatud juhul kui seisund persisterib ravile vaatamata või kui kahtlustatakse tüsistust⁽⁷⁶⁾. Tavalist röntgenülesvõtet enam ei peeta näidustatuks ei ÄRS-i ega ka KRS-i puhul.

Kõige sagedamini kasutatav ja valideeritud skoorisüsteem sinonasaalse põletiku muutuste hindamiseks on jätkuvalt Lund-Mackay skoor (LMS), mille maksimumsumma on 24 (st 12 punkti kehapoole kohta)⁽⁷⁷⁾. LMS skoor 2 või väiksem on suurepärase negatiivse ennustusväärtusega ja LMS skoor 5 või rohkem on suurepärase positiivse ennustusväärtusega, viidates tulevalt

tegelikule haigusele. KRS-i korral ei olnud KT tavaliselt soovitatav teha enne sobiva medikamentoose ravikuuri ebaõnnestumist^(3, 78) ja kui puudus värske äge episood, kuid hiljutised uuringud näitavad seda, et varakult tehtud KT uuring võib olla kuluefektiivsem võrreldes pikendatud antibiootikumkuuridega, mida siiani on määratud empiiriliselt ja mida patsiendid eelistavad^(79–81). MDCT (*multi-detector CT*) ja koonuskimp-KT meetodid võimaldavad vähendada kiirgusdoosi, samas säilitada kujutise kvaliteedi, lühendades uuringu ajalist kestust ja järeltöötlemistehnikad^(82, 83), mis ei langeta anatoomilist täpsust⁽⁸⁴⁾, muudavad uuringutulemused järjest atraktiivsemaks^(85, 86).

Tervisega seotud elukvaliteedi (HRQL, *health-related quality-of-life*) mõõtmiseks on olemas suur valik, valideeritud patsiendi enesehinnangul põhinevaid mõõtmisvahendeid (PROMS, *patient reporting outcome measures*), kuid praegu ei kata ükski neist tuvastatud PROMS mõõdikute KRS-i kõiki soovitud aspekte; SNOT-22 ei hinda haiguse kestust ega ravimite kasutamist. Praegused soovitusused hõlmavad SNOT-22 skooride korduvat kasutamist ajas, Lund Kennedy endoskoopilist skoori ja lisaküsimusi, et hinnata vajadust süsteemsete ravimite järele või kirurgilise ravi järele, ravisoostumust ja ravi kõrvaltoimeid, saada lisainfot sümptomite sageduse ja igapäevategevusi takistava mõju kohta⁽⁸⁷⁾.

Nina endoskoopiline uuring on rinoloogilise läbivaatuse loomulik osa. Hiljutise süstemaatilise ülevaate käigus analüüsiti nina endoskoopilise uuringu täpsust kroonilise rinosinusiidi (KRS) diagnoosimisel võrreldes paranasaalsiinuste kompuutertomograafiaga (KT). Ülevaade hõlmas kuusteist jälgimis- või retrospektiivset uuringut, mis näitasid selget korrelatsiooni ($r=0,85$; 95% usaldusintervall [CI][0,78–0,94], $p<0,0001$, 12 77%) endoskoopilise uuringu ja KT vahel KRS-i diagnoosimise täpsuse poolest⁽⁸⁸⁾.

Ülemiste hingamisteede allergia diagnoosimisel jääb ilmselt põhimetodiks kliiniline anamnees, mida toetavad naha torketestid või seerumis IgE määramine, kuid selles vallaski on oodata edasiliikumist seoses molekulaarse in vitro diagnoosimisega, mis võib tavaliselt muuta, tänu paranenud tehnoloogiale, mille abil saab kiiremini diagnoosida laiemat allergeenide paneeli^(89, 90).

Kuna KRS-i patsiendid tavaliselt ei ole täiesti teadlikud oma lõhnatundlikkuse kahjustusest või ei suuda hinnata lõhnatundlikkuse kao raskusastet, siis on selle häire objektiivseks hindamiseks soovitatav kasutada lõhnateste^(91, 92). Kõige rohkem kasutatakse järgmisi meetodeid: *North American UPSIT*⁽⁹³⁾, selle lühiversioonid (SIT, B-SIT) ja *European Sniffin' Sticks*⁽⁹⁴⁾. Ehkki saadaval on paljusid teisigi, siis kõigil neil on kultuurilisi omapärsid ja hiljuti on liigutud selles suunas, et kasutada kultuuriliste erinevusteta, universaalselt kasutatavaid lõhnateste⁽⁹⁵⁾.

Nina obstruktsioon on kõige olulisem rinosinusiidi põhisümptom ja nina läbitavust saab objektiivselt hinnata maksimaalse nasaalse inspiratoorse voolu (PNIF, *peak nasal inspiratory flow*), (aktiivse anterioorse) rinomanomeetria (AAR, *active anterior rhinomanometry*) ja akustilise rinomeetria (AR, *acoustic rhinometry*) abil. Uuemaid mee-

todeid, näiteks arvutuslikku vedelikudünaamikat (*computational fluid dynamics*)⁽⁹⁶⁾ kasutatakse praegu põhiliselt uurimistöö eesmärkidel^(97, 98), kuid neil võib olla praktilist väärtust tulevikus.

Diagnoosi kinnitamise kõrval muutub järjest tähtsamaks histopatoloogiline uuring, mis aitab määrata põletikulise haiguse endotüüpi ja seega suunab võimalike ravide, nt bioloogilise ravi kasutamist.

Eosinofiilne KRS (eKRS) vajab eosinofiilide arvu luge-mist, st arv/võimsa mikroskoobi vaateväljas (HPF, suu-rendus 400x) ja EPOS2020 toetab piirväärtust ≥ 10 /HPF. Edasise kihitamise aluseks võivad olla kriteeriumid: 10–100 eosinofiili võimsa mikroskoobi vaateväljas kahes või rohkemas piirkonnas ja >100 eosinofiili võimsa mikroskoobi vaateväljas kahes või rohkemas piirkonnas⁽⁹⁹⁾. Eosinofiilse infiltratsiooni ulatus ja üldine põletikulise vas-tuse tugevus on tihedalt seotud haiguse prognoosi ja raskusega⁽¹⁰⁰⁾. Kuni viimase ajani tehti vereanalüüse KRS-iga patsientidel enamasti immuunpuudulikkuse ja vaskuliidi diagnoosimiseks, kuid hiljuti lisandunud bio-loogilise ravi võimalus on kallutanud seda rohkem 2. tüüpi haiguse markerite suunas, ehkki siiani on veel teadma-ta biomarkerid, mille alusel prognoosida ravivastust bioloogilisele ravile KRS-i korral⁽¹⁰¹⁾. Mikrobioloogilisest vaatepunktist võivad standardsete kultuuripõhiste testi-de kõrval uued kultuurist sõltumatud tehnikad, kaasa arvatud järgmise generatsiooni järjestamine, anda olulise sissevaate KRS patofüsioloogiasse. See võib hõlmata DNA järjestamist (metagenoomsed testid) või RNA transkriptsiooni (metatranskriptoomsed) või proteiinide tuvastamist (metaproteotoomsed) või metaboliitide tu-vastamist (metaboloomsed), mis peegeldavad mitte üksnes tegelikku mitmekesisust ja struktuuri, vaid ka li-maskesta mikrobiota täielikku geneetilist potentsiaali ja *in situ* aktiivsust⁽¹⁰²⁾.

EPOS2020 on ajakohastanud ka mukotsiliaarse testi-mise ja teiste primaarse tsiliaarse düskineesia (PCD, *primary ciliary dyskinesia*) testide, higitesti ja teiste tsüstilise fibroosi testide kirjeldust ja liigub edasi geneetiliste testi-dega ning N-ERD-i uute diagnoosimismeetoditega. Lõ-petuseks ei ole unustatud ka alumisi hingamisteid ja loetletud on kogu olemasolevate uuringute arsenal ala-tes maksimaalsest eksploratoorsest voolust kuni provo-katsioonitestide ja väljahingatavas õhus lämmastikok-siidi mõõtmiseni.

1.6. Kroonilise rinosinusiidi ravi täiskasvanutel

1.6.1. Sissejuhatus

Olulise erinevusena võrreldes EPOS2012 juhendiga ot-sustati loobuda KRSsP ja KRSwP ravikäsitletute kui sellis-te eristamisest. Viimasel aastakümnel on mõistetud KRS-i endotüüpiseerimist ja endotüüpide alusel haiguse ravimist ja seega kirjeldatakse endotüüpidel ja fenotüü-pidel põhinevat KRS-i ravi.

Välja on pakutud uus kliiniline klassifikatsioon, mis põhineb haiguse lokalisatsioonil (tihti ühepoolsel) või difuussel haigusel (alati kahepoolne). Mõlemad rühmad saab edasi liigitada 2. tüüpi või mitte-2. tüüpi haiguseks

(Joonis 1.2.1.). Põhiline väljakutse on leida usaldusväärsed biomarkerid 2. tüüpi põletiku määratlemiseks ja ravimi toime prognoosimiseks. Kahjuks hiljutistes suurtes uu-ringutes monoklonaalsete antikehadega, mis olid suu-natud 2. tüüpi endotüübile, ei leitud usaldusväärsed bio-markereid ravivastuse prognoosimiseks^(103, 104). Praegu võimaldab kõige paremini endotüüpi ja ravivastust hin-nata andmete kombinatsioon, mis hõlmab fenotüüpi (nt KRSwP, N-ERD), ravivastust (süsteemsed kortikosteroi-did) ja võimalik, et ka markereid, nagu eosinofiilide hulk, periostiin ja IgE nii veres kui kudedes. See on kiiresti eda-siarenene valdkond ja võib eeldada, et selle valdkonna tea-vet on tarvis peagi ajakohastada.

1.6.2. KRS-i ravi: integreeritud ravikava

KRS-i ravi koht on koostatud täielik süstematiseeritud kirjandusülevaade (vt peatükk 6 ja Tabel 1.6.1.). Paljud lo-kaliseerunud KRS-i vormid (Joonis 1.2.1.), ükskõik kas 2. tüüpi või mitte-2. tüüpi, üldiselt ei allu medikamentoos-sele ravile ja vajavad kirurgilist ravi. Sel põhjusel soovita-me ühepoolse haigusega patsiendid edasi saata teise ra-vietappi edasiseks diagnoosimiseks. Paljudes uuringutes ei tehta selget vahet KRSsP ja KRSwP vahel. Vaid üksiku-tes uuringutes on KRS liigitatud täpsemalt haiguse feno-tüübi või endotüübi alusel. KRS-i uuringud on näidanud, et puhta või segatüüpi 2. endotüübiga patsiendid kaldu-vad kehvimini alluma praegusele ravile, neil on suurem retsidiivide määr võrreldes puhta 1. või 3. endotüübiga.

Difuusse kahepoolse KRS-i ravi seisneb jätkuvalt põ-hiliselt lokaalsete kortikosteroidide ja soolalahuste kasu-tamises (Joonis 1.6.1.).

Veelgi enam, integreeritud ravikava (ICP) soovitab kontrollida patsiendi muudetavaid omadusi, et vältida ägestavaid tegureid, ja ei soovita kasutada antibiootiku-me. Teises ravietapis võib nina endoskoopiline uuring kinnitada haigust, viidata sekundaarsele KRS-ile (nt vas-kuliit) ja täpsemiini eristada lokaliseerunud ja difuussel haigust (Joonis 1.6.2.).

Lisaks rõhutatakse optimaalseid tehnikaid ravimite manustamiseks ja ravisoostumust. Kui ravi nasaalse steroidi ja soolalahustega ei ole piisav, on asjakohane jätkata KT uuringu ja endotüübi määramisega. Sõltuvalt endotüübi näidustusest saab ravi kohandada rohkem 2. tüüpi või mitte-2. tüüpi profiili järgi. Rahvusvahelistes juhendites on erinevaid seisukohti selles osas, kas sobiv medikamentoosne ravi MR peaks hõlmama pikaajalist antibiootikumravi ja suukaudseid steroide. Selle taustaks on vastuolulised tõendid avaldatud kirjandusallika-tes^(3, 78, 105) ja mure seoses võimalike kõrvaltoimetega. Palju on argumenteeritud selle üle, millal on õige sekku-da KRS-i kulgu kirurgilise raviga⁽¹⁰⁵⁾. Hiljutises túsistuma-ta KRS-iga täiskasvanute uuringus jõuti järeldusele, et ESS võiks olla asjakohane, kui KT Lund-Mackay skoor on ≥ 1 ja proovitud on minimaalse kestusega 8-nädalast ra-vikuuri paiksete intranasaalsete kortikosteroidide pluss lühiajalise süsteemse kortikosteroidiga (KRSwP) või kas lühiajalist laiaspektrilist/mikrobioloogilise külvi alusel valitud süsteemse antibiootikumi kuuri või süsteemse väikeseannuselise põletikuvastase antibiootikumi pika-ajalist kuuri (KRSsP) ja ravijärgne SNOT-22 koguskoor on

≥20. Neid kriteeriume peeti minimaalseks lävendiks ja kaugeltki mitte kõik neile kriteeriumitele vastavad patsiendid ei pea minema operatsioonile, kuid nende kriteeriumite rakendamine võiks vähendada ebavajaliku kirurgilise sekkumise sagedust ja erinevusi kliinilises praktikas. Neid kriteeriume rakendati tagasiulatuvalt ühe mitmekeskuselise kohortuuringu patsientidele ja leiti, et patsientidel, kes kriteeriumite alusel ei sobinud kirurgiliseks raviks, esines märgatavalt väiksem elukvaliteedi paranemine pärast operatsiooni⁽¹⁰⁶⁾.

On tähtis märkida, et KRS on krooniline haigus ja ESS on üks aste selle ravis, mille põhieesmärgiks on luua paremad tingimused paikseks raviks. Pärast kirurgilist sekkumist peab jätkuma sobiv medikamentöösne ravi.

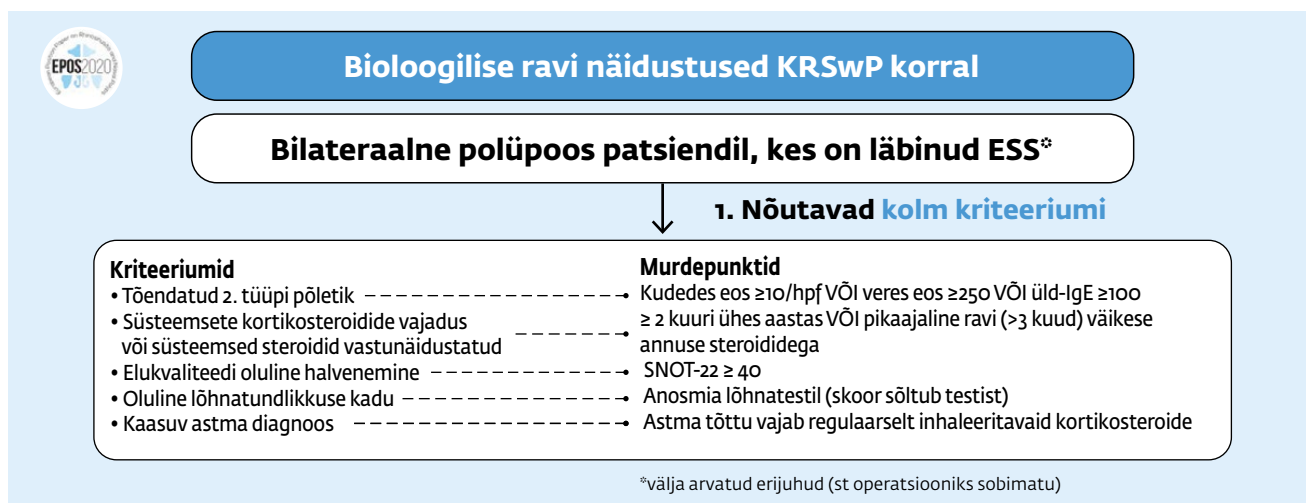
Kui kirurgilise operatsiooni ja medikamentöosse ravi kombinatsioon ei anna tulemust, saab kaaluda täiendavat ravi. Valikus on aspiriini kasutamine pärast desensibiliseerimist aspiriini suhtes (ATAD, *aspirin treatment after*

aspirin desensitisation)⁽¹⁰⁷⁾, pikema kestusega (vähenevas annuses) OCS ravi, pikaajaline antibiootikumikuur⁽¹⁰⁸⁾ ja/või bioloogiline ravi vastavalt näidustusele.

1.6.3. Uued ravivõimalused: bioloogiline ravi (monoklonaalsed antikehad)

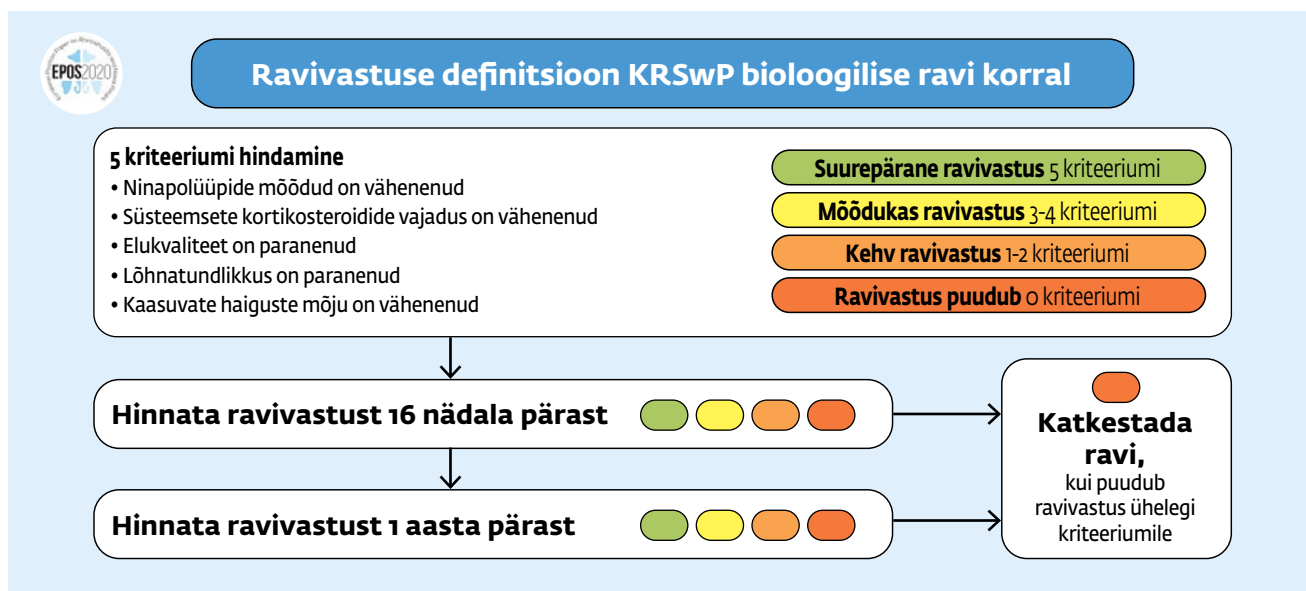
Dupilumabi (anti IL-4Rα) heakskiitmine KRSwP raviks USA toidu- ja raviametis (FDA, *Food and Drug Administration*) ja Euroopa Raviametis (EMA) aastal 2019 on märkimisväärselt muutnud 2. tüüpi KRS-i ravivõimalusi ja eeldatakse, et järgnevad teisedki monoklonaalsed antikehad. Enne 2019. aastast sai monoklonaalseid antikehasid määrata üksnes patsientidele, kellel oli kaasuv (raske) astma. EUFOREA raames on avaldatud bioloogilise ravi kasutamise põhimõtted KRS-i integreeritud ravikavas koos bioloogiliste ravimite kasutamise ja ärajätmise kriteeriumitega⁽¹⁰⁹⁾. EPOS2020 juhtgrupp tegi mõned muudatused ja kitsendas kriteeriume. Järeldati,

Joonis 1.6.3. Bioloogilise ravi näidustused KRS-i korral



KRS = krooniline rinosinusiit; KRSwP = nina polüpoosiga krooniline sinusiit; ESS = endoskoopiline siinuste kirurgia; hpf = võimsa mikroskoobi vaateväli (suurendus x400); SNOT-22 = sinonasaalse tulemi test-22.

Joonis 1.6.4. Ravivastuse kriteeriumid KRS-i bioloogilise ravi korral



Tabel 1.6.1. Tõendatud ravisoovitused kroonilise sinusiidiga täiskasvanutele

Raviviis	Tõendustase	GRADE soovitus
Lühiajaline antibiootikumi-kuur KRS-i raviks	Ib (-)	Tehtud on vaid kaks väikest platseeboga kontrollitud uuringut, neist üks KRS-iga ja teine KRS-i taasägenemisega patsientidel. Mõlemas uuringus ei täheldatud mingit mõju sümptomitele välja arvatud märkimisväärselt vähenenud retrograadse ninaeritise sümptomi skoorid 2. nädalal KRS-i uuringus. Seitsmes uuringus hinnati kahte erinevat antibiootikumravi skeemi, neist vaid üks uuring oli platseeboga kontrollitud. Seitsmest uuringust ühes esines KRS-iga patsientidel oluline mõju SNOT skoorile 2. ja 4. nädalal, samuti esines ühes uuringus infektsioonisümptomite oluline paranemine 3. kuni 5. päeval ühe antibiootikumi kasutamisel võrreldes teisega, KRS-iga ja KRS-i taasägenemisega patsientide segarühmas. Ülejäänud 5 uuringus ei esinenud sümptomite poolest mingeid erinevusi. Vaid kahes uuringus seitsmest hinnati mõju ühe kuu pärast ja mõlemal juhul mõju puudus. Võttes arvesse väga madalat tõendustaset, ei ole EPOS2020 juhtgrupp kindel selles, kas lühiajalise antibiootikumikuuri kasutamisel on või ei ole mõju täiskasvanud patsiendi tulemusele KRS-i korral võrreldes platseeboga. Samuti, võttes arvesse väga madalat tõendustaset, on ebaselge, kas lühiajalise antibiootikumikuuri kasutamisel on või ei ole mõju täiskasvanud patsiendi tulemusele KRS-i taasägenemise korral võrreldes platseeboga. Sageli teatati aga seedetrakti kõrvaltoimetest (kõhulahtisus ja isutus).
Lühiajaline antibiootikumi-kuur KRS-i taasägenemise raviks	Ib (-)	Võttes arvesse väga madalat tõendustaset, ei ole EPOS2020 juhtgrupp kindel selles, kas lühiajalise antibiootikumikuuri kasutamisel on või ei ole mõju täiskasvanud patsiendi tulemusele KRS-i taasägenemise korral võrreldes platseeboga. Sageli teatati aga seedetrakti kõrvaltoimetest (kõhulahtisus ja isutus).
Pika-ajaline antibiootikumi-kuur KRS-i raviks	Ia (-)	Võttes arvesse madalat tõendustaset, ei ole EPOS2020 juhtgrupp kindel selles, kas pika-ajalise antibiootikumikuuri kasutamisel on või ei ole mõju täiskasvanud patsiendi tulemusele KRS-i korral, eriti mõnede makroliidide kasutamisega kaasnevate potentsiaale suurenenud kardiovaskulaarsete riskide valguses. Vajalikud ja tulemas on suuremad uuringud arvukamal populatsioonil.
Paiksed antibiootikumid	Ib (-)	Paiksete antibiootikumide kasutamine ei ole ilmselt efektiivsem kui platseebo KRS-iga patsientide sümptomite leevendamisel, kuid see võib anda kliiniliselt ebaolulise sümptomite, SNOT-22 skoori ja LK endoskoopilise skoori paranemise võrreldes suukaudsete antibiootikumidega. Võttes arvesse väga madalat tõendustaset, ei ole EPOS2020 juhtgrupp kindel selles, kas paiksete antibiootikumide kasutamisel on või ei ole mõju täiskasvanud patsiendi tulemusele KRS-i korral võrreldes platseeboga.
Nasaalsed kortikosteroidid	Ia	On väga hästi tõendatud, et nasaalsete kortikosteroidide pikaajaline kasutamine on efektiivne ja ohutu KRS-iga patsientide ravis. Nasaalsed kortikosteroidid mõjutavad nasaalseid sümptomeid ja parandavad elukvaliteeti, kuid mõju SNOT-22 skoorile on siiski kliiniliselt olulisest erinevusest väiksem. Mõju sümptomitele on tugevam KRSwP korral (SMD -0,93, 95% CI -1,43 kuni -0,44) kui KRSsP korral (SMD -0,30, 95% CI -0,46). Meta-analüüsiga ei leitud erinevusi eri tüüpi nasaalsete kortikosteroidide kasutamisel. Ehkki meta-analüüs näitas, et suurematel annustel ja mõnedel erinevatel manustamismeetoditel näis olevat suurem mõju sümptomitele, siis otsesed võrdlused enamjaolt puuduvad. KRSwP korral vähendavad nasaalsed kortikosteroidid polüüpide suurust. Nasaalsete kortikosteroidide manustamine pärast endoskoopilist siinuste operatsiooni ennetab polüüpide taasteket. Nasaalsed kortikosteroidid on hästi talutavad. Enamik teatatud kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad. Nasaalsed kortikosteroidid ei mõjuta silma siserõhku ega silmaläätse läbipaistvust. EPOS2020 juhtgrupp soovib kasutada nasaalseid kortikosteroide KRS-iga patsientidel. Võttes arvesse madalat kuni väga madalat tõendustaset suuremate annuste või erinevate manustamisviiside korral ja otseste võrdluste vähesust, ei saa juhtkomitee soovitada suuremaid annuseid ega kindlaid manustamismeetodeid.
Kortikosteroidi vabastavad implantaadid	Ia	Kortikosteroidi vabastavate siinuseimplantaatide paigaldamine patsiendi sõelluusse pärast siinuste operatsiooni korduva polüpoosi raviks omab olulist, kuigi vähest (0,3 punkti skaalal 0-3) mõju nina obstruktsiooni vähendamisel, kuid vähendab märkimisväärselt operatiivse ravi vajadust ja vähendab nina polüpoosi skoori. Võttes arvesse mõõdukat kuni head tõendustaset, leiab juhtgrupp, et kortikosteroidi vabastavate siinuseimplantaatide paigaldamist sõelluusse saab pidada ravivalikuks.
Süsteemsed kortikosteroidid	Ia	Lühiajaline kuur süsteemsete kortikosteroididega, koos paikse kortikosteroidiga või ilma, vähendab märkimisväärselt sümptomite koguskoori ja nina polüpoosi skoori. Ehkki mõju nina polüpoosi skoorile püsib olulisel tasemel kuni kolm kuud pärast ravi alustamist, siis selleks ajaks sümptomite skooris enam erinevust ei ole. EPOS2020 juhtgrupp leidis, et 1-2 süsteemse kortikosteroidi kuuri aasta jooksul võiks olla kasulik lisand nasaalsete kortikosteroidide kasutamisele patsientidel, kelle haigus osaliselt või täielikult ei allu ravile. Postoperatiivselt ei paista lühiajaline kuur süsteemsete kortikosteroididega omavat mõju elukvaliteedile. Süsteemsetel kortikosteroididel võib olla olulisi kõrvaltoimeid.
Antihistamiinikumid	Ib	Ühes uuringus on kirjeldatud antihistamiinikumide mõju osaliselt allergilistel KRSwP-ga patsientidel. Kuigi sümptomite skooris erinevusi ei esinenud, siis ilma sümptomiteta päevade skoor oli ≤ 1 võrra suurem ravi saanud rühmas. Antihistamiinikumide ja platseebo võrdluse puhul oli tõendustase väga madal. Tõendeid ei ole piisavalt, et otsustada antihistamiinikumide regulaarse kasutamise mõju üle KRS-iga patsientide ravis.

>>> järg Tabel 1.6.1. Tõendatud ravisoovitused kroonilise sinusiidiga täiskasvanutele

Raviviis	Tõendustasu	GRADE soovitus
Antileukotrieenid	Ib (-)	Võttes arvesse olemasolevate tõendite väga madalat taset, ei ole EPOS2020 juhtgrupp kindel montelukasti kasutamises KRS-iga patsientidel ja ei soovita seda, välja arvatud juhtudel kui patsiendil on talumatuse nasaalsete kortikosteroidide suhtes. Samuti on montelukasti ja nasaalsete kortikosteroidide võrdluse tõendustase madal. Nende tõendite põhjal ei soovita juhtgrupp lisada montelukasti nasaalsetele kortikosteroididele, kuid puuduvad uuringud, milles hinnatakse montelukasti mõju patsientidel, kellel on ebaõnnestunud ravi nasaalsete kortikosteroididega.
Dekongestandid	Ib	Ühes väikeses uuringus KRSwP-ga patsientidel on näidatud oluliselt paremat toimet oksümetasoliini kombineerimisel MFNS-ga võrreldes MFNS ainuraviga, samas reaktiivset turset esile kutsumata. Varajasel postoperatiivsel perioodil puudus ksülometasoliinil toime võrreldes soolalahustega. Selles ülevaates väideti ettevaatlikult, et nasaalse dekongestandi lisamine intranasaalsetele kortikosteroididele võib parandada KRS-i sümptomeid. Ehkki reaktiivset turset selles uuringus ei täheldatud, siis EPOS2020 juhtgrupp üldiselt ei soovita KRS-i ravis nasaalseid dekongestante kasutada. Nasaalse dekongestandi ajutist lisamist nasaalsetele kortikosteroididele võib kaaluda olukorras, kus nina on täiesti läbimatu.
Nina loputamine soolalahustega	Ia	Arvukates uuringutes on hinnatud soolalahustega loputamise efektiivsust, kuid nende uuringute kvaliteet ei ole alati väga hea, seega on raske anda selgeid soovitusi. Aga andmed on järgmised: Nina loputamine isotoonilise soolalahuse või Ringeri laktaadiga on KRS-iga patsientidel efektiivne. Puuduvad piisavad andmed, mis näitaksid, et suurte koguste kasutamine on efektiivsem kui ninasprei. Ksülitooli, naatriumhüaluronaaadi ja ksüloglükanaani lisamisel ninaloputuse soolalahusele võib olla positiivne mõju. Beebišampooni, mee või deksametonooli lisamine, kõrgemad temperatuurid ja suurem soolasisaldus ei anna täiendavat kasu. Juhtgrupp soovib kasutada ninaloputuse soolalahust koos isotoonilise soolalahusega või Ringeri laktaadiga ja koos lisatud ksülitooli, naatriumhüaluronaaadi ja/või ksüloglükanaaniga või ilma ning soovib loobuda beebišampooni ja hüpertooniliste soolalahuste kasutamisest nende kõrvaltoimete tõttu.
Ravi aspiriiniga pärast desensibiliseerimist (ATAD) koos suukaudse aspiriiniga N-ERD-i puhul	Ia	On näidatud, et võrreldes platseeboga on ravi suukaudse ATAD-iga märkimisväärselt efektiivsem ja kliiniliselt oluline elukvaliteedi (möödetud SNOT-iga) ja nasaalsete sümptomite üldskoori parandamisel N-ERD-iga patsientidel. Samas, SNOT-i muutus suukaudse ATAD-iga ravimisel ei saavutanud platseeboga võrreldes kliiniliselt olulist keskmist erinevust. ATAD vähendas sümptomeid pärast kuuekuulist kasutamist võrreldes platseeboga, kuid ATAD on seotud oluliste kõrvaltoimetega ning risk, et ravimit ei võeta korralikult iga päev, põhjustab lisakoormust nii patsiendile kui ka hooldajale. Põhinedes neile andmetele, soovib EPOS2020 juhtgrupp kasutada ATAD-i N-ERD-i ja KRSwP-ga patsientide ravis alati, kui ollakse kindlad, et patsient ravi järgib.
Ravi aspiriiniga pärast desensibiliseerimist (ATAD) koos aspiriini nasaalse lüsiiniga N-ERD-i korral	Ib (-)	ATAD koos lüsiinaspiriini ja trombotsüütide inhibiitoritega (nt pradugreel) ei ole osutunud efektiivseks N-ERD-i ja KRSwP-ga patsientide ravis ja seda ei soovitata kasutada.
Väikese salitsülaadisaldusega dieet	Ib	On näidatud, et dieetid (näiteks väikese salitsülaadisaldusega dieet) parandasid endoskoopilist skoori ja võivad parandada sümptomeid võrreldes tavatoidul N-ERD-iga patsientidega, kuid praegu ei ole tõendid piisavad, et teha edasisi järeldusi.
Paikne ja süsteemne seenevastane ravi	Ia (-)	Lokaalne ja süsteemne seenevastane ravi ei mõjuta positiivselt elukvaliteeti ega haiguse nähtusid ja sümptomeid KRS-iga patsientidel. EPOS2020 juhtgrupp ei soovita kasutada seenevastaseid aineid KRS-i raviks.
Anti-IgE	Ib	Anti-IgE ravi on soovitatud kasutada kui paljulubavat KRS-i bioloogilist ravi. Kaks randomiseeritud kontrollitud uuringut anti-IgE monoklonaalsete antikehade hindamiseks ei näidanud mõju haigusspetsiifilisele elukvaliteedile, kuid ühes uuringus täheldati mõju SF-36 küsimustiku füüsilisele osale ja AQLQ-le. Ühes uuringus näidati väiksemaid sümptomite skoori (muutus võrreldes ravieelsega anti-IgE rühmas) nina kongestsiooni, anterograde rinorröa, lõhnatundlikkuse kao, aevastamise ja düspnoe skaalal, märkimisväärselt NPS vähenemist endoskoopilisel uuringul ning Lund-MacKay skooride vähenemist radioloogilisel uuringul. Kuna uuringud on läbi viidud väikesel populatsioonil, on vajalikud ja tulemas suurema populatsiooniga edasised uuringud. Olemasolevatest andmetest ei piisa, et saaks praegu soovitada anti-IgE kasutamist KRSwP-ga patsientidel.
Anti-IL-5	Ib	On vaid üks laialtlevitatud, piisava valimiga mepolizumabi uuring, milles näidati olulist kirurgilise ravi vajaduse vähenemist ning sümptomite paranemist. Erinevalt KRS-st on olemas märkimisväärne kogemus anti-IL5 kasutamisega muude 2. tüüpi põletikust põhjustatud haiguste, nagu astma ravis, mis on siiani näidanud soodsat ohutusprofiili. EPOS2020 juhtgrupp soovib kasutada mepolizumabi KRSwP-iga patsientidel, kes vastavad monoklonaalsete antikehade ravi kriteeriumitele (kui see on heakskiidetud).
Anti IL-4/IL-13 (IL-4 retseptor α)	Ia	Dupilumab on siiani ainus anti-IL-4 ravi, mida on uuritud seoses KRS-iga. Dupilumab on siiani ainus monoklonaalne antikeha, mille kasutamine KRSwP raviks on heaks kiidetud. Hinnates dupilumabiga läbiviidud uuringuid, jääb mulje, et ravim põhjustas uuringus konjunktiiviti atoopilise dermatiidiga patsientidel, kuid sellist mõju ei olnud astma KRSwP uuringutes. Kirjandusallikates ei ole siiani teisi kõrvaltoimeid kirjeldatud. EPOS juhtgrupp soovib kasutada dupilumabi KRSwP-ga patsientidel, kes vastavad monoklonaalsete antikehade ravi kriteeriumitele.

>>> järg Tabel 1.6.1. Tõendatud ravisoovitused kroonilise sinusiidiga täiskasvanutele

Raviviis	Tõendustasu	GRADE soovitus
Probiotikumid	Ib (-)	Ehkki ravi probiotikumidega on teoreetiliselt paljutõotav, ei leitud siiani tehtud kahes uuringus mingeid erinevusi platseeboga võrreldes. Seega EPOS2020 juhtgrupp ei soovita kasutada probiotikume KRS-iga patsientide ravis.
Mukoaktiivsed ained	Ib	Mukoaktiivsete ainete kasutamise kohta KRS-i raviks on väga vähe andmeid. Vaid ühes topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus hinnati S-karboksümetüülsüsteini lisamist klaritromütsiinile ja leiti, et oluliselt suuremal hulgal patsientidest saavutati tõhus ravivastus ning paranesid ninaeritise näitajad 12. nädalal. EPOS2020 juhtgrupp leiab, et andmete kvaliteet ei ole piisav soovitamaks mukoaktiivsete ainete kasutamist KRS-iga patsientide ravis.
Taimsed ravimid	Ib	Viiest randomiseeritud kontrollitud uuringus taimsete ravimite hindamiseks ühes laiaulatuslikus topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, milles kasutati tablette, näidati üldiselt efektiivsuse puudumist, kuid <i>post-hoc</i> tundlikkusanalüüsil leiti olulist kasu põhisümptomite skoorile pärast 12-nädalast ravi platseeboga võrreldes patsientidel, kellel oli KRS-i diagnoos >1 aasta ja algtaseme MSS >9 (maksimaalselt 15 punkti). Neljast uuringust, mis hindasid paikset ravi erinevate taimsete ravimitega, kolmes näidati soodsat toimet. Samas ei olnud mitte kõik uuringud pimendatud ja uuringute kvaliteet oli kõiguv. Ravi ei põhjusta oluliselt rohkem kõrvaltoimeid kui platseebo. Paikse ravi tõendustase on madal. Olemasolevate andmete alusel ei saa EPOS2020 grupp soovitada taimsete ravimite kasutamist KRS-i ravis.
Akupunktuur ja traditsioonilised Hiina ravimid	Ib (-)	Puuduvad tõendid, et traditsioonilised Hiina ravimid ja akupunktuur oleksid platseebost efektiivsemad KRS-i ravimisel. Hiina traditsiooniliste ravimite kvaliteet on ebaselge, sest enamasti ei ole dokumentatsioon (hõlpsasti) kättesaadav. Akupunktuuri ja sarnaste meetodite kasutamisel võib esineda kergeid, aga ka tõsiseid kõrvaltoimeid, vaatamata üldlevinud arvamusele, et akupunktuur on kahjutu. Sel põhjusel ei soovita EPOS2020 juhtgrupp traditsioonilisi Hiina ravimeid ega akupunktuuri kasutada.
Suukaudne verapamiil	Ib	Ühes väga väikeses pilootuuringus näidati olulist paranemist elukvaliteedis (SNOT-22), polüpoosi skooris (VAS) ja KT uuringul (LM-skoor) suukaudse verapamiili kasutamisel võrreldes platseeboga. (Võimalikud) kõrvaltoimed olid annust piiravaks teguriks. Suukaudse verapamiili puhul on tõendustase väga madal. Võttes arvesse võimalikke kõrvaltoimeid, ei soovita EPOS2020 juhtgrupp suukaudset verapamiili kasutada.
Nasaalne furosemiid	Ib	Ühes hiljutises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus näidati elukvaliteedi (SNOT-22) skooride ja polüpoosi skoori (VAS) märkimisväärset vähenemist ning nasaalse furosemiidi rühmas oli oluliselt rohkem patsiente NPS skooriga 0 võrreldes platseeboga. Kõrvaltoimete poolst ei leitud erinevusi paikse furosemiidi ja platsebo rühmades. Kuna tõendustase on väga madal, siis EPOS2020 juhtgrupp ei saa soovitada nasaalse furosemiidi kasutamist.
Kapsaitsiin	Ib	Kahes väikeses uuringus vähendas kapsaitsiin märkimisväärselt nina obstruktsiooni ja nina polüpoosi skoori, kuid teiste sümptomite (nt rinorröa ja lõhn) andmed ei olnud olulised või puudusid. Tõendustase on madal ja EPOS juhtgrupp järeldas, et kapsaitsiin võib olla üheks ravivõimaluseks KRS-iga patsientide ravis, mille kohta on siiski vaja teha suuremaid uuringuid.
Prootonpumba inhibiitorid	Ib (-)	Ühes uuringus leiti, et prootonpumba inhibiitorid ei ole efektiivsed; lisaks on prootonpumba inhibiitorite pikaajalist kasutamist seostatud kardiovaskulaarse haiguse riski suurenemisega. Seetõttu ei soovita EPOS2020 juhtgrupp kasutada prootonpumba inhibiitoreid KRS-i raviks.
Bakterilüsaadid	Ib	Üks topeltpime platseebokontrolliga uuring aastast 1989 võrdleb bakterilüsaati Broncho-Vaxom ja platseebot suurel rühmal KRS-iga patsientidel, saavutades märkimisväärse vähenemise purulentse ninaeritise ja peavalu osas kuue kuu vältel võrreldes platseeboga, samuti vähenes siinuste läbipaistmatus röntgenkuval. Selle piiratud tõendi alusel ei saa EPOS2020 juhtgrupp soovitada Broncho-Vaxom'i KRS-i ravis.
Valgusravi	Ib (-)	Tuvastasime kaks uuringut vastuoluliste leidudega. KRS-iga patsientidel valgusravi kasutamise tõendustase on väga madal. Tõenditele tuginedes ei saa EPOS2020 juhtgrupp anda soovitusi valgusravi kasutamiseks KRS-iga patsientidel.
Filgastrim (r-met-HuG-CSF)	Ib (-)	Ühes uuringus on hinnatud Filgastrimi võrreldes platseeboga KRS-i ravis. Kahe rühma vahel puudusid olulised elukvaliteedi erinevused. Tõenditele tuginedes ei saa EPOS2020 juhtgrupp anda soovitusi Filgastrimi kasutamiseks KRS-iga patsientidel.
Kolloidhõbeda ninasprei	Ib (-)	Vaid ühes läbiviidud väga väikeses uuringus ei leitud erinevusi kolloidhõbeda ninasprei ja platsebo vahel. Sellest tõendist lähtudes ei saa EPOS2020 juhtgrupp anda soovitusi kolloidhõbeda ninasprei kasutamise kohta KRS-iga patsientidel.

ATAD = ravi aspiriiniga pärast desensibiliseerimist; CI = usaldusintervall; KRS = krooniline rinosinusiit; KRSsP = nina polüpoosiga krooniline rinosinusiit; KRSwP = nina polüpoosiga krooniline rinosinusiit; DBPCT = topeltpime platseebokontrolliga uuring; LK = Lund Kennedy; MFNS = mometasoonfuroaadi ninasprei; MSS = põhisümptomite skoor; N-ERD = MSPVA-dest tingitud respiratoorse haiguse ägenemine; NPS = nina polüpoosi skoor; QOL = elukvaliteet; RCT = randomiseeritud kontrolliga uuring; SNOT-22 = sinonasaalse tulemi test-22; SMD = standardiseeritud keskmiste erinevus

et bioloogiline ravi on näidustatud bilateraalse polüpoosiga patsientidele, kes on läbinud siinuste kirurgilise operatsiooni või kes ei sobi kirurgiliseks raviks ning kellel esineb kolm järgmist tunnust: 2. tüüpi haiguse tõend (kudede eosinofilia ≥ 10 /HPF või veres eosinofilia ≥ 250 VÖI üld-IgE ≥ 100), vajanud vähemalt kahte kuuri süsteemsete kortikosteroididega või pidevat süsteemset kortikosteroidi kasutamist (≥ 2 kuuri aastas VÖI pikaajaliselt (>3 kuud) väikeses annuses steroide VÖI vastunäidustus süsteemsete steroidide kasutamiseks), oluline elukvaliteedi halvenemine (SNOT-22 ≥ 40), anosmia lõhnatestil ja/või kaasuva astma diagnoos, mille tõtu on vajalik regulaarselt kasutada inhaleeritavat kortikosteroidi (Joonis 1.6.3.).

Bioloogilise ravi ravivastuse kriteeriumid on üle võetud EUFOREA dokumendist (Joonis 1.6.4.), aga EPOS2020 grupp arutas ka seda, kas kordusoperatsioon on näidustatud bioloogilist ravi saavatel patsientidel, et anda neile algselt eelis. Leiti, et praegused andmed on ebapiisavad operatsiooni soovitamiseks bioloogilise ravi ajal enne ravi ebaefektiivsuse tunnustamist ja see teema vajab veel edasisi uuringuid.

1.6.4. Järeldused

EPOS2020 annab täieliku tõenduspõhise süstematiseeritud ülevaate KRS-i kohta, mille alusel on koostatud integreeritud ravikava (Joonised 1.6.1. ja 1.6.2.). KRS-i käsitletuses on pärast EPOS2012 juhendi ilmumist toimunud oluline pööre. Bioloogiliste ravimite kasutamise võimalus 2. tüüpi KRS-i ravis nihutab haiguse ravikäsitlemise paradigmat. Selle praegu väga kuluka ravi täpne roll tuleb veel välja selgitada. (Joonised 1.6.3. ja 1.6.4.). EPOS2020 toob eraldi välja kriteeriumid haiguse kirurgiliseks (kordus)raviks.

1.7. Krooniline rinosinusiit lastel

1.7.1. Epidemioloogia ja soodustavad faktorid

Seda osa on oluliselt laiendatud, et kajastada uusi kirjan-
dusandmeid. Praeguse hinnangu järgi on KRS-i levimus lastel kuni 4%⁽¹⁰⁹⁾. Lastel kroonilisel riniidil ja rinosinusiidil on seos nii passiivse kui ka aktiivse sigarettisuitsetamisega⁽¹¹⁰⁾, aga allergilise riniidi puhul ei ole selget ja kindlat põhjuslikku seost KRS-iga tõendatud⁽¹¹¹⁾. Tõendid viitavad sellele, et adenoidid võivad pigem toimida patogeen-
sete bakterite hoiukohana, aga mitte obstruktsiooni allikana^(112,113), samas kui gastroösofageaalreflukshaiguse (GERD) ja KRS-i seos lastel on vastuoluline⁽¹¹⁴⁾. Ulatuslik uuringuandmebaas viitab olulise perekondliku riski seos-
ele laste KRS-iga⁽¹¹⁵⁾, kuid ühemunarakukaksikute uurin-
gutes ei tekkinud kaugeltki mitte alati polüpoosi mõle-
mal kaksikul, mis näitab, et nina polüpoosi kujunemist mõjutavad geneetiliste tegurite kõrval samaväärselt ka keskkonningimused.

1.7.2. Põletikumehhanism

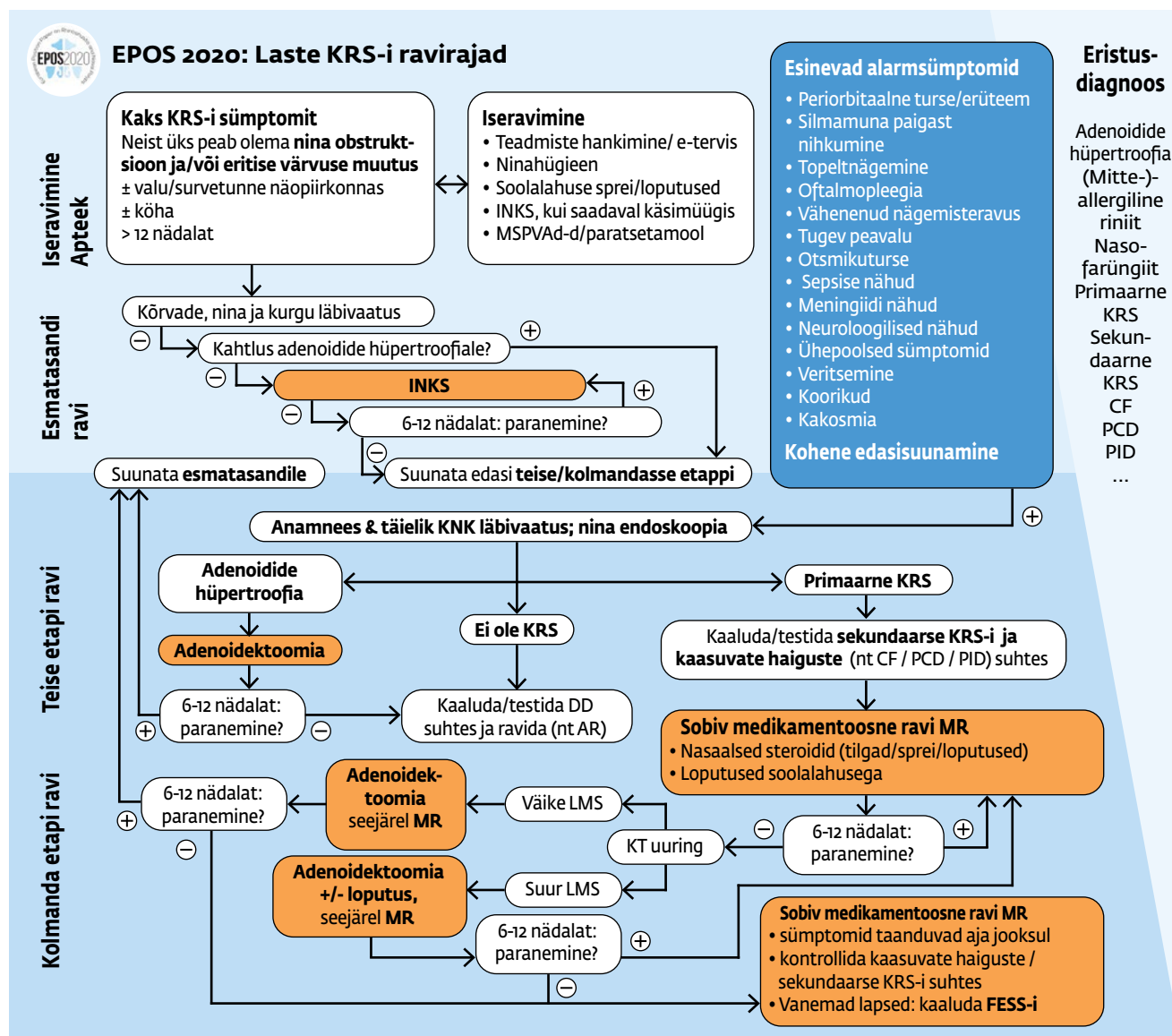
Paljudes uuringutes viidatakse erinevate põletikuliste ai-
nete rollile adaptiivses ja loomulikus immuunsuses, siin-
nuste kudede remodelleerimisel, adenoidide, ninavoolu-
se, lima ja seerumi puhul KRS-iga lastel. Kuigi tõendeid on veel vähe, viitavad need uuringud põletikumehhanis-
mide rollile laste KRS-i kulus. Ehkki paljud markerid on samasugused nagu täiskasvanutel, on andmed väga he-
terogeensed ja ei võimalda veel endotüüpide määramist. KRS-iga laste siinuste kudedes leidub põletikulisi tsüto-
kiine ja neid on rohkem, kui lapsel on ka astma⁽¹¹⁶⁾. Põleti-
kumarkerite rolli kohta KRS-iga laste paranasaalkude-
des ja ninavooluses saadakse järjest rohkem teavet, kuid andmeid on siiski suhteliselt vähe ja need on liiga erine-
vad, seega ei võimalda määrata endotüüpe.

Tabel 1.7.1. Tõendatud toetava ravi soovitused KRS-iga lastele

Raviviis	Tõendustase	GRADE soovitus
Antibiootikumid	Ib (-)	Puuduvad heal tasemel tõendid, mis toetaksid lühi- või pikaajalise antibiootikumikuuri efektiivsust KRS-i ravis lastel.
Nasaalsed kortikosteroidid	V	Puuduvad tõendid intranasaalsete steroidide efektiivsuse kohta KRS-i ravis lastel. Sellele vaatamata soovib EPOS juhtgrupp nende kasutamist põletikuvastase toime ja suurepäraselt tõendatud laste ohutusprofiili tõttu.
Süsteemsed steroidid	Ib (+)	Lastel KRS-i ravimisel on vähenevas annuses süsteemsete steroidide kuuri lisamine antibiootikumidele (mis iseenesest ei ole efektiivsed) tõhusam kui platseebo. Selle raviskeemi kasutamine on soovitatav, kui seda tehakse mõistlikult, võttes arvesse süsteemseid kõrvaltoimeid.
Loputused soolalahustega	Ib (+)	Mõnes kliinilises uuringus on tõendatud soolalahustega loputamise efektiivsus KRS-iga lastel. EPOS juhtgrupp toetab soolalahuste kasutamist, lähtudes ideaalselt dokumenteeritud ohutusest lastele.
Adenoidektomia	IV	Adenoidektomia on efektiivne KRS-i sümptomitega väikestel lastel. EPOS juhtrühm toetab adenoidek- toomiat väikestel lastel, kelle haigus ei ole allunud sobivale medikamentoossele ravile.
FESS	IV	FESS on ohutu ja efektiivne ravi vanematele lastele, kellel on medikamentoossele ravile või varasemale adenoidektoomiale allumatu KRS.

KRS = krooniline rinosinusiit; FESS = siinuste funktsionaalne endoskoopiline kirurgia

Joonis 1.7.1. Laste KRS-i integreeritud ravirajad



MR = sobiv medikamentoonne ravi; CF = tsüstiline fibroos; KRS = krooniline rinosinusiit; KT = kompuutertomograafia; DD = eristusdiagnoos; INKS = intranasaalsed kortikosteroidid; LMS = Lund-Mackay skoor; MSPVA-d = mittesteroidsed põletikuvastased ained; OTC = käsimüügravi; PCD = primaarne tsiliaarne düskineesia; PID = primaarne immuunpuudulikkus.

1.7.3. KRS-i ravi lastel ja integreeritud ravikava

Laste kroonilise rinosinusiidi korral on põhiravi jätkuvalt medikamentoonne (Tabel 1.7.1.). Laste KRS-i raviks soovitatakse nina loputusi soolalahustega. Nasaalsete antibiootikumide lisamist soolalahustega ei soovitata. Praegu ei ole piisavalt andmeid, mis toetaksid KRS-iga laste ravi kas suukaudsete või intravenoossete antibiootikumidega. Samuti puuduvad tõendid, mis toetaksid prolongeeritud makroliidantibiootikumi kuuri kasutamist KRS-iga laste raviks.

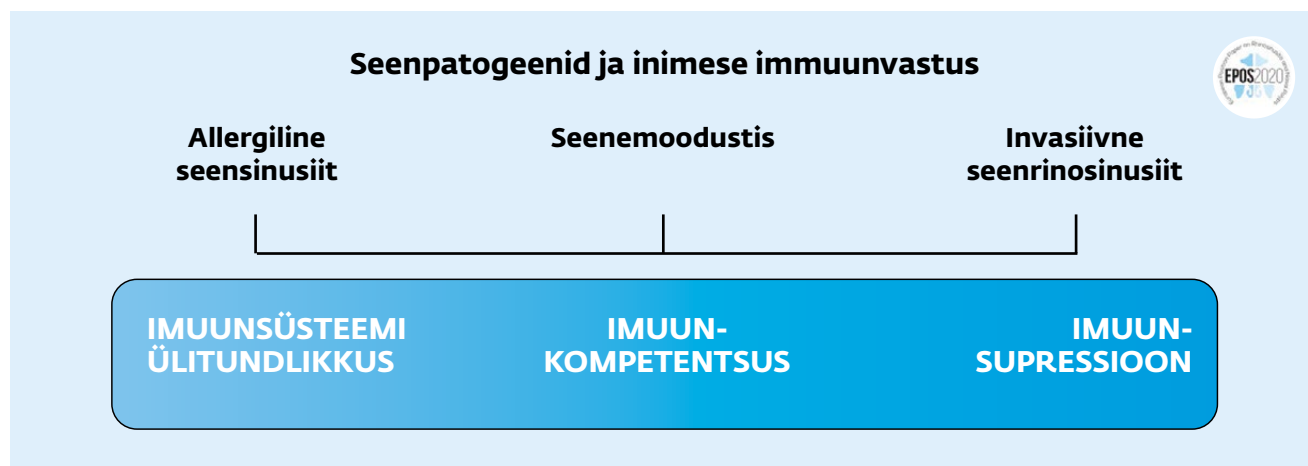
Intranasaalseid steroide soovitatakse KRS-iga laste raviks vaatamata sellele, et heal tasemel teaduslikke tõendeid ei ole. See põhineb ravimi ohutusel laste jaoks ja soodsatel efektiivsusandmetel KRS-iga täiskasvanutel (vt peatükk 6) ja riniidiga lastel⁽¹¹⁷⁾.

Teaduslik tugi praktiliselt puudub teiste lisaraviviiside puhul, nagu antihistamiinikumid (intranasaalsed või suukaudsed), leukotrieni modifikaatorid, dekongestan-

did (intranasaalsed või suukaudsed) või lima veeldajad ja neid raviviise ei soovitata. Erandiks on lisaravide kasutamine juhtudel kus need on näidustatud kaasuva haiguse, nt allergilise riniidi või GERD-i tõttu.

Kirurgilist sekkumist kaalutakse nende KRS-iga patsientide puhul, kellel on ebaõnnestunud sobiv medikamentoonne ravi (ja, harvem, tüsistunud äge rinosinusiit). Tundub, et adenoidektoomia koos/ilma antraalse loputusega on kindlasti lihtsaim ja ohutuim esmane protseduur, mida kaaluda väikestel lastel, kellel on KRS-i sümptomid. Tõendid viitavad sellele, et antraalset loputust tuleb lisaks adenoidektoomiale kaaluda astmaga lastel, kelle haigus on operatsioonieelse KT uuringu järgi raskem. FESS on ohutu ja võimalik, et efektiivne kirurgiline meetod KRS-iga laste raviks ja seda saab kasutada põhiprotseduurina või pärast adenoidektoomia ebaõnnestumist vanematel lastel. Selle kasutamise otsus sõltub haiguse raskusest, lapse vanusest ja kaasuvate haiguste

Joonis 1.8.1. Ülevaade seenpatogeenide ja inimese immuunvastuse vahelistest koostoimetest



olemasolust. Raskete tüsistuste määr pärast pediaatrialist FESS protseduuri oli 0,6% ja kergete tüsistuste määr oli 2%.

Süstemaatilise kirjandusülevaate alusel sündis laste KRS-i integreeritud ravikava (Joonis 1.7.1.). Esmatasandil on eristusdiagnoos laialdane, kõige tavalisem diagnoos väikestel lastel on adenoidide hüpertroofia / adenoidiit. Teises ja kolmandas ravietapis näeb ravikava esimese rea ravina samuti ette loputused soolalahustega ja INKS kasutamise, millele ebaõnnestumise korral järgneb adenoiddektomia koos siinuste loputusega või ilma.

FESS on mõeldud vanematele lastele, kellel on adenoiddektomia ebaõnnestunud (koos siinuste loputusega). Laste KRS võib viidata rasketele haigustele, nagu immuunpuudulikkus, tsüstiline fibroos või primaarne tsiliaarne düskineesia. Arstid peavad olema teadlikud neist haigustest ja tõsistest tüsistustest, mille korral on vajalik kohene edasisuunamine.

1.8. Krooniline rinosinusiit ja kaasuvad haigused

Peatükis 8 käsitletakse kaasuvate haiguse rolli KRS-i kulus. Käsitletakse allergiat, kaasa arvatud keskruumi atoopilist haigust (CCAD, *central compartment atopic disease*); immuunpuudulikkust ja selle osa KRS-i tekkes, KNK spetsialisti ülesandeid enne patsiendi immunoloogi konsultatsioonile edasisuunamist; alumiste hingamisteede haigusi, kaasa arvatud astma, tsüstiline fibroos ja PCD, seeninfektsiooni fooniga rinosinusiiti, vaskuliiti ja granulomatoosseid haigusi ning nende rolli KRS-i kulus.

1.8.1. Allergia roll KRS-i korral

Viimastel aastatel on selgunud, et allergia roll KRS-i korral sõltub KRS-i erinevatest fenotüüpidest/endotüüpidest. Mõned fenotüübid/endotüübid (nt AFRS või CCAD, allergiad) omavad ilmselt tähtsat rolli, samas teiste levimus ei tundu olevat suurem kui üldpopulatsioonis, kuid ka nendes patsiendirühmades võib allergia olla haigust süvendavaks teguriks. Allergiline riniit (AR, *allergic rhinitis*) on väga suure levimusega haigus ning KRS-i ja AR-i

sümptomid on olulisel määral kattuvad. Ei ole alati lihtne hinnata allergeenide suhtes sensibiliseerumise rolli KRS-iga patsientidel, eriti kui tegemist on aastaringse sensibiliseerumisega. Ilmselt on soovitatav allergilise riniidi optimaalne ravi.

1.8.2. Immuunpuudulikkuse roll KRS-i korral

Immuunpuudulikkusega seotud seisunditel on rinoloogi jaoks kliiniline tähtsus, sest mõnedel KRS-iga patsientidel on selleks eelsoodumus nende olemasoleva immuunpuudulikkusega seotud tõttu. Immuunpuudulikkusega seotud seisundid võivad põhjustada KRS-iga patsientide soovitud kehvat ravivastust standardse ravi korral ja mõned patsiendid vajavad immuunpuudulikkuse spetsiifilist ravi, et ka nende KRS-i oleks võimalik optimaalselt ravida.

Päris kindlasti ei ole õigustatud kontrollida immuunfunktsiooni kõigil KRS-iga patsientidel, sest tõenäoliselt saadakse sedasi rohkem valepositiivseid kui tegelikult positiivseid tulemusi. Kuid nende patsientide väljaselgitamiseks, kes vajavad mingis vormis immuunsuuringuid, on soovitatav pöörata tähelepanu standardravile halva ravivastuse saanud patsientidele (eriti kui sümptomid taastekivad kiiresti pärast antibiootikumravi lõpetamist ja KRS-i seotusele alumiste hingamisteede infektsioonidega (pneumoonia, eriti korduv või bronhiektasiatega).

Kui KRS-iga patsiendi puhul on haiguspildi või ravivastuse iseloomuga seoses tekkinud kahtlus võimalikule humoraalsele immuunpuudulikkusele, on põhiuuringuks seerumi immuunglobuliinide taseme määramine.

Normaalse taseme korral, kui siiski püsib tugev kahtlus võimalikule humoraalsele immuunpuudulikkusele, on soovitatav suunata patsient kliinilise immunoloogi konsultatsioonile.

Parimaks lähenemisviisiks antikehapuudulikkushäire diagnoosi kinnitamisel on mõõta seerumis spetsiifiliste antikehade tiitreid (tavaliselt IgG) vastusena vaktsiini antigeenidele. See lähenemine hõlmab patsiendi immuniseerimist valgulist antigeenidega (nt teetanuse toksoid) ja polüsahhariidantigeenidega (nt *pneumo-*

coccus) koos antikehade tasemetega hindamisega enne ja pärast immuniseerimist.

Primaarse immuunpuudulikkusega patsientide ravi hõlmab pikaajalist antibiootikumravi (tihti poole väiksemas annuses), pneumokoki vaktsiinide manustamist ja immuunglobuliini asendusravi.

Sekundaarse immuunpuudulikkuse levimus on tõusuteel seoses selliste immunosuppressantide kasutamisega, nagu rituksimab, kortikosteroidid ja teised ravimid. Otorinolarüngoloogid peavad anamneesi koostades esitama ka otseküsimusi immunosupressiivsete ravimite kohta, mida patsient kasutab.

1.8.3. Alumiste hingamisteede haiguse, kaasa arvatud astma seos KRS-iga

Võttes arvesse epidemioloogilisi ja patofüsioloogilisi seoseid KRS-i ja alumiste hingamisteede haiguste vahel (11, 118), pakub senisest rohkem huvi üldise hingamisteede haiguse kontseptsioon, mis viib üldise hingamisteede haigusega patsientide puhul parema diagnoosimise ja ravikäsitluseni. Alumiste hingamisteede põletik esineb sageli koos KRS-ga – kuni kahel kolmandikul KRS-iga patsientidest on kaasuv astma, KOK või bronhiektasiasid.

On kirjeldatud, et astma korral parandas endoskoopiline siinuste kirurgia mitmeid astma kliinilisi parameetreid ja üldist astmakontrolli, vähendas astmahoogude sagedust ja hospitaliseerimiste arvu, samuti suukaudsete ja inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamist.

1.8.4. Tsüstiline fibroos

Tsüstiline fibroos (CF, *cystic fibrosis*) on eluiga vähendav geneetiline haigus, mille põhjuseks on tsüstilise fibroosi transmembraanse regulaatorvalgu (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) geeni mutatsioon, mis viib kloriidikanalite defektideni ja selle tagajärjel muutub sekreet pea kaks korda viskoossemaks võrreldes tsüstilise fibroosiga inimestega. Läänemaailmas testitakse vastsündinuid spetsiifiliste geenihäirete, kaasa arvatud CF suhtes. Laste puhul võib bilateraalne nina polüpoos olla kliiniline viide CF-le.

Seega on CF-iga patsientide põhiline ravieesmärk ennetada või edasi lükata kroonilisi kopsuinfektsioone. Paranasalsiinustest välja külvatud (loputusvedelikust, vatitikult või limaskestast biopsiast) bakterikultuur on väga sarnane kopsusid koloniseerivaga.

Praegu on CF-i ravi sümptomaatiline, kuna haiguse aluseks oleva geneetilise defekti ravi (põhjuslik tervendav ravi) ei ole veel võimalik. Uued raviviisid, nagu (kombinatsioonid) Ivacaftor, CFTR võimendaja, ja Tezacaftor, selektiivne CFTR korrigeerija, on andnud lubavaid tulemusi CF-iga patsientide rinoloogilise QOL parandamisel.

Mitmetes uuringutes on hinnatud siinuste kirurgia mõju kopsufunktsioonile ja saadud lahknevaid järeldusi. Siinuste kirurgia on soovitatav neile CF-iga patsientidele, kellel ei ole kroonilist kopsuinfektsiooni, või kellel on siiratud kops, eesmärgiga eradikeerida gram-negatiivsed bakterid paranasalsiinustest, seeläbi vältides kopsude koloniseerumist nende patogeenidega. Gram-negatiivsete bakterite varajane tuvastamine siinustes on tähtis bakterite eradikatsiooni seisukohast, et vältida krooni-

list bakteriaalset siinuste infektsiooni. Paiksete antibiootikumide kasutamisega kaasneb sümptomite ja endoskoopilise skoori paranemine ja see on ohutu.

1.8.5. Primaarne tsiliaarne düskineesia

Primaarne tsiliaarne düskineesia (PCD, *primary ciliary dyskinesia*) on harvaesinevate pärilike häirete kogum, mis mõjutab ripsepiteeli liikuvust ja põhiliselt on päritud autosomaalsel retsessiivsel teel. Situs inversus (st Kartageni sündroom) esineb ligikaudu pooltel kõigist PCD juhtudest. Nii meestel kui naistel, kellel on diagnoositud PCD, esineb tavaliselt viljakushäireid, sest reproduktioonifunktsioon on suuresti sõltuv ripsepiteeli funktsioonist. PCD-l on tugev seos KRS-i anamneesiga, näiteks seostub KRSwP-ga 15–30% patsientidest, ja tavaliselt esineb KRS-iga lastel. PCD soodustab sageli ka bakteriaalseid infektsioone, kaasa arvatud *H. influenza*, *S. pneumoniae* ja *P. aeruginosa*. Kindlate kliiniliste ja parakliiniliste kriteeriumite puudumise tõttu PCD diagnoosimiseks on diagnoosi kinnitamine üksnes kliinilise läbivaatuse teel raske. Ripsepiteeli vaatlus elektronmikroskoobis võib anda väärtuslikku teavet ripsepiteeli ultrastruktuuri ja funktsiooni kohta. Kuid tuleb märkida, et ripsepiteel võib näida normaalsena ka patsientidel, kelle sümptomid viitavad tugevasti PCD-le, tänu mutatsioonidele, mis võivad toimuda normaalsetes struktuurides.

Arvukates uuringutes on näidatud, et PCD-ga patsientidel on väljahingatava lämmastikoksiidi (NO), eriti nasaalse NO hulka väike. nNO läviväärtus <77nl/min aitab tuvastada PCD-d tundlikkuse ja spetsiifilisusega vastavalt 98% ja >99%, kui on välistatud CF ja äge respiratoorne viirusinfektsioon.

Pikaajalise makroliidravi puhul on näidatud PCD sümptomatoloogia olulist paranemist tänu antibiootikumi põletikuvastasele ja immunomoduleerivale toimele. Kirurgiline ravi (ESS) võib osutada vajalikuks siis, kui medikamentoosne ravi ebaõnnestub.

1.8.6. Seeninfektsiooni fooniga rinosinusiit

Meid ümbritsevas keskkonnas leidub seeni kõikjal ja soo vi korral saab neid leida pea kõigi inimeste nina limaskestalt, olgu siis siinused terved või haiged. Siiski on mitu siinuste haiguse vormi, mis on seotud seente kui patogeenidega. Neil juhtudel sõltub kliiniline pilt mitte niivõrd etioloogilisest seenpatogeenist, kui patsiendi immuunsus (Joonis 1.8.1).

Rohkelt on arutletud seente rolli üle KRSwP tekkes. Mõned autorid on oletanud, et reaktsioon seentele võib olla aluseks, millel põhineb enamik KRS-i 2. tüübi dominantiga polüpoosiga vorme. Edasised uuringud ei ole seda hüpoteesi toetanud^(119, 120). Seetõttu arutatakse siinpeatükis seeninfektsiooniga seotud KRS-i kolme fenotüüpi, kuid põhitähelepanu all on hoopis AFRS kui unikaalne fenotüüp ja selle ravi, koos KRS-i laiema definitsiooniga.

Seenmoodustis on mitteinvasiivne seeneosiste kogum. Hiljutised uuringud näitavad, et anatoomilised erisused ei mõjuta oluliselt nende moodustumist, maksillaarsinuses on need tihti seotud hambaravi sekkumistega^(121–123). Seenmoodustise korral on sage maksil-

laarsinuse neoosteogenees erinevalt tavapatsientidest ja see ei sõltu bakteriaalsest koinfektsioonist⁽¹²⁴⁾. Isoleeritud maksillaarse või sfenoidaalse siinuse opaaksused on neoplaasia markeriks 18% ja pahaloomulise protsessi markeriks 7-10% patsientidest, kellel esinevad sellised radioloogilised leiud, seega peavad arstid suhtuma ettevaatlikult konservatiivsesse ravitaktikasse ja olema valmis varajaseks kirurgiliseks sekkumiseks⁽¹²⁵⁾. Pärast 2012. aastat on seenmoodustiste käsitluses vähe muutunud, põhiravi on kirurgiline, see tähendab eemaldamist adekvaatse antroostoomi kaudu. Siinusteõone püsivast funktsioonihäirest koos mukostaasiga on teataud koguni 18%-l patsientidest ja seetõttu on mõned autorid soovitanud mediaalset maksilletoomiat mõnede maksillaarsete juhtude puhul⁽¹²⁶⁾. Seeninfektsiooni fooniga invasiivne rinosinusiit (IFRS, *invasive fungal rhinosinusitis*) on peaaegu alati seotud immuunsuse langusega, sealhulgas diabeedi (50%) ja hematoloogilise pahaloomulise protsessiga (40%), mis vastutavad 90% teatatud immunosupressiooni juhtude eest⁽¹²⁷⁾. IFRS defineeritakse mis tahes staadiumis, kui seeneniidistikku leitakse limaskestade kudede sees, mida iseloomustab klassikaline angioinvasioon või muu infiltratiivne muster⁽¹²⁸⁾, mis põhjustab tromboosi, kudede infarkte ja nekroosi. Algselt kirjeldati invasiivse haiguse rasked vorme järgnevalt: granulomatoosne, krooniline ja fulminantne, kuid kõik need esindavad immuunkomprimeeritud patsiendi organismi võimalikku reaktsiooni seentele⁽¹²⁹⁾. Kõige sagedamad põhjuslikud patogeendid on *Zygomycetes* (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*) ja *Aspergillus*'e liigid. Ühepoolne haiguse radioloogiline leid on tüüpiline^(130, 131), kuid vähenenud kontrastusega alad MRI-l on tundlikumad (86%) võrreldes KT-ga (69%) invasiivse seenhaiguse tuvastamisel⁽¹³²⁾. Kasu võib olla seerumi PCR meetodil analüüsist PCR (seerum või täisveri) ja/või galaktomannaanist invasiivse aspergilloosi puhul⁽¹³³⁾.

Ravis on kolm põhiprintsiipi:

1. Alustada süsteemset seenevastast ravi;
2. Patsient peab läbima vähemalt endoskoopilise kirurgilise puhastuse, mille käigus eemaldatakse nekrootiline sinonasaalne kude; võimalik, et seda tuleb korrata;
3. Kui võimalik, tuleb vähendada patsiendi immuunsupressiooni.

Seeninfektsiooni fooniga allergiline rinosinusiit (AFRS) on polüpoosiga kroonilise rinosinusiidi alaliik, millele on iseloomulik eosinofiilse mutsiini ja mitteinvasiivse seeneniidistiku esinemine siinustes ja I tüüpi ülitundlikkus seente suhtes. EPOS2020 juhtgrupp arutas selle üle, kas termin „seeninfektsiooni foonil eosinofiilne rinosinusiit“ võiks olla parem katustermin, kuid üksmeelselt leiti, et põhiterminiks peab jääma „seeninfektsiooni fooniga allergiline rinosinusiit“, mis on laialdaselt kasutusel, mõistes, et mitte kõigil juhtudel ei ole tõendatud allergiline reaktsioon seente suhtes. AFRS moodustab ligikaudu 5-10% KRS-i juhtudest⁽¹³⁴⁾.

Idealis peab haigus vastama kõigile viiele põhikriteeriumile algsetest Bent-Kuhni diagnostilistest kriteeriumitest, millest kolm esinevad enamiku KRSwP juhtude korral. Need põhikriteeriumid on järgmised⁽¹³⁵⁾:

1. Nina polüpoos;
2. Seenpatogeeni leid preparaadi värvimisel;
3. Eosinofiilne lima, puudub seeninvasioon siinuste kudedesse;
4. I tüüpi ülitundlikkus seente suhtes ja;
5. Iseloomulikud radioloogilised leiud pehmete kudede tiheduse erinevustega KT uuringul ja ühepoolne või anatoomiliselt varjatud siinuste haaratus.

Vähemtähtsad kriteeriumid on luerosioon, Charcot-Leydeni kristallid, ühepoolne haigus, perifeerne eosinofiilia, seenekultuuri väljakasv ja immuunpuudulikkuse või diabeedi puudumine⁽¹³⁶⁾. KT näitab tihedaid hüperdensiivseid alasid siinustes koos luulise seina ekspansiooni ja erosiooniga, samas kui MRI-l tekivad tühikud nii T1 kui ka T2 järjestustes⁽¹³⁷⁾.

Põhiline ravi on jätkuvalt kirurgiline, sest medikamentoosne ravi üksi on ebaefektiivne, kuid kasu võib olla nii operatsioonieelsest kui ka -järgsest suukaudsete steroidide kasutamisest⁽¹³⁸⁾. Nebuliseeritud paiksed kortikosteroidid vähendavad haiguse kordumist⁽¹³⁹⁾ ja allergen-immunoteraapia on samuti olnud abiks atoopiliste isikute ravis, kuid uuringud on olnud retrospektiivsed ja nõrga tasemega. On mõningaid tõendeid, et suukaudne seenevastane ravi võib vähendada retsidiivide teket, aga ei paranda sümptomeid.

Seeninfektsiooni fooniga rinosinusiit on üheks KRS-i tähtsaks fenotüübiks, millel on nii invasiivne kui ka mitte-invasiivne vorm. Arstid peavad selle diagnoosi otsimisel olema tähelepanelikud, eriti kui esineb immuunsuse langus. Põhiraviks jääb kirurgiline ravi, kuid seda saab kombineerida medikamentoosse raviga invasiivsete ja allergiliste vormide korral. Vt Joonis 1.6.2., kus on integreeritud ravikava AFRS käsitluseks, ehkki juhtgrupp mõistab seda, et diagnoosi liigitamine esmaseks või sekundaarseks võib olla raske.

1.8.7. Vaskuliit

ANCA-ga seotud vaskuliit hõlmab GPA, EGPA ja mikroskoopilist polüangiiti (MPA) ja haarab sageli ülemisi hingamisteid, eriti sinonasaalset piirkonda, kus seda võidakse ekslikult pidada palju sagedamini esinevaks kroonilise rinosinusiidi vormideks.

Klassikaliselt haarab GPA nina, kopsusid ja neerusid, aga võib esineda igas organsüsteemis ja haigusel on dokumenteeritud ka piiratud vorme. Kahel kolmandikul patsientidest olid algul KNK sümptomid, millest enamik olid rinoloogilised.

Haiguse jooksul esineb enamikul GPA patsientidest nasaaalseid sümptomeid: koorikute teke (75%), eritis (70%), ninakinnisus (65%), veritsus (59%), lõhnatundlikkuse vähenemine (52%) ja näopiirkonna valu (33%)^(140, 141). Vaskuliidi diagnoosimisel on põhimeetodiks saanud ANCA testid.

c-ANCA testi ja proteinaas-3 (PR3) positiivne tulemus kinnitavad GPA kliinilist diagnoosi kuni 95%-l aktiivse süsteemse haigusega patsientidest. ANCA testi tuleb kaaluda iga patsiendi puhul, kellel esinevad kahtlased kliinilised sümptomid, eriti ninakoarikute teke ja veritsused, eriti kui nende enesetunne on düsproportsionaalselt halb⁽¹⁴²⁾.

Kokaiini kuritarvitamine nina kaudu sissetõmbamise teel võib anda GPA-ga sarnase sinonasaalsete sümptomite pildi ja c-ANCA ja PR-3 positiivsed tulemused, mis muudab nende seisundite eristamise raskeks⁽¹⁴³⁾. Ilma ravita on süsteemse GPA keskmine elulemus viis kuud. Moodne immunosupressiivne ravi, mis järgib kombineeritud remissiooni, induktsiooni ja säilitusravi strateegiat, on keskmist elulemust pikendanud märkimisväärselt, 21,7 aastani alates diagnoosimisest; siin on olnud abiks parem teadlikkus ja varasem diagnoosimine. Koorikute regulaarseks väljapuhastamiseks on tavaliselt soovitatav kasutada samaaegselt ninaloputusi, paikseid intranasaalseid kortikosteroide spreisid või kreeme (nt triamtsinoloon) ja/või nasaalset lubrikanti (nt 25% glükoosi ja glütseriini tilgad, meesalv või vee baasil geel). *Staphylococcus aureus*-e võimalik etioloogiline roll on viinud suukaudse kotrimoksasooli (trimetoprim-sulfamoksasool) ja paiksete stafülokokivastase toimega ninakreemide pikaajalise kasutamiseni. Taastaval kirurgial on väga piiratud osa ja selle tulemused on kehvad, põhjustades armistumisi ja liiteid ning see peaks jääma viimaseks võimaluseks. Eosinofiilne granulomatoos polüangiidiiga (EGPA) (varasem Churg-Straussi sündroom) on harvaesinev vaskuliidi vorm, millele on iseloomulik täiskasvanueas alanud astma, raskekujuline riniit, nina polüpoos ja teised süsteemsed ilmingud, mida põhjustavad rohked eosinofiilsed granulomatoossed infiltratsioonid kudedes⁽¹⁴⁴⁾. EGPA peale tuleb mõelda iga patsiendi puhul, kellel on raskekujuline nina polüpoos, mis ei allu tavapärasele ravile. Aktiivsele EGPA-le on iseloomulik oluline perifeerne eosinofiilia (tavaliselt >1500 rakku/ul või >10%) ja hulk patsiente on osutunud ANCA-positiivseteks. Enamikul patsientidest saavutatakse kontroll haiguse üle immunosupressiivse raviga, tavaliselt suukaudse prednisolooni +/- tsütotoksiliste ravimitega, nt tsüklofosfamiidi pulssravi, azatiopriin, mükofenolaatmofetiil ja metotreksaat, sõltuvalt haiguse raskusest avaldumisel. Sarkoidoos on teadmata etioloogiaga krooniline multi-süsteemne põletikuline haigus, millele on iseloomulik mittenekroosete granuloomide teke. Sarkoidoosi täpse diagnoosi määramiseks ei ole ühtegi muud testi kui positiivse biopsia tulemus. Analüüsides võib täheldada vere ja uriini kaltsiumisisalduse suurenemist, alkaalse fosfataasi tõusu, angiotensiini konverteeriva ensüümi sisalduse suurenemist seerumis (SACE), kuid neist ühelgi ei ole diagnostilist tähendust (tundlikkus 60%; spetsiifilisus 70%). Süsteemsed steroidid on põhiline sarkoidoosi raviviis, kuid kasutatud on ka hüdroksüklorokviini, steroide säästvaid tsütotoksilisi aineid, nagu metotreksaat, ja TNF-alfa antagonistide, nagu infliksimab.

1.9. Patsiendiosalus, prognoosimine, täppisravimid ja seisukohtade rakendamine

1.9.1. Patsiendiosalus KRS-i korral

Patsiendiosalus rinosiinusiidi korral tähendab patsiendi individuaalset osalemist raviplaani koostamisel ja/või arutamisel või osalemist järeljälgimisel pärast medika-

mentoosset või kirurgilist ravi⁽¹⁴⁵⁾. Patsiendiosaluse mõju kohta KRS-i ravi tulemustele on tehtud vähe uuringuid.

Patsiendiosalust tunnustatakse põhikomponendina kliinilise praktilise juhendi koostamisel, sellel on suur mõju juhendi rakendatavusele⁽¹⁴⁶⁾. Patsiendiosaluse aspekte on esmakordselt avatud EPOS2020 juhendis seetõttu, et edasise ravi kujundamisel on patsiendi kaasamine hädavajalik. Patsiente kaasati aktiivselt ka EPOS2020 juhendi koostamisel. Hiljuti on teatud Euroopa piirkondades toimunud mobiilsed tervisekampaaniad patsientide harimiseks KRS-i olemuse, õige ravimite kasutamise ja ravivõimaluste kohtades, mis olid edukad⁽¹⁴⁷⁾. Kuigi need võimaldavad proaktiivsemat patsientide järelkontrolli koos sümptomite kaugjälgimisega arstide poolt^(147, 148), siis e-tervise mõju KRS-i tulemustele vajab siiani defineerimist ja tõestamist.

Üksikpatsiendi puhul on jagatud otsustamine üheks neljast põhiprintsiibist täppisravimi põhimõtte rakendamisel⁽¹⁴⁹⁾. Ravisooostumuse parandamiseks on tähtis selgitada nii käimasolevat ravi kui ka säilitusravi, mille eesmärgiks on kontrollida sümptomeid ja vähendada vajadust korduvate sekkumiste järele. Teave ravimiohtuse kohta ja kasutusjuhendid peavad olema saadaval kõigis vajalikes keeltes. Kui arst tõenäoliselt mõistab siinuste haiguste kroonilist iseloomu paljude patsientide puhul ja vajadust ravi jätkamiseks, siis on elementaarne, et ta jagab seda teadmist ka oma patsientidega. Ravi eesmärgiks on saavutada piisav kontroll sümptomite üle koos nii väikese sekkumisvajadusega kui võimalik; suures osas tähendab see pidevat intranasaalsete ravimite kasutamist ja mõnedel juhtudel korduvate süsteemsete ravide või kirurgiliste sekkumiste vajadust. Mõnedel patsientidel ei saavutata piisavat kontrolli haiguse üle sõltumata sellest, et nad saavad optimaalset kaasaegset tõenduspõhist ravi. Tervenemine, mille korral sümptomid puuduvad ka siis, kui ravimeid ei kasutata, on KRS-i puhul ebatavaline. Erandiks on siin lokaliseerunud siinuste haigus, millel oli ravitav põhjus, näiteks odonto-geenne allikas.

1.9.2. Esmane, teisene ja kolmandane haiguse ennetamine KRS-i puhul

Ennetustegevust võib jagada esmaseks, teiseseks ja kolmandaseks⁽¹⁵⁰⁾. Esmane ennetus püüab vähendada haiguse esinemissagedust, vähendades kokkupuudet riskitegurite või vallandajatega. KRS on heterogeenne haigus, mil haigust põhjustavad koosmõjus põletik, mukotsiliaarse funktsiooni häired ja mikroobse koosluse muutused. Etioloogia on tõenäoliselt multifaktoriaalne ja erinevates alarühmades on võimalused spetsiifiliste põhjuste ennetamiseks tõenäoliselt mitmesugused. Töö- ja elukeskkonna tegurid, eriti kokkupuude tubaka-suitsuga, omavad järjest suurenevat tähtsust esimeses ennetuses ja samuti tuleb hoolikalt jälgida globaalse kliimasoojenemise mõjusid. Arvesse tuleb võtta kaasuvaid haigusi, nagu allergiad, astma ja GERD. Suuremat tähtsust hakkavad ilmselt omama geneetilised ja mikrobioloogilised tegurid. Teiseses ennetuses on kesksel kohal varajane diagnoosimine ja optimaalse ravi valik. Medikamentoosse ravi optimeerimine ja kirurgilise ravi

ajastuse ja ulatuse läbikaalumine parandavad tulemusi. Kolmandane ennetus tähendab käimasoleva ravi, ravitehnika ja ravisoostumuse hoolikat ülevaatamist. Digitaalse tervishoiu ja patsiendirakenduste areng julgustab patsientide iseravimist ja parandab ravisoostumust. Väikeses arvus uuringutes suurte andmebaasidega näidati, et endoskoopiline siinuste kirurgia vähendab KRS-i puhul aasta jooksul diagnoositud uute astmajuhtude arvu. Patsientide seas, kes jõuavad kirurgilisele ravile hiljem, võib astma esinemissagedus kujuneda suuremaks kui kirurgilise operatsiooni varasemal ajahetkel läbinutel.

Lõpetuseks, tähtis on ka korduva haiguse ennetamine. Intranasaalsete kortikosteroidide jätkuv kasutamine pärast operatsiooni on parandanud postoperatiivseid endoskoopilisi skoori kõigil KRS-iga patsientidel ja vähendanud haiguse kordumise riski KRSwP patsientidel. Ühes uuringus täheldati, et 12 kuud pärast kirurgilist operatsiooni oli postoperatiivse ravi soovitudest kinni pidamine langenud vaid 42%-ni vaatamata regulaarsele telefonikontaktile patsientidega; tulevikus on tõenäoliselt tähtsal kohal strateegiad selle parandamiseks, näiteks digitaalse tehnoloogia rakendamise kaudu. Võib vaid ette kujutada, kuidas parandaksid ravisoostumust teised postoperatiivsed ravimvormid, nt toimeainet vastastavast stendid, mis võivad probleemi lahendada. Väikeses arvus uuringutes on leitud, et pidev kokkupuude ärritajatega töökohal võib suurendada haiguse kordumise riski. Retsidiivide riski vähendamiseks tuleb võimalikult kõiki KRS-i etioloogilisi tegureid käsitleda iga patsiendi puhul individuaalselt. Vastupidiselt arvukatele uuringutele HRQOL muutuste hindamiseks pärast ravi on vähestes uuringutes hinnatud patsiendi rahulolu ravi tulemusega ja seda üksnes pärast kirurgilist ravi. Ehkki andmeid on vähe, siis tundub, et ravieelne konsultatsioon tagab patsiendi realistlikud ootused ravitulemuste osas. See on tähtis, et ennetada patsiendi pettumist. See puudutab nii üldist paranemist kui ka nende sümptomite paranemist, mis patsiendi jaoks on kõige olulisemad, samuti nasaalsete sümptomite tulemuste optimeerimist.

1.9.3. Prognoos

Puuduvad uuringud ravimata KRS-i loomuliku kulu hindamiseks, kuid mõningaid tõendeid leidub kirurgilise ravi hilinemisega seotud kahjuliku mõju kohta⁽¹⁵¹⁾. Jättes kõrvale eetilised kaalutlused, on selgelt olemas kiire vajadus lisauuringute järele sellel teemal. Samuti on väga vähestes uuringutes prognoositud medikamentoosse ravi tulemit. Prognoosides siinuste kirurgia tulemusi on arvukates uuringutes näidatud, et parim mõõdik tulemi prognoosimiseks on operatsioonieelne sümptomite skoor, näiteks SNOT-22^(152, 153). Esmase operatsiooni tulemused on paremad kui kordusoperatsioonil. Kui põhisümptomiks on lõhnatundlikkuse kadu, siis olfaktorise funktsiooni reageerimine suukaudsete kortikosteroidide (OCS) ravile prognoosib kirurgilise ravi tulemust. Korduva haiguse prognoosimisel lähtutakse paljudest teguritest, kaasa arvatud vanus, sugu, rahvus, kaasuvad haigused ja haiguse kestus. Väikesed lisakulutused või-

maldavad määrata eosinofiilide taset nii veres kui kudedes. Seda saab kasutada haiguse kordumise riski ja operatsioonijärgse sihttravi vajaduse prognoosimisel.

1.9.4. Täppisravimid

Tsiteerides president Obama väljaütlemist täppisravimite algatusega seoses aastast 2015, siis tuleb „manustada õiget ravimit õigeaegselt, alati õigele isikule“. Täppisravimi põhimõtet saab rakendada olemasolevas täiskasvanute KRS-i ravi algoritmis⁽¹⁴⁹⁾. Diagnoosimisega samaaegselt saab prognoosida alustatava ravi edukust ja kaasata patsienti raviplaaniga seotud otsuste tegemisse. Täppisravim võimaldab reaalajas toetada kliinilise otsuse langetamist ravikohas, mis on kooskõlas ravikvaliteedi kriteeriumitega ja võimaldab ravida ja jälgida patsiente täpsemini ja efektiivsemalt, et paremini vastata nende individuaalsetele ootustele.

See koondab paljude omavahel seotud erialade arstid, teadlased ja eelkõige patsiendid koostöös pingutama selle nimel, et pakkuda kõige tulemuslikumat ja tõhusamat ravi.

1.9.5. Seisukohtade rakendamine

Kliiniliste tavade ja rahvatervise parandamiseks on hädavajalik rakendada kvaliteetseid ravijuhendeid ja seisukohtasid. Püüdsime anda EPOS2020-le praktilise ülesehituse, koostades selge ja arusaadava kommenteeritud kokkuvõtte, mille üksikasjalikud peatükid sisaldavad kogu aluseks olevat tõendusmaterjali. Loodame, et kommenteeritud kokkuvõtte tõlgitakse igasse vajalikku keelde. Veelgi enam, me pöördusime paljude maailma juhtivate pädevate isikute poole palvega dokument läbi vaadata ja kommenteerida ning lisasime nende soovitusi lõplikule tekstile. Mõistame hästi, et kõigis tervishoiusüsteemides ja kõigis sotsiaalsetes oludes ei ole võimalik järgida kõiki EPOS2020 soovitusi; lähitulevikus on kavas koostada EPOS2020-st eraldiseisev täielik rakendusplaan.

1.10. Rinosinusiit apteekri seisukohast

Peatükk 10 näitab rinosinusiiti apteekri seisukohast ja pakub apteekritele erisoovitusi, kuidas eristada ja ravida ÄRS-i mitmesuguseid vorme (tavaline nohu, viirusejärgne rinosinusiit ja äge bakteriaalne rinosinusiit) ja KRS-i vastandina allergilisele riniidile. Eriliselt on rõhutatud antibiootikumiravi vältimist rinosinusiidi ravis ja apteekri ülesannet nõustada patsienti ninaspreisid õigesti kasutama.

1.11. Uurimistöö prioriteetid rinosinusiidi korral

Peatükk 11 on antud ülevaade uurimistöö prioriteetidest. Rinosinusiidi paljude aspektide puhul on tõendid siiani kehva kvaliteediga ja enamik EPOS 2020 alapeatükke lõppesid algselt tõdemusega „Kvaliteetsete tõendite saamiseks on vajalikud täiendavad uuringud“. Seega otsustasime enamiku neist väidetest välja jätta ja koondada kõige pakilisemad küsimused sellesse viimasesse peatükki.

1.12 EPOS2020 koostamisel kasutatud metoodika

Peatükis 12 on käsitletud EPOS2020 koostamisel kasutatud metoodikat. Siin on kirjeldatud strateegiat, mida kasutati EPOS2020 koostamisel ja mis oli avaldatud enne töö alustamist⁽¹⁵⁵⁾. Koostasime täieliku süstemaatilise kir-

jandusülevaate ja kasutasime soovitude loomisel GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) metoodikat. Rohkete praktiliste kliiniliste küsimuste puhul, kui tõendustase puudus või oli väga madal, viisime läbi Delphi uuringu.

Viited

- Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007;1:136.
- Fokkens W, Lund V, Bachert C, *et al.* European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* 2005;1:87.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, *et al.* European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
- Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, *et al.* Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23.
- Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, *et al.* Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81.
- Obaseki D, Potts J, Joos G, *et al.* The relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults. *Allergy* 2014;69:1205-14.
- Sundaresan AS, Hirsch AG, Storm M, *et al.* Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:996-1003.
- Piatt Jr. JH. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:567-74.
- Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ open* 2018;8:e018788.
- Wei B, Liu F, Zhang J, *et al.* Multivariate analysis of inflammatory endotypes in recurrent nasal polyposis in a Chinese population. *Rhinology* 2018;56:216-26.
- Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, *et al.* Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1449-56.e4.
- Jarvis D, Newson R, Lotvall J, *et al.* Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-8.
- Hakansson K, Thomsen SF, Konge L, Mortensen J, Backer V, von Buchwald C. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28:383-7.
- Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy* 2018;73:993-1002.
- van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, *et al.* Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-90.
- Snidvongs K, Heller GZ, Sacks R, Harvey RJ. Validity of European position paper on rhinosinusitis disease control assessment and modifications in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150:479-86.
- Calus L, Van Bruene N, Bosteels C, *et al.* Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:30.
- Stjärne P, Odeback P, Stållberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Primary Care Resp J.* 2012;21:174-9.
- Remenschneider AK, Scargis G, Meier JC, *et al.* EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2015;125:1056-61.
- Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113:104-9.
- Teul I, Zbislowski W, Baran S, Czerwinski F, Lorkowski J. Quality of life of patients with diseases of sinuses. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58 Suppl 5:691-7.
- Garbutt J, Spitznagel E, Piccirillo J. Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with clinically diagnosed acute rhinosinusitis. *Arch Otolaryng Head Neck Surg* 2011;137:792-7.
- Hopkins C, Browne JP, Slack R, *et al.* The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clinical Otolaryngol.* 2006;31:390-8.
- Teul I, Baran S, Zbislowski W. Upper respiratory tract diseases in self-evaluation of health status of Polish students based on the SF-36 questionnaire. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 6:697-707.
- Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope* 2013;123:57-63.
- Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. *Clin Otolaryngol* 2012;37:276-82.
- Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143:147-51.
- Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis: The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23:392-5.
- Wahid NW, Smith R, Clark A, Salam M, Philpott C. The Socioeconomic Cost of Chronic Rhinosinusitis Study. *Rhinology* 2020;in press.
- Louijssen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of Dutch adult patients with Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2020;in press.
- Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *Annals Otol, Rhinol Laryngol* 2009;118:185-9.
- Gross Mark; Burgess LP, Rick; Sheridan. Endoscopic Sinus Surgery Complications in Residency. *Laryngoscope* 1997;107:1080-5.
- Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118:344-9.
- Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144:440-5.
- Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. *Vital Health Stat.* 10 2002;1:109.
- Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. 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.* 2003;45:5-14.
- Rudmik L. Economics of Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Reports* 2017;17:20.
- Hoffmann R, Wagemakers A, van Druenen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PloS one* 2018;13:e0192330.
- Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics* 2007;119:e1408-12.
- Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, *et al.* Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:31-32.
- Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, Hersh AL. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. *Pediatrics.* 2011;127:28-34.
- Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, *et al.* Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152:S1-S39.
- Leung R, Almassian S, Kern R, Conley D, Tan B, Chandra R. Patient level decision making in recurrent acute rhinosinusitis: a cost-benefit threshold for surgery. *Laryngoscope.* 2013;123:11-6.
- Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2010;120:631-4.
- Jain R, Stow N, Douglas R. Comparison of anatomical abnormalities in patients with limited and diffuse chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:493-6.
- Loftus PA, Lin J, Tabaei A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6:328-33.
- Costa ML, Psaltis AJ, Nayak JV, Hwang PH. Medical therapy vs surgery for recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:667-73.
- De Sario M, Katsouyanni K, Michelozzi P.

- Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. *Eur Resp Journal*. 2013; 826-43.
49. Kuiper JR, Hirsch AG, Banteen-Roche K, *et al*. Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. *Allergy*. 2018;73:1244-53.
 50. Eyigor H, Basak S. [Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2005;15:49-55.
 51. Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17:232-8.
 52. Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology*. 2011;49:11-6.
 53. Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, *et al*. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56:241-4.
 54. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, *et al*. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology*. 2012;50:129-38.
 55. Shi JB, Fu QL, Zhang H, *et al*. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy*. 2015;70:533-9.
 56. Dietz de Loos D, Lourijens ES, Wildeman MAM, *et al*. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1207-14.
 57. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, *et al*. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis - a GA(2) LEN study. *Allergy*. 2011;66:556-61.
 58. Hirsch AG, Nordberg C, Banteen-Roche K, *et al*. Radiologic sinus inflammation and symptoms of chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2019; 10.1111/all.14106.
 59. Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, *et al*. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. *Laryngoscope*. 2018;128:2015-21.
 60. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, *et al*. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respiratory research* 2018;19:129.
 61. De Schryver E, Derycke L, Campo P, *et al*. Alcohol hyper-responsiveness in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 2016; 10.1111/cea.12836.
 62. Endam LM, Filali-Mouhim A, Boisvert P, Boulet L-P, Bosse Y, Desrosiers M. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. *Int forum All Rhinol*. 2014;4:200-6.
 63. Purnell PR, Addicks BL, Zalzal HG, *et al*. Single Nucleotide Polymorphisms in Chemosensory Pathway Genes GNB3, TAS2R19, and TAS2R38 Are Associated with Chronic Rhinosinusitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180:72-8.
 64. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, *et al*. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol In Practice*. 2019; 10.1016/j.jaip.2019.05.009.
 65. Brook CD, Kuperstock JE, Rubin SJ, Ryan MW, Platt MP. The association of allergic sensitization with radiographic sinus opacification. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:12-5.
 66. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, *et al*. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Supplement* 2017;54:1-30.
 67. Stogbauer J, Wirkner K, Engel C, *et al*. Prevalence and risk factors of smell dysfunction - a comparison between five German population-based studies. *Rhinology*. 2019; 10.4193/Rhin19.181.
 68. Landis BN, Hummel T. New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. *Am J Med*. 2006;119:91-2.
 69. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *J Neurosci*. 2010;30:2324-9.
 70. Pfaar O, Landis BN, Frasnelli J, Huttenbrink KB, Hummel T. Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions. *Chem Senses*. 2006;31:27-31.
 71. Jones NS. Sinogenic facial pain: Diagnosis and management. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005;38:1311-25.
 72. Kirsch CFE, Bykowski J, Aulino JM, *et al*. ACR Appropriateness Criteria((R)) Sinonasal Disease. *J Am Coll Radiol* 2017;14:5550-9.
 73. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope* 2002;112:224-9.
 74. Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *American J of Rhinology* 2005;19:175-9.
 75. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryng - Head & Neck Surg*. 1997;117:S35-40.
 76. Bayonne E, Kania R, Tran P, Huy B, Herman P. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management*. *Rhinology*. 2009;47:59-65.
 77. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31:183-4.
 78. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, *et al*. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
 79. Amine M, Lininger L, Fargo KN, Welch KC. Outcomes of endoscopy and computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:73-9.
 80. Daramola OO, Lidder AK, Ramli R, *et al*. Patient knowledge and perception of computed tomography scan in the management of chronic rhinosinusitis symptoms. *Laryngoscope*. 2015;125:791-5.
 81. Leung RM, Chandra RK, Kern RC, Conley DB, Tan BK. Primary care and upfront computed tomography scanning in the diagnosis of chronic rhinosinusitis: A cost-based decision analysis. *Laryngoscope*. 2014;124:12-8.
 82. Bulla S, Blanke P, Hassepass F, *et al*. Reducing the radiation dose for low-dose CT of the paranasal sinuses using iterative reconstruction: Feasibility and image quality. *Eur J of Radiology*. 2012;81:2246-50.
 83. Sodickson A. CT radiation risks coming into clearer focus. *BMJ*. 2013;346:f3102-f.
 84. Fraczek M, Guzinski M, Morawska-Kochman M, Krecicki T. 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*. 2017;274:787-93.
 85. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, *et al*. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J of Allergy and Clin. Imm*. 2011;128:988-9.
 86. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:318-24.
 87. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, *et al*. Chronic Rhinosinusitis Outcome Measures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56:22-32.
 88. Kim DH, Seo Y, Kim KM, Lee S, Hwang SH. Usefulness of Nasal Endoscopy for Diagnosing Patients With Chronic Rhinosinusitis: A Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2019; 10.1177/1945892419892157.
 89. Flores Kim J, McCleary N, Nwaru BI, Stoddart A, Sheikh A. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: A systematic review. *Allergy*. 2018;73:1609-21.
 90. Eiringshaus K, Renz H, Matricardi P, Skevaki C. Component-Resolved Diagnosis in Allergic Rhinitis and Asthma. *J Appl Lab Med* 2019;3:883-98.
 91. Lotsch J, Hummel T. A data science-based analysis of seasonal patterns in outpatient presentations due to olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2019; 10.4193/Rhin19.099.
 92. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, *et al*. European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology*. 2019;57:1-41.
 93. Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*. 2000;110:1071-7.
 94. Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:1005-10.
 95. Hsieh JW, Keller A, Wong M, Jiang R-S, Vossall LB. SMELL-S and SMELL-R: Olfactory tests not influenced by odor-specific insensitivity or prior olfactory experience. *Proc of the Nat Academy of Sciences*. 2017;114:11275-84.
 96. Leite SHP, Jain R, Douglas RG. The clinical implications of computerised fluid dynamic modelling in rhinology. *Rhinology*. 2019;57:2-9.
 97. Wong E, Inthavong K, Singh N. Comment on the European position paper on diagnostic tools in rhinology - computational fluid dynamics. *Rhinology*. 2019; 10.4193/Rhin19.269.
 98. Rimmer J. Reply to the letter by Wong *et al*. *Rhinology*. 2019; 10.4193/Rhin19.296.1.
 99. Snidvongs K, Lam M, Sacks R, *et al*. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. *Int Forum All Rhinol*. 2012;2:376-85.
 100. Jiang N, Kern RC, Altman KW. Histopathological evaluation of chronic rhinosinusitis: a critical review. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:396-402.
 101. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, *et al*. EUFOREA consensus on biologics for KRSwP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74:2312-9.
 102. Hoggard M, Zoing M, Biswas K, Taylor MW, Douglas RG. The sinonasal mycobiota in chronic rhinosinusitis and control patients. *Rhinology*. 2019;57:190-9.
 103. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, *et al*. 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*. 2019;394:1638-50.
 104. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, *et al*. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1024-31.e14.
 105. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, *et al*. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of

- uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6:557-67.
106. Beswick DM, Mace JC, Rudmik L, Soler ZM, DeConde AS, Smith TL. Productivity changes following medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis by symptom domain. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8:1395-405.
 107. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, *et al.* Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD) - a EAACI position paper. *Allergy.* 2018; 10.1111/all.13599.
 108. Oakley GM, Christensen JM, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis. *Rhinology.* 2018;56:111-7.
 109. Sidell D, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Obesity and the risk of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and acute otitis media in school-age children. *Laryngoscope.* 2013;123:2360-3.
 110. Reh DD, Higgins TS, Smith TL. Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: A review of the literature. *Int. Forum of Allergy and Rhinol.* 2012; 362-9.
 111. Georgalas C, Vlastos I, Picavet V, van Drunen C, Garas G, Prokopakis E. Is chronic rhinosinusitis related to allergic rhinitis in adults and children? Applying epidemiological guidelines for causation. *Allergy.* 2014;69:828-33.
 112. Neff L, Adil EA. What is the role of the adenoid in pediatric chronic rhinosinusitis? *Laryngoscope.* 2015;125:1282-3.
 113. Belcher R, Virgin F. The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Med Sci. (Basel)* 2019;7.
 114. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, *et al.* Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2014;151:542-53.
 115. Orb Q, Curtin K, Oakley GM, *et al.* Familial risk of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2016;126:739-45.
 116. Skoner DP, Anfuso A, Ramadan H, *et al.* Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma. *Am J of Resp and Crit Care Med.* 2015;191.
 117. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, *et al.* Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics.* 2000;105:E22.
 118. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, *et al.* Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8:527-34.
 119. Orlandi RR, Marple BF. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:531-7, viii.
 120. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, *et al.* EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012;50:1-12.
 121. Oshima H, Nomura K, Sugawara M, Arakawa K, Oshima T, Katori Y. Septal deviation is associated with maxillary sinus fungus ball in male patients. *Tohoku J Exp Med.* 2014;232:201-6.
 122. Yoon YH, Xu J, Park SK, Heo JH, Kim YM, Rha KS. A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996-2015). *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7:1070-5.
 123. Park GY, Kim HY, Min JY, Dhong HJ, Chung SK. Endodontic treatment: a significant risk factor for the development of maxillary fungal ball. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2010;3:136-40.
 124. Jun YJ, Shin JM, Lee JY, Baek BJ. Bony Changes in a Unilateral Maxillary Sinus Fungal Ball. *J Craniofac Surg.* 2018;29:e44-e7.
 125. Knisely A, Holmes T, Barham H, Sacks R, Harvey R. Isolated sphenoid sinus opacification: A systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2017;38:237-43.
 126. Nomura K, Asaka D, Nakayama T, *et al.* Sinus fungus ball in the Japanese population: clinical and imaging characteristics of 104 cases. *Int J Otolaryngol.* 2013;2013:731640.
 127. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope.* 2013;123:1112-8.
 128. Trief D, Gray ST, Jakobić FA, *et al.* Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and Aspergillus. *Br J Ophthalmol* 2016;100:184-8.
 129. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Arch. of Otolaryngol. -- Head Neck Surg.* 1997;123:1181-8.
 130. Wandell GM, Miller C, Rathor A, *et al.* A multi-institutional review of outcomes in biopsy-proven acute invasive fungal sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8:1459-68.
 131. Payne SJ, Mitzner R, Kunchala S, Roland L, McGinn JD. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A 15-Year Experience with 41 Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154:759-64.
 132. Groppo ER, El-Sayed IH, Aik-en AH, Glastonbury CM. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137:1005-10.
 133. Arvanitis M, Anagnostou T, Mylonakis E. Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1263-72.
 134. Bakhshaei M, Fereidouni M, Nourollahian M, Movahed R. The presence of fungal-specific IgE in serum and sinonasal tissue among patients with sinonasal polyposis. *Eur. Arch Oto-rhino-laryng.* 2014;271:2871-5.
 135. Bent 3rd JP, Kuhn FA, Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;111:580-8.
 136. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin. Immunol.* 1995;96:24-35.
 137. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C, 3rd. Imaging features of invasive and non-invasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics.* 2007;27:1283-96.
 138. Landsberg R, Segev Y, DeRowe A, Landau T, Khafif A, Fliss DM. Systemic corticosteroids for allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a comparative study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136:252-7.
 139. Dai Q, Duan C, Liu Q, Yu H. Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2017;38:321-4.
 140. Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D, *et al.* Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Rhinology.* 2006;44:227-33.
 141. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. *J Laryngol Otol.* 2007;121:653-8.
 142. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, *et al.* Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature Rev Rheumatol.* 2017;13:683-92.
 143. Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. *Rhinology.* 2014;52:104-11.
 144. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, *et al.* Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J of immunopath pharmacol.* 2016;29:151-9.
 145. Hellings PW. Joint action with European KRSwP Patients for better outcomes. *Rhinology.* 2019;57:321.
 146. Pugin B, Deneyer L, Bachert C, *et al.* Patient Advisory Board for Chronic Rhinosinusitis - A EUFOREA initiative. *Rhinology.* 2019;57:331-5.
 147. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, *et al.* mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology.* 2018;56:209-15.
 148. Khanwalkar AR, Shen J, Kern RC, *et al.* 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.* 2019;9:345-51.
 149. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, *et al.* Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy.* 2017;72:1297-305.
 150. Hopkins C, Surda P, Bast F, Het-tige R, Walker A, Hellings PW. Prevention of chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2018;56:307-15.
 151. Hopkins C, Rimmer J, Lund VJ. 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.* 2015;53:10-7.
 152. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2015;125:1779-84.
 153. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. *Rhinology.* 2016;54:111-6.
 154. Grayson JW, Hopkins C, Mori ES, B. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis: Moving beyond KRSwP and KRSsP. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; in press.
 155. Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, *et al.* EPOS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis. *Rhinology* 2019;57:162-8.

Wyske J. Fokkens
Department of Otorhinolaryngology
Amsterdam Medical Center
Amsterdam, Holland

E-kiri:
w.j.fokkens@amsterdamumc.nl

