

S2k-Leitlinie Rhinosinusitis 017/049 (HNO) und 053-012 (DEGAM)

Leitlinie Rhinosinusitis — Langfassung

Finale Version_07.04.2017

**der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und
der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-
Chirurgie e.V.**

Impressum:

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.

Stand: April 2017

Revision: 5 Jahre nach Veröffentlichung, bei Erscheinen substantiell neuer Evidenzen ggf. früher

Verantwortlich für die Überarbeitung: Prof. Dr. med. Boris A. Stuck (DGHNO)
Dr. med. Uwe Popert (DEGAM)

Autoren:

Achim Beule

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

Detmar Jobst

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Ludger Klimek

Ärzteverband Deutscher Allergologen

Martin Laudien

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

Michael Lell

Deutsche Röntgengesellschaft

Uwe Popert

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Boris A. Stuck

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

Thomas J. Vogl

Deutsche Röntgengesellschaft

Moderator der Konsensuskonferenz:

C. Mücke-Borowski, AWMF

Korrespondierender Autor:

Prof. Dr. med. Boris A. Stuck

Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg

Email: boris.stuck@uk-gm.de

Dr. med. Uwe Popert

Arzt für Allgemeinmedizin

Kassel

Email: uwe.popert@web.de

1 Zusammenfassung

Ziel der Leitlinie ist die Förderung einer qualitativ hochwertigen Versorgung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit dem Verdacht auf eine entzündliche Erkrankung im Bereich der Nasennebenhöhlen (Rhinosinusitis, RS). Die Leitlinie bezieht sich hierbei auf die Versorgung im primär-, sekundär- und tertiärärztlichen Bereich und ist als S2k-Leitlinie entsprechend den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften erstellt. Die Leitlinie stellt eine Aktualisierung der bisher bestehenden Leitlinien zur RS der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie sowie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin dar.

Im Rahmen der Leitlinie wird zwischen einer akuten, einer rezidivierenden akuten und einer chronischen RS unterschieden. Eine akute RS (ARS) wird mit einem zeitlichen Verlauf der Beschwerden kleiner/gleich 12 Wochen definiert. Unter einer rezidivierenden akuten RS (rez. ARS) werden wiederkehrende Episoden einer ARS verstanden, die mindestens 4-mal innerhalb von 12 Monaten (gerechnet ab dem Zeitraum der ersten Episode) auftreten, wobei zwischen den Episoden die Beschwerden vollständig abklingen. Die chronische RS (CRS) wird als eine Erkrankung definiert, bei der die Beschwerden länger als 12 Wochen andauern. Bei der CRS wird zwischen einer chronischen RS mit (CRScNP) und ohne Polypen (CRSsNP) unterschieden.

Eine ARS (bzw. eine Episode einer rez. ARS) wird diagnostiziert, wenn typische bzw. fakultative Beschwerden bzw. Symptome vorliegen. Die Beschwerden bei der CRS sind weniger charakteristisch und müssen von einem pathologischen Befund in der Rhinoskopie / nasalen Endoskopie oder in einem bildgebenden Verfahren bestätigt werden.

Die ARS wird in der Regel durch Symptome und klinische Befunde diagnostiziert. Bei der Abklärung einer rez. ARS sollte eine Endoskopie bzw. zumindest eine Rhinoskopie erfolgen, bei der Abklärung einer CRS sollte eine Endoskopie der Nase erfolgen.

Im Rahmen der Diagnostik der ARS sollten routinemäßig keine bildgebenden Verfahren erfolgen. Bei der rez. ARS sollte routinemäßig ebenfalls keine bildgebende Diagnostik erfolgen, eine CT oder DVT (Digitale Volumetomographie) kann im symptomfreien Intervall zum Ausschluss anderer Pathologien oder zur OP-Planung durchgeführt werden. Im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer CRS sollte eine Schnittbildgebung erfolgen, im Hinblick auf eine Operation eine CT (alternativ DVT).

Bei Patienten mit ARS oder rez. ARS und starken oder sehr starken Schmerzen kann die Bestimmung von CRP und/oder BSG durchgeführt werden, um die Indikationsstellung zur Antibiotikatherapie zu rechtfertigen. In der Abklärung einer CRS sollten routinemäßig keine speziellen laborchemischen

oder technischen Verfahren zum Einsatz kommen und nur bei Verdachtsmomenten für kausale Systemerkrankungen weitergehende Untersuchungen erfolgen.

Bei einer RS sollte auf die Anwendung mikrobiologischer Testverfahren in der Routinebehandlung verzichtet werden. Bei der therapieresistenten RS und bei Patienten mit Abwehrschwäche können insbesondere in der Sekundär- und Tertiärebene ein Abstrich mit Antibiogramm und ggf. weitere mikrobiologische Testverfahren Grundlage einer kalkulierten Therapie sein.

Routinemäßige allergologische Testungen sollten in der Diagnostik der ARS nicht zum Einsatz kommen. Bei ätiologisch ungeklärter rez. ARS kann und bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen auf eine allergische Genese sollte hingegen eine allergologische Testung erfolgen. Bei CRScNP kann auf eine allergologische Testung verzichtet werden. Bei ätiologisch ungeklärter CRSSNP kann bzw. bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen auf eine allergische Genese sollte eine allergologische Testung erfolgen. Bei ätiologisch ungeklärtem, postoperativem Rezidiv einer CRSSNP soll eine allergologische Testung erfolgen.

Bei einer ARS und rez. ARS können lokale Anwendungen mit physiolog. Kochsalz-Lösung und die Inhalation heißer Dämpfe (38-42°Celsius) empfohlen werden. Für die symptomatische Therapie der CRS sollte eine nasale Anwendung von Salzlösungen z. B. als hochvolumige (≥ 150 ml), iso- bis leicht hypertone Spülung zum Einsatz kommen. Eine Behandlung der ARS mit einem patentierten (Misch-) Extrakt (BNO 1016) oder definierten Eucalyptusextrakten kann empfohlen werden. Für eine Empfehlung pro oder kontra Phytotherapie bei rez. ARS und bei CRS ist die Evidenzlage nicht ausreichend.

Dekongestiva können zur symptomatischen Linderung bei ARS verwendet werden. Bei einer ARS und bei einer rez. ARS können Schmerzmittel zur symptomatischen Therapie empfohlen werden. Bei einer akuten allergischen und bei der rez. ARS sollten lokale Kortikoid-Anwendungen erfolgen. Dekongestiva sollten bei der CRS nicht angewendet werden. Topische Kortikosteroide sollten zur Therapie der CRSSNP und insbesondere der CRScNP zur Anwendung kommen. Ausgewählte Biologicals können bei Versagen etablierter Therapieformen im Einzelfall bei CRScNP eingesetzt werden. Eine adaptive Desaktivierungsbehandlung sollte bei Patienten mit gesicherter NSAR-Exacerbated Respiratory Disease (NERD, „Analgetika-Intoleranz-Syndrom“, „ASS-Intoleranz-Syndrom“) und einer CRScNP bei Auftreten einer Rezidiv-Polyposis durchgeführt werden.

Bei einer ARS bzw. einer akuten Exazerbation einer rez. ARS sollten in der Regel keine Antibiotika gegeben werden, eine Antibiotikagabe sollte jedoch erwogen werden bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren. Sie sollte erfolgen bei Hinweisen auf Komplikationen, wie starke Kopfschmerzen, Gesichtsschwellungen, Lethargie. Eine antibiotische Therapie kann ferner empfohlen werden bei ARS oder einer akuten Exazerbation einer rez. ARS und starken bzw. sehr starken Schmerzen plus erhöhten Entzündungswerten. Eine antibiotische Therapie kann erwogen werden bei ARS oder einer

akuten Exazerbation einer rez. ARS mit starken Beschwerden und/oder Verstärkung der Beschwerden im Lauf der Erkrankung und/oder Fieber > 38,5 °C. Als Mittel der 1. Wahl zur antibiotischen Therapie gilt Amoxicillin 3 x 500mg/d, bzw. ein Cephalosporin (Cefuroxim 2 x 250mg/d). Bei CRSsNP sollte der längerdauernde Einsatz von Clarithromycin bei Versagen der Standardtherapie erwogen werden. Bei CRScNP kann im Falle einer Rezidiv-Polyposis eine längerdauernde Therapie mit Doxycyclin erwogen werden. Bei Versagen einer konservativen Therapie der RS sollte eine operative Therapie erwogen werden.

2 Ziele, Zielgruppen und Geltungsbereich der Leitlinie

2.1 Ziele und Zielgruppe

Ziel dieser Leitlinie ist die Förderung einer qualitativ hochwertigen Versorgung von erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich mit entsprechenden Beschwerden bzw. mit dem Verdacht auf eine entzündliche Erkrankung im Bereich der Nasennebenhöhlen (Rhinosinusitis, RS) in ärztliche Behandlung begeben. Dies soll in besonderem Maße zu einem rationellen Einsatz diagnostischer und therapeutischer Verfahren, zur Reduktion der assoziierten krankheitsbedingten Morbidität sowie zur Reduktion der krankheitsbedingten sozioökonomischen Folgen beitragen. Angestrebt wird eine sinnvolle Diagnostik und Therapie auf dem derzeitigen Stand fachlicher Erkenntnisse. Leitlinien stellen allgemeine Empfehlungen dar und ersetzen nicht die ärztliche Beurteilung im Einzelfall.

2.2 Geltungsbereich

Die Leitlinie bezieht sich auf die Versorgung im primär-, sekundär- und tertiärärztlichen Bereich. Als Primärarzt wird hierbei der Arzt definiert, der die Erstbehandlung des Patienten verantwortet, unabhängig von dessen Fachgebiet. Als Sekundärärzte werden Gebietsärzte bezeichnet, die auf Zuweisung des Primärarztes mit der Weiterbehandlung des Patienten betraut sind. Als tertiärärztliche Versorgung wird die ärztliche Versorgung im stationären Bereich definiert.

Die hier gewählte Systematik in drei Stufen weicht von den üblichen Bezeichnungen ab, da Patienten mit einer RS sowohl Hausärzte/Allgemeinmediziner als auch Fachärzte anderer Disziplinen (z.B. HNO-Ärzte) zur Erstbehandlung aufsuchen. Der Begriff „primärärztlicher Bereich“ meint gemeinhin die hausarztbasierte primärmedizinische Versorgung. Unter „sekundärärztlicher“ Bereich wird üblicherweise eine fachärztlich-spezialistische, ambulante oder stationäre Versorgungsebene verstanden, der „tertiärärztliche“ Bereich bezeichnet üblicherweise eine spezielle stationäre Versorgung (The World Health-Report 2008, www.who.int/whr/2008/en). Damit die vorliegende Leitlinie unabhängig hiervon Gültigkeit besitzt, wurden die oben genannten abweichenden Definitionen gewählt.

3 Methodik, Literaturrecherche

Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidung von Ärzten und deren Patienten zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen.

Die Leitlinie zur RS ist entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstellt worden und entspricht nach dem 3-Stufen-Konzept der AWMF einer S2k-Leitlinie [246]. Die Leitlinie beruht auf einer umfangreichen und systematischen Literaturrecherche (siehe Kapitel 3.2), die jedoch nicht in allen formalen Punkten den Anforderungen einer S2e- bzw. S3-Leitlinie entspricht. Die Empfehlungsstärken drücken sich in den Formulierungen der Empfehlungen aus (soll / soll nicht, sollte / sollte nicht und kann / kann nicht) und erfolgten orientierend nach dem GRADE-System unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz, der Patientenpräferenz, der Verfügbarkeit und der Praktikabilität. Empfehlungen mit „soll“ oder „soll nicht“ entsprechen demnach einer starken Empfehlung (erwünschte Effekte überwiegen eindeutig Risiken/Zusatzaufwand oder vice versa), Empfehlungen mit „sollte“ oder „sollte nicht“ einer moderaten Empfehlung (erwünschte Effekte überwiegen vermutlich Risiken/Zusatzaufwand oder vice versa) und „kann“ bzw. „kann nicht“ einer schwachen Empfehlung (kein ausreichender Anhalt für überwiegenden Nutzen/ Risiko der Intervention). Die hierbei ausgesprochenen Empfehlungen gelten für alle Versorgungsebenen, sofern dies nicht anderweitig aufgeführt wird.

Bei den Empfehlungen wurde darüber hinaus in jedem Fall die Stärke des erreichten Konsenses im Rahmen der Abstimmungen beim nominalen Gruppenprozess (siehe Kapitel 19) in relativen und absoluten Angaben versehen (Zustimmung/Ablehnung). Hierbei wurde folgende Definition zugrunde gelegt: starker Konsens: >95% Zustimmung; Konsens: >75-95% Zustimmung; mehrheitliche Zustimmung: >50-75%, Dissens: <50%) [247].

Des Weiteren verfügt die Leitlinie über einen klinischen Algorithmus. Die genannten Einstufungen beziehen sich ausschließlich auf die *Belegbarkeit* von Empfehlungen mit Hilfe von publizierten Studien. Der Gesichtspunkt der *praktischen Bedeutung* einer Empfehlung ist davon strikt zu trennen.

Die vorliegende Leitlinie ist eine Aktualisierung der im Jahre 2007 erstmals publizierten und im Jahre 2012 aktualisierten S2k-Leitlinie „Rhin sinusitis“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie [243, 245] sowie der im Jahre 2008 publizierten Leitlinie „Rhin sinusitis“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin [244].

Für die nun vorliegende gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und

Familienmedizin wurden die aus Sicht der Autoren aktuell verfügbaren nationalen und internationalen Leitlinien und Positionspapiere zur RS berücksichtigt. Dies waren im Einzelnen:

- die S2k-Leitlinie „Rhinosinusitis“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie von 2012 [245]
- die S3-Leitlinie „Rhinosinusitis“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin von 2008 [244]
- die S2-Leitlinie „Sinusitis maxillaris“ der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie von 2008 [248]
- das „European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps“ von 2012 [252]
- die „Clinical Practice Guideline“ der American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery von 2015 [253]

Die genannten Arbeiten wurden nach den aktuellen DELBI-Kriterien bewertet und von allen Autoren unabhängig voneinander analysiert. In diesem Rahmen wurden die wichtigsten Empfehlungen dieser Arbeiten in einer Tabelle zusammengestellt. Auf Basis dieser Tabelle wurden Übereinstimmungen und Abweichungen zwischen den Leitlinien und Positionspapieren erfasst, die auch zur Definition von Fragestellungen dienten, die einer erneuten Literaturrecherche bedürfen.

Zusätzlich zu den genannten Leitlinien und Positionspapieren wurde zentral eine systematische Literaturrecherche in PubMed (National Library of Medicine) zur Diagnostik und Therapie der RS des Erwachsenen mit einer Begrenzung auf randomisierte Studien und systematische Reviews aus den Jahren 2010-2015 durchgeführt und allen Autoren zur Verfügung gestellt. Die Suchstrategie war hierbei wie folgt:

```
((("sinusitis" [Title/Abstract] OR "rhinosinusitis" [Title/Abstract]) OR "nasal/paranasal polyposis" [Title/Abstract] OR "nasal polyp" [Title/Abstract] AND ((Clinical Trial [ptyp] OR Review [ptyp]) AND has abstract [text] AND "2010/09/29" [PDat] : "2015/09/27" [PDat] AND "humans" [MeSH Terms])) AND (("therapy" [Title/Abstract] OR "medication" [Title/Abstract]) OR "diagnostic" [Title/Abstract] AND ((Clinical Trial [ptyp] OR Review [ptyp]) AND has abstract [text] AND "2010/09/29" [PDat] : "2015/09/27" [PDat] AND "humans" [MeSH Terms])) AND ((Clinical Trial [ptyp] OR Review [ptyp]) AND has abstract [text] AND "2010/09/29" [PDat] : "2015/09/27" [PDat] AND "humans" [MeSH Terms] AND (English [lang] OR German [lang]) AND "adult" [MeSH Terms])
```

Von den Autoren wurde darüber hinaus zu den jeweiligen Kapiteln eine aktuelle Literaturrecherche nach Originalarbeiten in deutscher oder englischer Sprache aus den letzten 10 Jahren (2005-2015) und nach Reviewartikeln in deutscher oder englischer Sprache aus den letzten 5 Jahren (2010-2015) durchgeführt (siehe Appendix). Schließlich wurde noch eine Reihe von systematischen Übersichtsarbeiten der Cochrane Collaboration, welche 2016 zur Therapie der RS und zur Anwendung von Dekongestiva publiziert wurden, berücksichtigt.

4 Definitionen, Pathophysiologie, Epidemiologie

4.1 Definitionen

Im engeren Sinne versteht man unter einer Rhinitis die entzündliche Veränderung der Nasenschleimhaut und unter einer Sinusitis gleichartige Veränderungen der Mukosa der Nasennebenhöhlen. Eine Sinusitis oder RS tritt in unterschiedlichen Formen auf, eine verbindliche Klassifikation existiert nicht.

Die vorliegende Leitlinie bezieht sich auf die Behandlung der Rhinosinusitiden des Erwachsenen. Bei diesen Erkrankungen sind Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhäute nahezu ausnahmslos gemeinsam betroffen – aus diesem Grunde wird durchgängig von „Rhinosinusitis“ gesprochen.

Die RS wird häufig nach dem zeitlichen Verlauf klassifiziert, hierfür gibt es im internationalen Schrifttum verschiedene Varianten. Orientierend an nationalen [244] und internationalen Leitlinien [253] und Publikationen sowie der praktischen Erfahrung der Autoren wird im Folgenden zwischen einer akuten, einer rezidivierenden akuten und einer chronischen RS unterschieden.

Eine akute RS (ARS) wird hierbei mit einem zeitlichen Verlauf der Beschwerden kleiner/gleich 12 Wochen definiert. Bei der rezidivierenden akuten RS (rez. ARS) werden wiederkehrende Episoden einer ARS verstanden, die mindestens 4-mal innerhalb von 12 Monaten (gerechnet ab dem Zeitraum der ersten Episode) auftreten, wobei zwischen den Episoden die Beschwerden vollständig abklingen. Die chronische RS (CRS) wird als eine Erkrankung definiert, bei der die Beschwerden länger als 12 Wochen andauern (siehe Empfehlungen zu diesem Kapitel).

Eine ARS (bzw. eine Episode einer rez. ARS) wird in Anlehnung an nationale und internationale Leitlinien diagnostiziert, wenn folgende Beschwerden bzw. Symptome vorliegen:

- Typische Symptome:
 - Nasenatmungsbehinderung
 - anteriore und/oder posteriore Sekretion
 - Gesichtsschmerz
 - Riechstörung
- Fakultativ:
 - Fieber
 - Kopfschmerz

Für die (in vielen Leitlinien postulierte und empfohlene) Bewertung der Erkrankungsdauer als Möglichkeit zur Unterscheidung zwischen bakteriellen und viralen Entzündungen fanden sich in einer

systematischen Literaturrecherche von 2013 keine Belege [251]. Auch Fieber und Schmerzen im Gesichts- bzw. Zahnbereich alleine können eine bakterielle RS nicht sicher genug von viralen Entzündungen unterscheiden [249].

Die Beschwerden bei der CRS sind mit den vorgenannten identisch, jedoch häufig weniger charakteristisch bzw. weniger stark ausgeprägt und müssen von einem pathologischen Befund in der Rhinoskopie / nasalen Endoskopie oder in einem bildgebenden Verfahren der Nasennebenhöhlen bestätigt werden. Darüber hinaus wird bei der CRS in Abhängigkeit vom Vorhandensein von rhinoskopisch oder endoskopisch sichtbaren Polypen in der Nasenhaupthöhle zwischen einer chronischen RS mit (lat. cum, CRScNP, im angloamerikanischen Sprachraum häufig „with“ (CRSwNP)) und ohne (lat. sine) Polypen (CRSsNP) unterschieden.

Ein auffälliger Befund in einem bildgebenden Verfahren ohne korrespondierende Symptomatik ist in aller Regel nicht hinreichend für die Diagnose einer RS. Ein Sonderfall besteht bei immunsupprimierten bzw. immunkompromittierten Patienten, hier kann die Symptomatik deutlich weniger charakteristisch bzw. auch oligosymptomatisch ausfallen.

Auf eine Beschreibung der ICD-Codes der verschiedenen Formen der RS wird verzichtet, da die zugrundeliegenden Definitionen nicht mit der hier verwendeten Einteilung in Einklang zu bringen sind.

Empfehlung:

Es sollen folgende Definitionen der RS verwendet werden (starker Konsens, 8/8):

Akute Rhinosinusitis (ARS)	Symptomatik kleiner/gleich 12 Wochen
Rezidivierende akute Rhinosinusitis (rez. ARS)	mindestens 4 Episoden einer akuten RS im Zeitraum von 12 Monaten (gerechnet ab der ersten Episode) mit zwischenzeitlich vollständiger Rückbildung der Symptomatik
Chronische Rhinosinusitis (CRS)	anhaltende Symptomatik größer 12 Wochen mit (cum, CRScNP) oder ohne (sine, CRSsNP) nasale Polypen

4.2 Pathophysiologie

Unter einer ARS wird ein entzündlicher Prozess verstanden, der in der Regel als Folge einer nasalen Infektion entsteht, der mit gestörtem Abfluss und gestörter Ventilation der Nasennebenhöhlen einhergeht. Die häufigste Ursache einer ARS stellt die virale Infektionen dar, im Rahmen derer kann es mit einer zeitlichen Verzögerung in etwa 0,5%-2% der Fälle zur Entwicklung einer akuten bakteriellen RS mit einer starken entzündlichen Infiltration der Nebenhöhlenmukosa kommen [250]. Die Häufigkeitsverteilung der Erreger bei der akuten bakteriellen RS im hausärztlichen bzw. primärärztlichen Klientel liegt für Pneumokokken bei 36-40%, für Haemophilus influenzae bei 22-50%, für Staphylococcus aureus bei 3-5%, für Streptococcus pyogenes bei 3% und für Moraxella catarrhalis bei 2% [234, 242]. Neben einer infektiösen Ätiologie werden auch anatomische Varianten der lateralen Nasenwand als Kausalitätsfaktor insbesondere für die rezidivierende Form der ARS angesehen. Allerdings ist die Unterscheidung zwischen einer anatomischen Variante als Zufallsbefund und als Kausalfaktor einer RS im Einzelfall schwierig [235]. Die Verbindung von CRS und Asthma ist häufig; insbesondere bei ASS-Überempfindlichkeit [231, 233].

Eine Sonderform ist die odontogene ARS als eine fortgeleitete Entzündung der Kieferhöhle im Sinne einer odontogenen Infektion [244]. Die häufigsten Ursachen sind die nicht erkannte Mund-Antrum-Verbindung nach Zahnentfernung, Wurzelreste, die apikale und marginale Parodontitis, dentogene Zysten, in die Kieferhöhle dislozierte Zähne oder Implantate sowie Augmentationsmaterial nach einem präprothetischen Sinus lift [232, 236]. Ein Spezialfall stellt überstopftes Wurzelkanalfüllmaterial dar.

Eine umfassende immunologische „Phänotypisierung“ insbesondere für die verschiedenen Formen der CRS steht noch aus. Ersatzweise wird im Folgenden in Übereinstimmung mit der internationalen Literatur lediglich eine polypenbildende CRS (CRScNP) und eine CRS ohne (CRSsNP) Ausbildung von Polypen unterschieden. Als Polyp wird hierbei nach Maßstäben der allgemeinen Pathologie eine umschriebene Aufwerfung der Mukosa verstanden, die sich gestielt oder breitbasig in das Lumen einer Nasennebenhöhle oder in die Nasenhaupthöhle vorwölbt.

Eine CRS geht häufig mit einer allmählichen Obstruktion und vermehrten Gewebebildung im ostiomeatalen Komplex einher. Die Verlegung des ostiomeatalen Komplexes im mittleren Nasengang führt in diesen Fällen wiederum zu einer Ventilations- und Drainagestörung und kann den Erkrankungsprozess weiter unterhalten. Bei der CRS muss die Schleimhauerkrankung von der bakteriellen Infektion unterschieden werden. Die Pathophysiologie der chronischen Schleimhauerkrankung für die verschiedenen Formen der CRS ist komplex und noch nicht in allen Einzelheiten verstanden [240]. Verschiedene pathophysiologische Mechanismen werden derzeit diskutiert, unter anderem Störungen der lokalen Immunabwehr, die Besiedlung mit Staphylococcus

aureus bzw. die Expression von entsprechenden Enterotoxinen sowie die allergische Pilzsinusitis (zur Übersicht siehe Bachert et al. 2015) [241].

4.3 Epidemiologie

Zuverlässige Studien zur Epidemiologie der RS gibt es aus Deutschland derzeit nicht. Unzweifelhaft bilden die verschiedenen Formen der RS zusammen eine Erkrankungsgruppe mit sehr hoher Prävalenz und erheblicher volkswirtschaftlicher Bedeutung.

In einer prospektiven Querschnitterhebung in Deutschland wurde bei einer repräsentativen Stichprobe von Haus- und HNO-Ärzten über den Zeitraum einer Winterwoche die Anzahl von Patienten mit Sinusitis erfasst. Von den 2.250 Patienten, bei denen die Diagnose Sinusitis dokumentiert wurden, wurde bei 80% eine ARS und bei 20% eine CRS diagnostiziert. Hieraus wurde eine Häufigkeit von 14,5 Mio. Sinusitis-Fällen pro Winter errechnet, gemessen an der damaligen Bevölkerungszahl entsprechend 21,5% der bundesdeutschen Bevölkerung über 16 Jahren [239].

Die Daten für die CRS sind sehr uneinheitlich und abhängig vom angelegten Maßstab, für Europa wird eine Jahresprävalenz von 10,9% angegeben [237]. Für eine aktuelle Übersicht zur Epidemiologie der CRS siehe Beule et al. [238].

Belastbare epidemiologische Daten zur Häufigkeit der odontogenen Sinusitis liegen praktisch nicht vor. Die Angaben in der Literatur schwanken zudem erheblich und hängen vom zahnärztlichen Versorgungsgrad, der Untersuchungstechnik und dem Krankengut ab [232, 268–270].

4.4 Spontanverlauf

Akute Rhinosinusitis

Ausschließlich nach klinischen Kriterien diagnostizierte ARS (also nicht nach bakteriell/viral differenziert) zeigen Spontanheilungsraten von > 50 % nach 1 Woche, 60-80 % nach 2 Wochen und > 90 % nach 4 Wochen [266, 267, 271, 274–276]. Virusbedingte Sinusitiden sind nach maximal 3 Wochen klinisch (allerdings noch nicht röntgenologisch) ausgeheilt, die mittlere Dauer sinusitistypischer Beschwerden (Rhinitis, verstopfte Nase) lag bei 8,5-11 Tagen [272].

Eine verminderte Arbeitsfähigkeit und ein deutliches Krankheitsgefühl sprechen für einen längeren Krankheitsverlauf der ARS. Auch zunehmendes Alter korreliert mit der Erkrankungsdauer [273]. Allerdings haben weder typische Symptome noch radiologische Befunde prognostische Relevanz [265].

Auch ohne Therapie erfolgt damit eine vollständige Heilung der ARS bei 60-80% innerhalb von zwei Wochen, innerhalb von sechs Wochen bei 90% der Erkrankten.

Chronische Rhinosinusitis (CRS)

CRS ist eine häufige und wenig beachtete chronisch entzündliche Erkrankung [257] von 3-10,9% der Bevölkerung [237, 256, 258]. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an und ist höher bei Personen mit Asthma, COPD, Allergien und bei Frauen. Die CRS geht einher mit deutlicher Verminderung der Lebensqualität, der Schlafqualität und der alltäglichen Produktivität [254, 255].

Eine Studie zeigte eine vergleichbare Verminderung der Lebensqualität wie „Krebs, Asthma oder Rheuma“ [259]; eine andere Studie zeigte stärkere Beeinträchtigung im Alltag und mehr körperliche Schmerzen als bei Angina pectoris, Rückenschmerzen, COPD oder Herzinsuffizienz [263]. Der Spontanverlauf zeigt subjektive Besserungen nach 4 Wochen bei nur 25% der Patienten; allerdings änderten sich objektive Parameter kaum [264].

Eine CRS bedeutet damit bei bisweilen jahre- bzw. lebenslangen Verläufen entsprechende Beeinträchtigungen.

4.5 Komplikationen und gefährliche Verläufe

Infolge der engen anatomischen Beziehungen kann sich eine eitrige Entzündung der Sinus in wichtige benachbarte Strukturen (Augenhöhle, Schädelbasis etc.) ausbreiten. So kann insbesondere bei Kindern, deren Knochenstrukturen noch nicht so gefestigt sind, eine lebensbedrohliche Erkrankung entstehen [262]. Eine Ausbreitung der Entzündung in die Augenhöhle wird im Erwachsenenalter seltener als bei Kindern beobachtet [260]. Die Komplikationsrate einer akuten Sinusitis maxillaris bei Erwachsenen wird als sehr niedrig eingeschätzt: nur in einer der großen Therapiestudien der letzten Jahre wurde von einer gravierenden Komplikation einer akuten Sinusitis maxillaris berichtet [261]. De Bock et al. gehen von 1 Komplikation pro 10.000 Patienten mit ARS aus dem hausärztlichen Bereich aus [262]. Die Mehrzahl der Komplikationen entsteht infolge von Exazerbationen einer CRS [200].

Seltene gefährliche Verläufe können intrazerebrale Abszesse, Meningitis, Orbitalphlegmone, Osteomyelitis und Sinusvenenthrombosen sein. Als Warnzeichen für Komplikationen gelten starke Schmerzen, Gesichtsschwellungen, anhaltendes Fieber, Lethargie und neurologische Symptome.

Liegen Hinweise auf gefährliche Verläufe vor (wie intrazerebrale Abszesse, Meningitis, Orbitalphlegmone, Osteomyelitis, Sinusvenenthrombose), so sollte dies in aller Regel eine Überweisung in eine stationäre Einrichtung mit operativer Therapiemöglichkeit (Tertiärversorgung) zur Folge haben.

5 Anamnese

In der Anamnese von Patienten mit (Verdacht auf) RS sind die notwendigen Informationen zur Symptomatik, zum zeitlichen Verlauf der Beschwerden und zu relevanten Vorerkrankungen zu erfassen, die für die Diagnosestellung und die anstehenden diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen notwendig sind.

Ergänzend hierzu ist eine allgemeine Anamnese sinnvoll, die insbesondere relevante Vorerkrankungen einschließlich einer allergischen Rhinitis, Voroperationen im Bereich der Nasen bzw. der Nasennebenhöhlen, Medikamenteneinnahme und –unverträglichkeiten, zahnärztliche und kieferchirurgische Maßnahmen sowie bisherige Therapieversuche und deren Wirksamkeit erfasst.

Um einschätzen zu können, ob es sich bei den vorgebrachten Beschwerden um eine RS handelt, müssen die Symptome, die der Definition der Erkrankung zugrunde liegen, erfasst werden (siehe Kapitel 4.1). Hierzu gehören die typischen (Nasenatmungsbehinderung, anteriore oder posteriore nasale Sekretion, Gesichtsschmerz und Riechstörung) sowie die fakultativen Symptomen (Fieber, Kopfschmerz) der RS. Insbesondere bei Verdacht auf eine Sinusitis frontalis bzw. maxillaris bzw. eine dentogene RS schließt sich die Frage nach einem einseitigen Druckschmerz über der Stirn- bzw. Kieferhöhle bzw. nach Beschwerden im Bereich der Zähne und des Zahnhalteapparates an. Nach einer Zunahme der Schmerzen beim Vornüberbeugen sollte gefragt werden.

Darüber hinaus ist zur Einteilung der Erkrankung (akut versus rezidivierend akut versus chronisch) der zeitliche Verlauf (Dauer der Beschwerden kleiner / gleich oder mehr als 12 Wochen) und bei rezidivierenden Verläufen die Anzahl der Episoden pro Jahr zu erfassen; bei rezidivierenden Verläufen ist zu klären, ob zwischen den Episoden Beschwerdefreiheit besteht.

Zur Abklärung gefährlicher Verläufe bzw. der Erfassung von Komplikationen sollten darüber hinaus anhaltendes Fieber und Lethargie berücksichtigt werden.

In einer systematischen Literaturrecherche von 2002 [201] mit Auswertung von vier Studien aus dem unselektierten hausärztlichen Bereich korrelierten darüber hinaus folgende Symptome bzw. Befunde mit radiologischen bzw. mikrobiologischen Goldstandards für die ARS: eitriges Nasensekret, Zahnschmerzen im Oberkiefer, Verstärkung der Schmerzen beim Vorbeugen und biphasischer Erkrankungsverlauf sowie erhöhte Entzündungsparameter.

Empfehlung:

Bei der Abklärung einer RS sollten folgende Aspekte in der Anamnese berücksichtigt werden (starker Konsens, 8/8):

- zeitlicher Verlauf der Beschwerden, beschwerdefreie Intervalle, Anzahl der Episoden in einem Zeitraum von 12 Monaten (zwischenzeitliche Besserung der Symptomatik)
- bisherige Therapieversuche und deren Wirksamkeit
- relevante Vorerkrankungen (inkl. allergische Rhinitis, Voroperationen im Bereich der Nasen bzw. der Nasennebenhöhlen, Medikamenteneinnahme und –unverträglichkeiten,, zahnärztlich und kieferchirurgische Maßnahmen)
- Nasenatmungsbehinderung
- anteriore und/oder posteriore nasale Sekretion
- Gesichtsschmerz / Kopfschmerz
- Riechstörung
- Anhaltendes Fieber
- starkes Krankheitsgefühl
- Druckschmerz über der Stirn- bzw. Kieferhöhle
- Beschwerden im Bereich der Zähne und des Zahnhalteapparates
- Zunahme der Schmerzen beim Vornüberbeugen

6 Klinische Untersuchungsverfahren

Im Rahmen der klinischen Untersuchung sind all diejenigen klinischen Befunde zu erheben, die für die Diagnose sowie die mögliche Differentialdiagnose sowie die Eingruppierung der RS in die genannten definitorischen Kategorien (siehe Kapitel 4.1) erforderlich sind.

Darüber hinaus sind diejenigen Befunde zu erheben, die einen Einfluss auf die Wahl der Therapie haben (siehe Kapitel 11 bis 15). Aus der jeweiligen klinischen Konstellation kann sich naturgemäß die Notwendigkeit weiterer klinischer Untersuchungsverfahren ableiten (z.B. zur weiteren Abklärung von Differentialdiagnosen oder beim Verdacht auf Komplikationen). Eine lückenlose Beschreibung all der hierfür möglicherweise notwendigen klinischen Untersuchungsverfahren ist an dieser Stelle naturgemäß nicht möglich.

Im Folgenden wird zwischen einer anterioren Rhinoskopie und einer nasalen Endoskopie unterschieden. Unter einer Rhinoskopie wird hier die Untersuchung des vorderen Nasenabschnittes mittels Nasenspekulum, unter Endoskopie die Untersuchung der vorderen und hinteren Nasenabschnitte mittels starrer oder flexibler Optiken verstanden. Beide Untersuchungen können mit und ohne Abschwollen der Nasenschleimhäute erfolgen.

Die Nasenendoskopie ist hierbei sensitiver bei der Detektion nasaler Polypen als die anteriore Rhinoskopie [199]. So konnte per anteriorer Rhinoskopie bei 19/80, mittels Nasenendoskopie jedoch bei 29/80 Patienten eine nasale Polyposis nachgewiesen werden. Zudem bestand nach anteriorer Rhinoskopie bei einem Patienten der Verdacht auf eine nasale Polyposis, die mittels Nasenendoskopie als Sekret verifiziert werden konnte. Eine Nasenendoskopie nach Abschwollen erscheint dabei der ohne Abschwollen im Hinblick auf den Nachweis von Zeichen einer chronischen Sinusitis mit, aber auch ohne nasale Polyposis überlegen zu sein: So wird der Anstieg der Prävalenz der chronischen Sinusitis von 1,01% auf 7,12% bzw. 6,95% in bevölkerungsrepräsentativen Arbeiten aus Korea von 1991 [197] und 2008 [198] / 2011 [202] mehrheitlich der Änderung der Methodik hin zu einer Nasenendoskopie nach Abschwollen zugeordnet. Diese Studien wiesen zudem nach, dass eine Endoskopie nach Abschwollen den Nachweis nasaler Polypen um den Faktor 5 (von 0,5% [197] auf 2,53% [198] erhöht [238].

6.1 Welche klinischen Untersuchungsverfahren sollten zur Abklärung einer akuten Rhinosinusitis eingesetzt werden?

Sinnvoll sind die Erfassung des Allgemeinzustandes (z.B. Lethargie, neurologische Symptome) und die Inspektion des Gesichts (Rötung, Schwellung) sowie die klinische Untersuchung mit Erfassung eines

Druck- oder Klopfschmerzes über Kiefer- bzw. Stirnhöhlen. Bei der Inspektion der Nase im Sinne einer Rhinoskopie können eine Rötung oder Schwellung der Nasenschleimhäute, eitriges Sekret in der Nasenhaupthöhle bzw. im mittleren Nasengang sowie nasale Polypen oder andere raumfordernde Prozesse erkannt werden. Zur Beurteilung des mittleren Nasenganges ist hierbei die Nasenendoskopie der Rhinoskopie überlegen. Die Untersuchung des Rachens erlaubt die Erkennung eines retronasalen Schleim- oder Eiterflusses im Sinne eines postnasal drip. Eine erhöhte Körpertemperatur kann durch eine entsprechende Messung objektiviert werden.

Folgende klinische Befunde sind, obgleich relativ selten, zuverlässige Indikatoren einer ARS oder einer akuten Exazerbation einer rez. ARS: Eiter im Bereich des mittleren Nasengangs oder an der Rachenhinterwand, nasale Polypen und eine Schwellung im Gesichtsbereich über den Kiefer- oder Stirnhöhlen.

Die dargestellten Aspekte der klinischen Untersuchung sind unabhängig von der Versorgungsebene zu berücksichtigen. Unter primärmedizinischen Bedingungen ergeben sich für ausgewählte Untersuchungsverfahren folgende diagnostische Wertigkeiten für die Diagnose der ARS (Tabelle 1):

Tabelle 1: Untersuchungs-Kriterien für die Diagnose „Akute Rhinosinusitis“ unter primärmedizinischen Bedingungen gemessen am Goldstandard (Referenzmethode) CT plus Sinuspunktion oder nur CT

Untersuchung Diagnostische Kriterien	Sensitivität In %	Spezifität In %	Positive Likelihood ratio	Signifikanz in der Bivarianz- analyse ($p < 0,05$)	Referenz- methode	Quelle
Klinischer Gesamteindruck	85	23	1,1	*	CT+ Punktion	[242] (zitiert nach Varonen [206])
Nasenschleimhaut geschwollen	68	32'	1,01	*	CT+ Punktion	[242]
Eitriger Schnupfen (Befund)	32	78	1,45	*	CT+ Punktion CT	[242]
Ödem über Maxilla	27	62,2	1,65		CT+ Punktion CT	[242]
Temperatur > 38°C	13	89	1,2		CT+ Punktion CT	[242]
Rhinoskopie: Eiter im Ostium bzw. über Concha inferior	5	100			CT	[207]
Eitriger Postnasal drip	3	100			CT	[207]
Nasenpolyp	3	95			CT	[207]

In einigen Leitlinien wird nicht nur bei der Diagnostik der chronischen bzw. rezidivierenden, sondern auch bei der ARS die nasale Endoskopie erwähnt oder sogar empfohlen (DGHNO, EPOS, AAO), aber nur in der Sekundär- bzw. Tertiärversorgung ist ein Nutzen z.B. durch gleichwertige Abstrichergebnisse mit Sinuspunktionen belegt [203, 205].

Bei anamnestischen Hinweisen auf eine odontogene Sinusitis maxillaris sind die klinischen Untersuchungsverfahren entsprechend zu ergänzen und können neben einer Inspektion der Mundhöhle einen zahnärztlichen Befund beinhalten, wobei an dieser Stelle auf die Leitlinie der DGMKG verwiesen werden soll [248].

Empfehlungen:

Die ARS wird in der Regel durch Symptome und klinische Befunde diagnostiziert, bei der Abklärung sollten folgende klinische Untersuchungsverfahren zum Einsatz kommen (starker Konsens, 8/8):

- Allgemeineindruck (Lethargie? Neurologische Symptome?) und Inspektion
- Druck- / Klopfschmerz über Kiefer- bzw. Stirnhöhlen
- Rhinoskopie und/oder Nasale Endoskopie (Sekundär- und Tertiärversorgung)

Es kann zum Einsatz kommen (starker Konsens, 8/8):

- Untersuchung des Rachens
- Messung der Körpertemperatur
- Untersuchung der Nasenhaupthöhle (Primärebene)

6.2 Welche klinischen Untersuchungsverfahren sollten zur Abklärung einer rezidivierenden akuten Rhinosinusitis eingesetzt werden?

Die klinische Untersuchung einer ARS-Episode im Rahmen einer rez. ARS entspricht den bereits dargestellten Maßnahmen bei der akuten Form. Um Ursachen erkennen zu können, die möglicherweise für die Rezidivierung der Erkrankung verantwortlich sind, erscheint eine anteriore Rhinoskopie oder eine Endoskopie der Nase, zumindest im Rahmen einer sekundärärztlichen Versorgung sinnvoll. Insbesondere die nasale Endoskopie ermöglicht eine detaillierte Untersuchung der vorderen und hinteren nasalen und pharyngealen Strukturen und ermöglicht die Erkennung von strukturellen Besonderheiten oder Differentialdiagnosen.

Darüber hinaus kann insbesondere in der sekundärärztlichen Diagnostik ein bildgebendes Verfahren sinnvoll sein (siehe Kapitel 7).

Empfehlung:

Bei der Abklärung einer rez. ARS sollte eine Endoskopie, zumindest eine Rhinoskopie erfolgen (starker Konsens, 6/6).

6.3 Welche klinischen Untersuchungsverfahren sollten zur Abklärung einer chronischen Rhinosinusitis eingesetzt werden?

Die klinische Untersuchung zur Abklärung einer CRS entspricht den bereits dargestellten Maßnahmen bei der akuten Form, nicht zuletzt auch, um eine akute Exazerbation der Erkrankung erkennen zu können. Entsprechend der Definition der Erkrankung (siehe Kapitel 4.1) ist in der Regel eine Endoskopie der Nase sowie ggf. eine bildgebendes Verfahren erforderlich (siehe Kapitel 7). Insbesondere die nasale Endoskopie ermöglicht eine detaillierte Untersuchung der vorderen und hinteren nasalen und pharyngealen Strukturen und ermöglicht die Erkennung von strukturellen Besonderheiten oder Differentialdiagnosen und ist in der Abklärung einer CRS unentbehrlich. Eine aktuelle Übersichtsarbeit zum Wert der nasalen Endoskopie im Vergleich zu einer CT-Untersuchung bei Patienten mit Verdacht auf eine CRS bestätigt den hohen diagnostischen Wert der Untersuchung [204].

Empfehlung:

Bei der Abklärung einer CRS sollte eine Endoskopie der Nase erfolgen (Konsens, 5/1).

7 Bildgebende Verfahren

Die Ultraschalluntersuchung der Nasennebenhöhlen ist ein nicht invasives Untersuchungsverfahren, das Flüssigkeitsretentionen im Sinus maxillaris und frontalis darstellen kann. Die Sinus ethmoidales und sphenoidales lassen sich damit nicht beurteilen. Die diagnostische Aussagekraft ist im Vergleich zu Röntgenverfahren (CT, DVT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) deutlich eingeschränkt [185–189, 196].

Die konventionelle Röntgenaufnahme der Nasennebenhöhle in occipitomentaler Aufnahmetechnik kann Verschattungen oder Sekretspiegel nachweisen. Eine Metaanalyse zeigte, dass konventionelle Röntgenaufnahme der Nasennebenhöhlen nur eine eingeschränkte Aussagekraft haben (Sensitivität 76%, Spezifität 79%) [190, 194]. Gegenüber der Computertomographie werden ca. ein Drittel der Fälle mit ARS übersehen. Die Unterscheidung zwischen einer viralen und einer bakteriellen RS gelingt nicht mit ausreichender Sicherheit [234], allerdings spricht ein fehlender Sekretspiegel gegen eine bakterielle RS [195, 234]. Weitergehende Fragestellungen sind nur mit den modernen Schnittbildverfahren zu beantworten [191, 193]. Wichtig ist, dass die prognostische Relevanz der radiologischen Auffälligkeiten in der konventionellen Röntgenaufnahme gering ist [265].

Als derzeit bestes Verfahren zur Darstellung des Nebenhöhlensystems hat sich die hochauflösende Computertomographie (CT) etabliert [192, 220, 222–224]. Zur Beurteilung des Nebenhöhlensystems insbesondere zur OP-Planung sollten Schnittbilder in allen drei Ebenen (axial, coronar, sagittal) vorliegen, diese können aus einem einzigen Datensatz berechnet werden [221, 225, 229]. Bei der CT muss jedoch insbesondere in Anbetracht der benignen Erkrankungen auf die Strahlenexposition geachtet werden. Die Untersuchung ist deshalb in low-dose Technik durchzuführen, je nach Gerätetechnik und Untersuchungsprotokoll ist bei einer typischen Untersuchung von 10 cm Länge mit einer effektiven Dosis von 0,03 - 0,15 mSv zu rechnen [230].

Die digitale Volumentomographie (DVT), im angloamerikanischen Bereich „cone beam computed tomography (CB-CT)“ bezeichnet, wird zunehmend für die Diagnostik der RS eingesetzt. DVT und CT sind hinsichtlich der räumlichen Auflösung im Hochkontrastbereich (Knochendarstellung) wie auch der Strahlenexposition vergleichbar. Wichtigste Limitationen der DVT sind die unzureichende Weichteilauflösung und die relativ lange Aufnahmedauer (Gefahr von Bewegungsartefakten bei unruhigen Patienten). Die Gruppe der DVTs ist sehr heterogen, es bestehen deutliche qualitative Unterschiede zwischen den einzelnen Geräten (Auflösung, Untersuchungszeit und Dosis). [226–228].

Die Untersuchungsqualität von CT und DVT sollte den Maßgaben von computergestützten Navigationssystemen entsprechen und die für sekundäre Rekonstruktionen erforderlichen Dünnschichtdaten auf dem Datenträger mit abgespeichert werden.

Die MRT ist derzeit aufgrund der schlechteren Darstellung der knöchernen Strukturen für die Planung chirurgischer Maßnahmen nicht die Methode der 1. Wahl in der Primärdiagnostik der RS. Sie ist die Methode der Wahl bei intrakraniellen Komplikationen oder Tumoren der Nasennebenhöhlen. Die MRT kann auch als Ausschlussdiagnostik bei Patienten mit erhöhter Strahlensensibilität angewendet werden (z.B. Kinder).

Bei Verdacht auf lokale Komplikationen (siehe Kapitel „Komplikationen und gefährliche Verläufe“) kann der Einsatz eines low-dose-CT oder DVT zur Beurteilung der knöchernen Anatomie gerechtfertigt sein. Bei V.a. intrakranielle Komplikationen ist ein low dose-CT oder DVT nicht ausreichend. Hier bietet zusätzlich ein MRT (bei Kontraindikationen zum MRT ein CT mit Kontrastmittel) wichtige Zusatzinformationen. [253].

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer odontogenen Sinusitis sollte eine klinische Untersuchung durch einen Zahnarzt oder MKG-Chirurgen erfolgen. Hierdurch kann sich die Indikation zu einer zusätzlichen bildgebenden Diagnostik wie einer Panoramaschichtaufnahme (OPT) und/oder Zahnfilme oder bei Unklarheiten einem DVT ergeben [62,286].

7.1 Welche bildgebenden Verfahren sollten zur Abklärung einer akuten Rhinosinusitis eingesetzt werden?

Im Rahmen der Akutdiagnostik der ARS sollten routinemäßig keine bildgebenden Verfahren aufgrund der oben angegebenen Daten erfolgen.

Empfehlung:

Im Rahmen der Diagnostik der ARS sollten routinemäßig keine bildgebenden Verfahren erfolgen (starker Konsens, 8/8).

7.2 Welche bildgebenden Verfahren sollten zur Abklärung einer rezidivierenden akuten Rhinosinusitis eingesetzt werden?

Bei der gesicherten rez. ARS ist routinemäßig keine bildgebende Diagnostik erforderlich. Eine low-dose CT oder DVT kann im symptomfreien Intervall zum Ausschluss anderer Pathologien oder zur OP-Planung durchgeführt werden.

Empfehlung:

Bei der rez. ARS sollte routinemäßig keine bildgebende Diagnostik erfolgen. Eine CT oder DVT kann im symptomfreien Intervall zum Ausschluss anderer Pathologien oder zur OP-Planung durchgeführt werden (starker Konsens, 8/8).

7.3 Welche bildgebenden Verfahren sollten zur Abklärung einer chronischen Rhinosinusitis eingesetzt werden?

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer CRS ist als bildgebende Diagnostik ein low-dose CT die Untersuchungstechnik der Wahl, alternativ ein DVT. In Ausnahmefällen ist ein bereits angefertigtes MRT mit Abbildung der Nasennebenhöhlen zur Diagnostik ausreichend. Es ist zu berücksichtigen, dass die angefertigten Aufnahmen für die Planung und Durchführung einer Operation unerlässlich sind, so dass entsprechende Qualitätsstandards einzuhalten sind. Bei V.a. intrakranielle Komplikationen bietet ein zusätzliches MRT entscheidende zusätzliche Informationen.

Empfehlung:

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer CRS sollte eine Schnittbildgebung erfolgen, im Hinblick auf eine Operation eine CT (alternativ DVT). Die Untersuchungsqualität sollte für computergestützte Navigationssysteme ausreichend sein (starker Konsens, 8/8).

8 Laborchemische und technische Verfahren

8.1 Welche laborchemischen und technischen Verfahren sollten zur Abklärung einer akuten und einer rezidivierenden akuten Rhinosinusitis eingesetzt werden?

Da klinische Untersuchungen [249, 251] und radiologische Verfahren [219] nicht ausreichend zu einer Feststellung von bakterieller Besiedlung der Nasennebenhöhlen und damit potentiell zu einer Feststellung der Wirksamkeit von Antibiotika bei der ARS führen, sind andere diagnostische Tests gefordert.

Erhöhungen von BSG und/oder CRP korrelieren mit Röntgenbefunden, dem klinischen Schweregrad der Infektion [201, 207, 211] und der Wahrscheinlichkeit eines eitrigen Sekrets bzw. Bakteriennachweises aus Sinuspunktionen [212, 242]. Bei Patienten mit ARS hatte die Kombination von positiver BSG plus positivem CRP eine Sensitivität von 0,82, eine Spezifität von 0,57, eine positive Vorhersagewahrscheinlichkeit von 0,68 und eine negative Vorhersagewahrscheinlichkeit von 0,74 für den Nachweis eitrigem Sinussekrets bzw. positiver Bakterienkultur. [242]. Die dabei verwendeten Cut-off-Werte lagen bei BSG>10mm/h (Männer) bzw. BSG>20mm/h (Frauen) und bei dem CRP>10 mg/l (bei Normalbereich 0-5 mg/l).

Eine genauere Aufgliederung der Werte in einer Studie mit der Referenz CT-Diagnose zeigt die steigenden Sensitivitäten / Spezifitäten bei steigenden Entzündungswerten [207] (siehe Tabelle 2), aber sie ersetzen nicht die Bewertung relevanter Symptome bzw. klinischer Befunde [210]. Eine ARS durch Strep. pyogenes oder Pneumokokken weist mit einem durchschnittlichen CRP > 40mg/l höhere Werte auf als Virusinfekte oder Hämophilus- oder Branhamella-Sinusitiden [208].

Die Verwendung von Biomarkern wie CRP oder Procalcitonin kann den Einsatz von Antibiotika reduzieren, ohne die Symptombdauer zu beeinträchtigen [207, 209, 211–213, 216–218].

Tabelle 2: Genauigkeit von Entzündungswerten bei der Diagnose „Akute Rhinosinusitis“ unter primärmedizinischen Bedingungen – je nach Mindestwert (Cut-off)

Untersuchung Diagnostische Kriterien	Sensitivität In % (BSG in mm/h; CRP in mg/l)	Spezifität In %	Referenzmethode	Quelle
BSG>10 (Männer) + CRP > 10 (bei Normalbereich 0-5 mg/l) BSG>20 (Frauen) + CRP>10 (bei Normalbereich 0-5 mg/l)	82%	57%	CT+Punktion (Eiter / Bakt)	[242]
BSG CRP (bei Normalbereich 0-5 mg/l)	BSG>10: 70% BSG>20: 32% CRP>20: 23% CRP>40: 10%	BSG>10: 57% BSG>20: 89% CRP>20: 92% CRP>40: 97%	CT Spiegel oder Verschattung	[207]

Bei Patienten mit starken oder sehr starken Schmerzen im Oberkieferbereich (Schmerzintensität 3,4 oder 5 auf einer Skala von 1-5) kann ein zusätzlicher Nachweis von erhöhten Entzündungswerten (CRP-Erhöhung über 10 mg/l oder eine BSG-Beschleunigung über 10 mm/h bei Männern bzw. über 20 mm/h bei Frauen) die bakterielle Sinusitis so wirkungsvoll herausfinden, dass eine Penicillintherapie nachweisbare Vorteile erbringt [216].

Für den potentiellen Nutzen anderer Biomarker, wie z.B. Stickstoffmonoxid gibt es zwar Hinweise, aber keine Belege in der Therapie [214].

Empfehlung:

Bei Patienten mit ARS oder rez. ARS und starken oder sehr starken Schmerzen kann die Bestimmung von CRP und/oder BSG durchgeführt werden, um die Indikationsstellung zur Antibiotikatherapie zu rechtfertigen (starker Konsens, 8/8).

8.2 Welche laborchemischen und technischen Verfahren sollten zur Abklärung einer chronischen Rhinosinusitis eingesetzt werden?

Zahlreiche Ursachen für chronisch-entzündliche Schleimhauterkrankungen können durch eine zielgerichtete Labordiagnostik entdeckt werden.

Der Nachweis von allergenspezifischen Antikörpern vom Typ IgE (sIgE) weist im Zusammenhang mit den gewonnenen Informationen aus Anamnese, klinischem Befund und den eventuell zusätzlichen Ergebnissen aus Hauttestungen und organspezifischen Provokationstests auf eine Allergie hin und in der Gesamtbetrachtung der verschiedenen Tests kann die klinische Relevanz für die Auslösung einer RS beurteilt werden [215, 338].

Die Mukoviszidose oder cystische Fibrose (CF) beruht auf einem Defekt im Chlor- und Bikarbonattransport (dem „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator proteine: CFTR) [337, 339]. Zur Diagnostik einer CF werden u.a. Schweißtests (der Schweiß von Patienten mit CF enthält mehr als 60 mmol/l beziehungsweise bei Neugeborenen über 90 mmol/l Chlorid) und molekulargenetische Screeningverfahren durchgeführt [337, 339].

Immundefekte auf humoraler und zellulärer Ebene können mithilfe entsprechender Labortests detektiert werden. Immunglobuline vom Typ IgA und IgG, zelluläre Defekte auf der Ebene von B-Zellen, T-Zellen, Neutrophilen/Monozyten und Komplementdefekte spielen eine wichtige Rolle [335, 336, 340, 344, 345].

Zur Überprüfung der Verdachtsdiagnose einer NSAR-Exacerbated Respiratory Disease (NERD, „Analgetika-Intoleranz-Syndrom“, „ASS-Intoleranz-Syndrom“) gilt der orale Provokationstest als Goldstandard. Bronchiale und nasale Provokationstests wurden ebenfalls beschrieben, deren Wertigkeit ist jedoch derzeit nicht eindeutig geklärt [341–343]. Zudem ist in Deutschland kein ASS-Präparat zur nasalen und bronchialen Anwendung zugelassen. Zu beachten ist für alle oben genannten Provokationstests zur Diagnosesicherung, dass diese aufgrund der zum Teil sehr starken Reaktionen bis zur Anaphylaxie potentiell bedrohlich für den Patienten sein können.

Daher ist die Entwicklung verlässlicher in vitro Testverfahren als diagnostische Alternative zur Provokationstestung von hohem klinischem Interesse [334, 342, 343]. Alle bisherigen laborchemischen Tests beruhen auf der Erfassung des gestörten Arachidonsäuremetabolismus dieser Erkrankung [326, 334, 342, 343]. Allerdings hat bislang kein einziger der existierenden und teilweise kommerziell angebotenen Labortests eine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität für eine Anwendung in der Routinediagnostik nachgewiesen und entsprechende Validierungsstudien fehlen häufig [334].

Die Bestimmung von Serum-Enzymen wie z.B. Angiotensin Converting Enzym bei Verdacht auf Sarkoidose, Antikörpertests wie z.B. der Nachweis antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper bei Verdacht auf eine Granulomatose mit Polyangiitis (ehemals Wegener'sche Granulomatose), Untersuchungen der mukoziliären Clearance und/oder der Zilienaktivität können in seltenen Fällen sinnvolle ergänzende Laborverfahren darstellen [340].

Zur Abklärung von Patienten mit CRS können bei Verdachtsmomenten für folgende Grunderkrankungen in Abstimmung mit den beteiligten Fachdisziplinen folgende Untersuchungen erfolgen:

- Mukoviszidose (Schweißtest, ggf. Gentest)
- Immundefekt (z.B. Immunglobuline, T/B-Lymphozyten und deren Subklassen)
- NERD (Parameter Arachidonsäuremetabolismus, spezialisierte Testverfahren zum Nachweis von Metabolismusstörungen)
- Sarkoidose (Bestimmung Angiotensin Converting Enzyme, ACE)
- HIV (HIV-Serologie)
- Granulomatose mit Poliangiitis (z.B. antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)
- Immotiles Zilien Syndrom (Nachweismethoden der mukoziliären Clearance, Zilienaktivität)

Empfehlungen:

- In der Abklärung einer CRS sollten routinemäßig keine speziellen laborchemischen oder technischen Verfahren zum Einsatz kommen (starker Konsens, 8/8)
- Zur Abklärung von Patienten mit CRS sollten nur bei Verdachtsmomenten für kausale Systemerkrankungen in Abstimmung mit den beteiligten Fachdisziplinen weitergehende Untersuchungen erfolgen (starker Konsens, 8/8)

9 Mikrobiologische Verfahren

S. pneumoniae und *H. influenzae* sind in Europa häufig nachweisbare Keime bei bakterieller RS [212]. Ob das Keimspektrum lokal unterschiedlich ist, ist unbekannt. In den Vereinigten Staaten von Amerika werden *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *M. catarrhalis* sowie *S. aureus* nachgewiesen [252, 327]. Allerdings wird auch der Nachweis Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* beschrieben [325]. Gesichert scheint die besondere Bedeutung des Immunstatus des Wirts insbesondere bei Pilzsinusitiden [323]. Verlässliche Daten zu lokal bedeutsamen Keimspektren oder Resistenzen sind nicht allgemein vorhanden. Sollten solche Daten (z.B. über die Hygieneabteilungen größerer Versorgungseinheiten) reliabel vorliegen, muss eine antibiotische Therapie auf dieses Wissen gründen.

Bei der odontogenen Sinusitis maxillaris handelt es sich oft um eine Mischinfektion [324]. Es überwiegen hierbei anaerobe Bakterien. Die am häufigsten isolierten Keime sind Anaerobier der Mundflora, die auch bei den Parodontosen und endodontischen Infektionen vorherrschen (Peptostreptokokken, Fusobakterien, Prevotella, Porphydomonaden) [328]. Ein Spezialfall stellt überstopftes Wurzelkanalfüllmaterial dar, das die Entstehung einer Aspergillose begünstigt [332].

Nur ein sehr geringer Teil der primär viral bedingten RS geht in eine bakterielle RS über. Die Datenlage hierzu ist allerdings dünn und viele der Arbeiten hierzu referieren auf nur zwei Originalarbeiten. Mikrobiologische Untersuchungen bei viral bedingter RS sind in der Regel nicht notwendig [253]. Übliche Zeichen und Symptome einer ARS lassen keine Vorhersage einer purulenten nasalen Sekretion zu (s.o.) [212]. Selbst der Nachweis einer purulenten Sekretion scheint die Nachweisrate für eine bakterielle RS möglicherweise nicht zu beeinflussen [251]. Der Anteil an bakteriell verursachten akuten Rhinosinusitiden wurde im ambulanten Bereich bisher nicht systematisch zwischen Primär- und Sekundärversorgung verglichen. Allerdings zeigten einzelne Untersuchungen zu den Ursachen der ARS eine höhere Prävalenz einer bakteriellen Infektion in der Sekundärversorgung. Diese Untersuchungen (zumeist aus den Niederlanden, Skandinavien, England) bilden jedoch das sehr heterogene Bild der Versorgung in Deutschland nicht hinreichend ab. Es ist daher davon auszugehen, dass sich in Deutschland das Erregerspektrum bei der ARS zwischen einer häufig primärärztlichen Versorgung auf der Spezialistenebene nicht von der primärärztlichen Versorgung auf hausärztlicher Ebene unterscheidet und daher auch die primäre Inanspruchnahme auf der Spezialistenebene wie eine hausärztliche Erstkonsultation behandelt werden sollte.

Die veröffentlichten Daten zur Prävalenz der bakteriellen Infektion bei der ARS variiert von wenigen Prozenten bis zu über 80 Prozent [219]. Diese überraschenden Befunde beruhen auf den im Folgenden beschriebenen Faktoren.

Die Ergebnisse mikrobiologischer Testverfahren bei RS sind abhängig vom Ort der Probenentnahme (Nasenvorhof, mittlerer Nasengang, Sinus etc.) [331, 333]. Ebenso beeinflusst die Art des untersuchten Probenmaterials die Untersuchungsergebnisse (Mucus, Abstrich, Bürstenbiopsie, Spülung, Biopsie) [329, 330, 361, 362]. Die Probenaufbereitung und die verwendeten Detektionsverfahren sind mögliche weitere Ursachen für differierende Ergebnisse [358–360, 363].

Klassische mikrobiologische Kulturverfahren führen beispielsweise zu einer Selektion und Anreicherung bestimmter Bakterien. Mit Sequenzierungstechniken kann wiederum ggf. nicht zwischen Bestandteilen von avitalen oder vitalen Bakterien unterschieden werden. Topische wie systemische therapeutische Interventionen führen zu einer primär nicht immer intendierten Veränderung des sogenannten Mikrobioms der Schleimhäute mit bisher meist unbekannter Bedeutung für das Krankheitsgeschehen [366–368].

Der Nachweis besonderer Lebensformen (small colony variants, Biofilm, intrazellulär) bedarf besonderer Nachweisverfahren (Selektionsmedien, konfokale Laserscanmikroskopie etc.) [349, 350, 357, 364, 365]. Das beauftragte Labor ist ggf. dahingehend zu instruieren, dass auch Methoden zum Nachweis von Biofilm-assoziierten bzw. intrazellulär gelagerten Bakterien zur Anwendung kommen. Auch hinsichtlich des Nachweises von Pilzen gelten die oben genannten Voraussetzungen [348].

Die mikrobiologischen Testverfahren, die bei RS zum Einsatz kommen, sind bisher nicht standardisiert [364]. Ergebnisse aus Studien sind somit nur eingeschränkt vergleichbar. Die Bedeutung der ständigen Interaktion des Mikrobioms mit seinem Wirt in seiner Komplexität ist Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion und nicht annähernd abschließend zu werten [346, 347, 351, 355, 356, 359].

Empfehlungen:

- Bei einer RS sollte auf die Anwendung mikrobiologischer Testverfahren in der Routinebehandlung verzichtet werden (starker Konsens, 8/8).
- Bei der therapieresistenten RS und bei Patienten mit Abwehrschwäche können insbesondere in der Sekundär- und Tertiärebene ein Abstrich mit Antibigramm und ggf. weitere mikrobiologische Testverfahren Grundlage einer kalkulierten Therapie sein. Eine kontrollierte Probenentnahme aus dem mittleren Nasengang, oder (besser) dem Punctum maximum des entzündlichen Geschehens (Operationssitus) sollte dabei angestrebt werden (starker Konsens, 8/8).

10 Allergologische Untersuchung

Die Prävalenz von atopischen Erkrankungen wie der allergischen Rhinitis (AR) ist in den westlichen Industrienationen sehr hoch [352, 354]. In Europa liegt die Prävalenz der AR in der erwachsenen Bevölkerung zwischen 28,5% (Belgien) und 16,9% (Italien), wobei Deutschland in einer großen internationalen Studie mit ca. 24% einen mittleren Platz einnimmt [352, 354]. Es kann zudem von einem zwei- bis dreifachen Anstieg der Prävalenz der AR in Europa innerhalb der letzten Jahrzehnte ausgegangen werden [352, 354]. Die AR hat Auswirkungen auf das Sozialleben, die schulische Leistungsfähigkeit und z.T. auch auf die geistige und körperliche Entwicklung der Patienten [352–354]. Darüber hinaus findet sich eine hohe Rate an Komorbiditäten wie eine RS und weitere wie allergische Konjunktivitis, Asthma, Nahrungsmittelallergien und atopische Dermatitis [292, 352–354]. Zum Management sollte nach einer individuell ausgerichteten allergologischen Diagnostik möglichst früh die adäquate Behandlung eingeleitet werden [353]. Dazu gehören Karenzmaßnahmen, eine Pharmakotherapie und ggf. eine (allergen-) spezifische Immuntherapie (SIT) [289, 291, 293].

10.1 In welchen Fällen sollten bei der akuten Rhinosinusitis allergologische Testverfahren eingesetzt werden?

Bei einer ARS sind allergologische Testverfahren im Regelfall nicht indiziert. Ausnahmen bestehen bei Patienten, die Symptome während der Pollensaison entwickeln und bei denen gleichzeitig Symptome einer allergischen Konjunktivitis, eines Asthma bronchiale, von Nahrungsmittelallergien oder einer atopischen Dermatitis bestehen [215, 290].

Empfehlung:

Routinemäßige allergologische Testungen sollten in der Diagnostik der ARS nicht zum Einsatz kommen (starker Konsens, 7/7).

10.2 In welchen Fällen sollten bei der rezidivierenden akuten Rhinosinusitis allergologische Testverfahren eingesetzt werden?

Eine hochsignifikante Assoziation zwischen allergischer Rhinitis und ARS konnte in einer komparativen Fall-Kontroll-Studie an israelischen Piloten aufgezeigt werden ($p=0,001$) [294] und

wurde in weiteren Studien bestätigt [298, 299]. Das Risiko einer bakteriellen Infektion der oberen Atemwege mit grampositiven Keimen (hpts. Pneumokokken) bei allergischer Rhinitis ist in verschiedenen Studien mit einer adjustierten odds ratio [OR] von 2,13 bis 2,70 (95% Konfidenzintervall 1,04-4,35) erhöht [295, 297]. Das Risiko einer bakteriellen Infektion der oberen Atemwege mit gramnegativen Keimen (hpts. Pseudomonas und Moraxella catarrhalis) bei allergischer Rhinitis wurde nur selten untersucht und mit einer adjustierten odds ratio [OR] von 1,73 (95% Konfidenzintervall 1,12-2,67) erhöht angegeben [297].

Das Risiko einer viralen Infektion der oberen Atemwege ist für einige Virusarten bei vorhandener Inhalationsallergie mit einer adjustierten OR von 2,31 bis 4,0 (95% Konfidenzintervall 1,8-9,0) deutlich erhöht [296, 297].

Bei einer rez. ARS sind daher allergologische Testverfahren auf saisonal vorkommende Inhalationsallergene (in der Regel Pollenallergene) indiziert, wenn Symptome einer intermittierenden Rhinitis (syn. saisonale allergische Rhinitis, Rhinitis allergica seasonalis, Heuschnupfen, Heufieber, Pollinosis) im zeitlichen Zusammenhang mit einer Exposition zum Zeitpunkt des jeweiligen Pollenflugs auftreten [215, 252, 290]. Der zeitliche Bezug zum Pollenflug grenzt ortsabhängig das infrage kommende Allergenspektrum ein.

Allergologische Testverfahren auf ganzjährig vorkommende und meist in Innenräumen anzusiedelnde Inhalationsallergene (in der Regel Allergene von Hausstaub- und Vorratsmilben, Schimmelpilzsporen und Tierepithelien) sind indiziert, wenn Symptome einer persistierenden Rhinitis (Rhinitis allergica perennialis) vorhanden sind [215, 252, 290].

Ein weiterer Grund für die Notwendigkeit des Einsatzes allergologischer Testverfahren ist die Gleichartigkeit der Symptomatik und Klinik von ARS und allergischen Erkrankungen der oberen Atemwege [288, 353]. Nasenatmungsbehinderung, anteriore oder posteriore nasale Sekretion, Riechstörung und ggfls. Kopfschmerz sind gemeinsame Symptome beider Erkrankungen.

Für die Testungen sollten gemäß international gängiger Empfehlungen zunächst Hauttest- und Labordiagnostikverfahren eingesetzt werden [252, 280]. Aufgrund der o.g. hohen Prävalenz ist in mindestens ca. 1/3 der Fälle mit positiven Testergebnissen zu rechnen, die ggfls. durch nasale Provokationstestungen (NPT) hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung zu ergänzen sind [252, 280, 290].

Die Konsequenzen dieser allergologischen Abklärung sind erheblich, teilweise ergeben sich völlig neue Therapiekonzepte mit der Möglichkeit einer effektiven Prophylaxe vor einem Auftreten weiterer Episoden einer ARS und Langzeitschäden der Schleimhäute [299]. Neben Karenzmaßnahmen als Sekundärprävention sind hier die antiallergische Pharmakotherapie [281] sowie die kausale, allergenspezifische Immuntherapie (SIT) zu nennen [291, 293, 353].

Auch für eine langdauernde Anwendung topischer Glukokortikosteroide scheinen die positiven Effekte auf die Schleimhäute mögliche Nebenwirkungen deutlich zu übertreffen [281].

Empfehlung:

Bei ätiologisch ungeklärter rez. ARS kann und bei anamnestischen oder klinischen Hinweis auf eine allergische Genese sollte eine allergolog. Testung erfolgen (starker Konsens, 7/7).

10.3 In welchen Fällen sollten bei der chronischen Rhinosinusitis allergologische Testverfahren eingesetzt werden?

In einem Literatur-Review arbeiteten Wilson et al. heraus, dass für die meisten Phänotypen der CRS kein ursächlicher Zusammenhang mit einer allergischen Genese vom Typ-1 zu bestehen scheint [279], was in Übereinstimmung mit anderen aktuellen Übersichten steht [277]. Allerdings haben verschiedene Formen der mukosalen IgE-Produktion wohl einen erheblichen Einfluss auf den Verlauf und die Ausprägung der CRS [278, 282]. Bei operativ sanierten Patienten hat das Vorhandensein einer Inhalationsallergie jedoch einen negativen prognostischen Einfluss auf das postoperative Ergebnis der Nasennebenhöhlenoperationen [286, 287]. Signifikante Verbesserungen nach einer antiallergischen Behandlung mittels Immuntherapie bei CRS-Patienten treten dementsprechend in vielen Studien hinsichtlich radiologischer Parameter, der Notwendigkeit für Arztbesuche und für die Gabe nasaler und systemischer Glukokortikosteroide und vor allem hinsichtlich der Notwendigkeit von Revisionseingriffen auf [285].

Bei einer CRS sind allergologische Testverfahren auf saisonal vorkommende Inhalationsallergene (s.o.) daher indiziert, insofern sich die chronische Symptomatik des Patienten im zeitlichen Zusammenhang mit einer Exposition zum Zeitpunkt des jeweiligen Pollenflugs verändert [215, 290]. Allergologische Testverfahren auf ganzjährig vorkommende Inhalationsallergene (s.o.) sollten einmal im Krankheitsfall eingesetzt werden [252, 283, 284, 286], spätestens jedoch wenn ein Rezidiv nach erfolgreich durchgeführter sanierender Operation aufgetreten ist [286, 287]. Polysensibilisierungen sind bei diesen Patienten besonders häufig anzutreffen [286, 287].

Empfehlungen:

- Bei CRScNP kann auf eine allergologische Testung verzichtet werden (starker Konsens, 7/7).
- Bei ätiologisch ungeklärter CRSsNP kann und bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen auf eine allergische Genese sollte eine allergolog. Testung erfolgen (starker Konsens, 7/7).
- Bei ätiologisch ungeklärtem, postoperativem Rezidiv einer CRSsNP soll eine allergolog. Testung erfolgen (starker Konsens, 7/7).

11 Nicht-medikamentöse Therapieverfahren

11.1 Welche Rolle spielen nicht-medikamentöse Therapieverfahren bei der akuten und rezidivierenden akuten Rhinosinusitis?

Nasenspülungen:

Ein systematisches Review spricht bei ARS eine deutliche Empfehlung für Nasenspülungen als zusätzliche Maßnahme zur Standardtherapie aus [315]. Die vorliegenden Studien zur Therapie und Prävention der ARS mittels Nasenspülung mit Salzlösungen deuten auf eine vorhandene, aber begrenzte Wirksamkeit und einen präventiven Effekt bei Infektneigung hin. Salinische Nasentropfen/-Sprays können die Anwendungshäufigkeit von Dekongestiva deutlich reduzieren. Auch ein aktueller Cochrane-Report vermutet einen Benefit bei akuten Atemwegserkrankungen durch die Anwendung von salinischen Lösungen [316]. Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden – insbesondere durch hyperosmolare Lösungen - Beschwerden durch Reizung der Nasenschleimhaut beschrieben [314].

Lokale Wärme / heiße Dämpfe:

Aufgrund der Ergebnisse beim banalen Schnupfen kann für die Inhalation heißer Dämpfe (38-42°C) auch bei der ARS ein Effekt vermutet werden. In einigen kleineren Studien konnten einige Tage lang anhaltende symptomatische Linderungen nach Inhalationen heißer Dämpfe (38-42°C) gezeigt werden [312, 313, 317, 321].

Die französische HNO-Gesellschaft empfiehlt durch Ultraschall mikronisierte Inhalationen mittels nasalem Applikator 2xtgl. für 10 min., u.a. bei purulenter ödematöser RS, subakuter RS (4-12 weeks' evolution), Exazerbation einer CRS und postoperativer rhinosinusaler Eiterung > 4 Wochen. Es sollen für bronchopulmonale Erkrankungen zugelassene Substanzen inhaliert werden [322]. Technische Entwicklungen führen zu möglicherweise besser lokalisierter Deposition in der mittleren und hinteren Nase durch spezielle Nasensprays [320]. In Deutschland marktübliche pulsatile Inhalatoren sollen bis zu 50% der Inhalate in den Sinus maxillares deponieren können, wenn bei geschlossenem weichem Gaumen inhaliert wird [318]. An einer kleinen Anzahl voroperierter, inzwischen gesunder Probanden konnte dies allerdings nicht bestätigt werden [319].

Verwertbare Veröffentlichungen zu Infrarotbestrahlung oder Kurzwellentherapie liegen nicht vor, die Anwendung kann daher nicht empfohlen werden.

Akupunktur:

Kleinere Studien zeigen bei ARS eine Schmerzlinderung und Verbesserung der Nasenatmung durch Akupunktur [303, 304, 311]. Andere Studien zeigten hingegen keine überzeugenden Wirkungen [302].

Homöopathie :

Aufgrund der vorliegenden Studien von Wiesenauer et al. und Weiser et al. [300, 301] kann eine wirksame ärztliche Einflussnahme auf die ARS mit homöopathischen Medikamenten als nicht bzw. nicht ausreichend belegt angenommen werden.

Je 72 Patienten mit ARS wurden hingegen in einer randomisierten Studie mit einem homöopathischen Komplexmittel (Kalium bichromicum, Hydrastis und Cinnabaris, alle in D3-Potenzierung, sowie Echinacea D1) oder Placebo behandelt. An den Tagen 0, 7, 14 und 21 wurden 5 typische Sinusitis-Symptome für einen Score mit max. 20 Punkten erhoben. Ein Symptomenscore in der Verumgruppe von Initial 12,1 (+/- 1,6) fiel am siebten Behandlungstag auf 5,9 (+/- 2,0). In der Placebo gruppe betrug der Score anfangs 11,7 +/- 1,6 und stagnierte bis Tag sieben ($p < 0,0001$) [305].

In einer französischen Kohortenstudie wurden 518 Patienten mit oberen Atemwegsinfekten teils von homöopathisch, teils von allopathisch therapierenden Allgemeinärzten behandelt. In den erst genannten Praxen betrug der Antibiotikaeinsatz im Schnitt nur 43%, der Einsatz von Antipyretika 54% gegenüber den zweitgenannten. Während der Symptomverlauf etwa gleich war (OR 1,16, 95% CI: 0,64-2,10), kam es zum 1,7-fachen Anstieg begleitender Infektionen bei den homöopathisch behandelnden Ärzten [309].

Flüssigkeitsaufnahme:

Ein Cochrane Review von 2012 konnte keine RCTs zum Beleg für die häufige Empfehlung zur vermehrten Flüssigkeitsaufnahme bei akuten Infekten der Atemwege finden [310].

Empfehlungen:

- bei einer ARS und rez. ARS können lokale Anwendungen mit physiolog. Kochsalz-Lösung und die Inhalation heißer Dämpfe (38-42°Celsius) empfohlen werden (starker Konsens, 7/7).
- die Wirksamkeit von pulsatile Inhalationen, Akupunktur und Homöopathie kann aufgrund der uneinheitlichen Datenlage nicht abschließend beurteilt werden (starker Konsens, 8/8).

11.2 Welche Rolle spielen nicht-medikamentöse Therapieverfahren bei der chronischen Rhinosinusitis?

Salzlösungen

Salzlösungen, die als Nasentropfen, -spray oder Spülungen appliziert werden, sollen durch Verbesserung der mukoziliären Clearance, Verengung von Gefäßen und Abschwellen der Schleimhaut die Symptome der CRS bessern. 16 randomisierte Studien untersuchten bislang den Effekt von iso- oder hypertoner Nasenspülung bei CRS [308], u.a. auch im postoperativen Situs [306]. Diese Studien umfassten alle Versorgungsebenen. Dabei verbesserten sich die subjektiven Beschwerden im Vergleich zu fehlender Therapie um eine standardisierte durchschnittliche Gruppendifferenz (standardized mean difference) von 1,42 [95% CI, 1,01-1,84] [257]. Entsprechend liegt Evidenz vor, dass Kochsalz Nasenspülungen effektiv sind, die Symptome der CRS zu bessern [308]. Die Spülung mit NaCl muss daher als Standardtherapie der CRS angesehen werden [307].

Gemäß eines aktuellen Cochrane Reviews ist dabei die Datenqualität sehr begrenzt, so wurden nur 2 Studien [62, 63] qualitativ eingeschlossen, keine erfüllte die Gütekriterien der Cochrane Collaboration, um eine Meta-Analyse zu ermöglichen [61]. Damit verringerte sich die Datenbasis des Review deutlich gegenüber dem Cochrane Review aus dem Jahre 2007 [59], da die Einschlusskriterien stärker den Empfehlungen des EPOS-Papers 2012 [252]– und damit auch der in dieser Leitlinie verwendeten Krankheitsdefinition folgen. Dabei bessert eine 2%-ige, hypertone Nasendusche von 150 ml im Vergleich zur „üblichen Pflege“ [60] die Symptomatik der CRS mit moderater Effektstärke. Die Datenqualität wird allerdings als gering (nach 3 Monaten) bzw. sehr gering (nach 6 Monaten) eingeschätzt. Nebenwirkungen wurden von 23% der Patienten berichtet bei allerdings begrenzter Anzahl von Studienteilnehmern (N=76).

Topisches kortisonhaltiges Nasenspray zeigte sich gegenüber NaCl-Inhalationen deutlich überlegen in Bezug auf die subjektive Lebensqualität und den Endoskopiescore [62]. Allerdings wiesen Probanden mit NaCl-Inhalationen weniger Nebenwirkungen, wie z.B. Epistaxis, auf und die Datenqualität wurde als gering eingeschätzt.

Zusammenfassend gibt es auch nach Cochrane-Maßstäben Hinweise, dass die Anwendung von Salzlösungen die Symptomatik von Patienten mit CRS bessert.

Auch wenn die Cochrane Collaboration die folgenden Studien und Ergebnisse aus methodischer Sicht für den Einschluss in ihren Review nicht berücksichtigte, verweisen die Autoren auf die untersuchten Applikationsmodi und –inhaltsstoffe, um auf einer deutlich breiteren Datenbasis und im klinischen Kontext Empfehlungen abzugeben. Der Vergleich von zwei verschiedenen Applikationsmodi

(Sterimar und SinuRinse) bei 31 Patienten mit CRS belegte eine passagere Überlegenheit eines Systems nach 2 und 4 Wochen, aber nicht 12 Wochen nach der NNH-Operation [64].

Eine umfangreiche Analyse [68] der derzeitigen Literatur (N=1596 Publikationen) zum Vergleich der Effektivität von Nasenspülung und Nasenspray identifizierte nur eine Studie (N=127), die bei Gebrauch einer isotonen Lösung auf einen gewissen zusätzlichen Nutzen einer Nasendusche über den einer Applikation als Nasenspray hinweist [69]. Da parallel weitere Medikamente angewendet werden konnten, liegt damit zusammenfassend keine eindeutige Datenlage vor [59, 68].

Hierbei sind mit geringem Druck applizierte, hochvolumige, eher hyperosmolare Salzlösungen als wirkungsvollste Applikationsformen erkannt worden [213, 314]. Eine Empfehlung zum Gebrauch entweder einer iso- oder einer hypertonen Salzkonzentration kann aber aufgrund der begrenzten Datenlage nicht eindeutig gegeben werden [59].

Hypotone Salzlösungen führten in-vitro zu deutlichen Veränderungen der Zellmorphologie [67]. Aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen werden sie nicht regelhaft angewendet. Vergleichende, hochwertige Untersuchungen zur Nebenwirkungsrate liegen aber nicht vor.

Bei Erwachsenen zeigten allerdings zwei randomisierte Studien [65] eine stärkere subjektive Symptombesserung bei Anwendung einer mineralisierten Spülung mit Meersalz im Vergleich zur Anwendung von topischen Steroiden und hypertoner Salzlösung. Aufgrund einer Drop-out Rate von 30% bei moderater Patientenzahl (N=114) sind weitere Studien nötig, um diesen möglichen Zugewinn an therapeutischer Effektivität zu bestätigen. Der Gewinn an Lebensqualität konnte in einer weiteren Studie für mineralisiertes Meersalz wiederholt berichtet werden [66].

Unterstützt wird der Ansatz einer mineralhaltigen Spüllösung (Totes Meer Salz) durch eine Studie, in der die schwefelhaltige Spüllösung eine vermehrte Besserung der subjektiven Symptomatik, aber auch von objektiven Parametern im Vergleich zu NaCl-Nasenspülung zeigte [58], sowie einer weiteren Studie mit Verwendung einer mineralsalzhaltigen Spüllösung, die eine Besserung des Lokalbefundes bewirkte (N=80) [50]. Auch bromhaltige Lösungen bestätigten den positiven Effekt, der über den von Salzlösungen hinausgeht [49, 51].

Es fehlen detailliertere Studien zur Dauer, Häufigkeit bzw. Frequenz und Applikationsmodus der Anwendung der Nasendusche. Nach Übereinstimmenden Untersuchungen bewirken verschiedene Kopf- und Körperhaltungen eine unterschiedliche Penetration in die Nasennebenhöhlen [47, 48], ein Nachweis des Einflusses auf die klinische Effektivität steht aber noch aus.

Weitere untersuchte Inhaltsstoffe für die Nasenspülung:

Auf Sekundär- und Tertiärebene erfolgten weitere Untersuchungen zu möglichen Inhaltsstoffen einer Nasenspülung. Eine randomisierte Studie zum postoperativen Vergleich von Ringer-Lösung mit iso- oder hypertoner NaCl-Spüllösung zeigte eine Überlegenheit von Ringer-Lösung für das subjektive

Befinden. Spülung mit hypertonischer Lösung war dagegen mit einem besseren Lokalbefund assoziiert [52].

Zugabe von Hyaluronsäure zur NaCl-Nasenspülung war in der postoperativen Situation 30 Tage nach Therapiebeginn überlegen im Hinblick auf das subjektive Befinden (N=127) [56].

Die Zugabe von Xylitol steigerte die Effektivität von NaCl-Nasenspülungen zusätzlich: Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, doppelt-verblindeten crossover Studie zeigte eine zehntägige Therapie bei 20 Patienten mit CRS eine signifikante Besserung der Lebensqualität. Häufigste Nebenwirkung war ein süßer Geschmack (21%) [57].

Bei Verwendung von Nasenduschen besteht die Gefahr einer rekurrenten Infektion bei mikrobieller Besiedelung des Spülgefäßes, in ca. 50% der Fälle mit Staph. Aureus [55]. Daher wird die regelmäßige Reinigung, auch Desinfektion bzw. der Wechsel bei offensichtlicher Verschmutzung durch die Hersteller empfohlen. Die in Deutschland derzeit am Markt angebotenen Nasenduschen weisen in Ihrer Gebrauchsanweisung darauf hin, dass sie z.T. durch Eintauchen in kochendes Wasser für 5-15 min., mit einem thermischen Desinfektionsgerät für Babyflaschen oder in der Spülmaschine bei einem Programm mit 50°C desinfiziert werden können. Einige Hersteller bescheinigen eine begrenzte Haltbarkeit von 200 Anwendungen, fast alle raten zum Austausch bei sichtbaren Verschmutzungen und Verfärbungen. Der Anwender sollte in jedem Fall die Gebrauchsanleitung der jeweiligen Nasendusche befolgen, um Schäden zu vermeiden. Zusätzlich wurde geraten, die Spüllösung im Kühlschrank aufzubewahren oder jeweils frisch zuzubereiten.

Akupunktur:

Untersuchungen zu diesem Gebiet sind rar. 21% der israelischen und 29% der taiwanesischen Patienten mit CRS sollen begleitend Akupunktur und andere Hilfsmittel der traditionellen chinesischen Medizin anwenden [53, 54]. Gemäß einer populationsbasierten Untersuchung aus Taiwan verwenden dort deutlich weniger CRS-Patienten Akupunktur als traditionelle chinesische Kräuter [53]. Entsprechend ergab traditionelle chinesische Akupunktur (AP) in einer dreiarmigen Studie an 65 Patienten mit Sinusitis-Symptomen länger als drei Monate im Vergleich mit konventioneller antibiotischer, dekongestiver und topischer Behandlung sowie mit Sham-AP-Behandlungen keine unterschiedliche Bewertung der Behandelten bzgl. der gesundheitlichen Lebensqualität [302]. An 25 Patienten mit einer hypertrophen Schleimhaut des unteren Nasenganges wurde der Grad der obstruktiven Schwellung kontinuierlich mittels optischer Rhinometrie aufgezeichnet. Währenddessen erfolgten APen und Sham-APen - keine der Nadelbehandlungen verbesserte die nasale Obstruktion. Verum-AP wirkte allerdings schneller und hielt kürzer an (gemessen mit VAS-Score und an der Durchblutung der Nasenschleimhaut) [85].

Neben Fallberichten [86] zeigte eine koreanische Untersuchung eine relevante Besserung der sinunasalen Beschwerden bei 19 CRS-Patienten und allergischer Rhinitis [86]. Bei gleichzeitiger Anwendung von Akupunktur, Akupressur und einer Diätumstellung konnte eine Besserung sinunasaler Beschwerden bei einer kleinen Kohorte von 11 Patienten bestätigt werden [84].

Diese Besserung mag durch die belegte, aber begrenzte [82] Wirksamkeit von Akupunktur bei Patienten mit allergischer Rhinitis verursacht sein.

Homöopathie:

Homöopathische Medikamenten werden von Patienten mit CRS angewendet. Dabei zeigte eine nicht kontrollierte Beobachtungsstudie an 628 Patienten eine Besserung der CRS [83] sowohl nach drei-, wie auch nach sechs-monatiger Therapie gemessen anhand eines „chronic sinusitis assessment score“, der sich aus subjektiven und objektiven Befunden zusammensetzt. Eine ältere, primärärztliche Untersuchung zeigte in 67% eine Besserung der Zeichen einer CRS für die Kombination von Luffa operculata D4, Kalium bicromicum D4 und Cinnabaris D3 für die Kombination von Kalium bicromicum D4 und Cinnabaris D3 und für Luffa operculata D4 allein, jeweils im Vergleich zu Placebo [300].

Warme / heiße Dämpfe

Zur Inhalation mit wärmen / heißen Dämpfen können zusätzlich zu den Aussagen, die zur Anwendung von Salzlösungen gemacht wurden, keine weiteren Studien angeführt werden.

Empfehlungen:

- eine nasale Anwendung von Salzlösungen z. B. als hochvolumige (≥ 150 ml), iso- bis leicht hypertone Spülung sollte für die symptomatische Therapie der CRS zum Einsatz kommen (starker Konsens, 7/7)
- die Wirksamkeit von Akupunktur und Homöopathie kann aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht abschließend beurteilt werden (starker Konsens, 8/8).

12 Phytotherapeutika

Wegen der großen Akzeptanz bei pflanzlichen Präparaten [87] und deren breiter Verwendung ist die wissenschaftliche Literatur sehr zahlreich. Ein generelles Problem der meisten Phytotherapeutika liegt in der unzureichenden Standardisierbarkeit von Pflanzenextrakten, die ja meist mehrere wirksame Substanzen in schwankenden Zusammensetzungen enthalten – je nach Extraktionsverfahren, Jahrgang, Anbauggebiet etc. Insofern garantiert die gleiche Heilpflanze keine gleiche Wirksamkeit der Extrakte. Es existieren deutlich weniger auf Präparate als auf die Pflanzen bezogene wissenschaftliche Untersuchungen. Dies sind meist firmengetragene Studien, die zulassungsrelevant angelegt wurden. Phytotherapeutika unterliegen dem Arzneimittelgesetz und haben dieselben Auflagen wie synthetische Arzneimittel für die Zulassung zum Medikamentenmarkt zu erfüllen.

Mehrere systematische Reviews haben Studien zu Phytotherapeutika insbesondere zur Behandlung der ARS evaluiert und teilweise positiv bewertet. Allerdings wird die Qualität von eher kleinen und meist Firmen-gesponserten Studien als mäßig eingeschätzt [91, 92].

12.1 Welche Rolle spielen Phytotherapeutika bei der akuten und der rezidivierenden akuten Rhinosinusitis?

Alpenveilchen- Extrakte (*Cyclamen europeum*):

In einer randomisierten kontrollierten Studie an 99 Erwachsenen mit mittelschwerer RS wurde parallel zu einer einwöchigen Behandlung mit 3x500mg Amoxicillin zusätzlich 14 Tage Nasenspray mit Alpenveilchen-Extrakt oder Placebo gegeben. Nach einer Woche zeigte sich unter Verum keine Änderung des durchschnittlichen Symptomscores (primärer Endpunkt), aber etwas geringere Schmerzen (einer der sekundärer Endpunkte) [90].

Patentierter Extrakt aus Ampfer, gelbem Enzian, Holunder, Eisenkraut, Schlüsselblume

In randomisierten klinischen Studien zeigte der Extrakt als Komedikation neben Antibiotika bei ARS eine Symptomlinderung und Heilungsbeschleunigung um durchschnittlich 2 Tage [81, 88, 89]. Auch eine Metaanalyse Placebo-kontrollierter Studien zu den Extrakten [73] zeigte positive Effekte bei ARS. Zwei nach EPOS-Guidelines randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studien (Arhus 1 und 2) wurden an insgesamt 600 Patienten mit ARS mit einem (Misch-) Extrakt aus den genannten fünf Pflanzen (BNO 1016, Handelsname: Sinupret extract®) durchgeführt. Die Tagesdosis betrug 480 mg. Es kam zu klinisch signifikanter Symptomlinderung mit Heilungsbeschleunigung nach gepoolter

Analyse um durchschnittlich ca. 4 Tage [72, 74]. Dieser gegenüber den bisherigen Zubereitungen doppelt dosierte (Misch)-Extrakt aus Schlüsselblume, gelbem Enzian, Holunder, Eisenkraut und Ampferkraut erreichte nach 15 Tagen Behandlungsdauer in der gleichen Untersuchung eine klinisch signifikante Symptomverbesserung gegenüber Placebo im krankheitsspezifischen Major Symptom Score (primärer Endpunkt) von 1,7 Score Punkten. Auch konnte eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen den verwendeten Tagesdosierungen, 240 mg und 480 mg Sinupret extract® hergestellt werden [74]. UAW wurden beim Verum in 9,8%, bei Placebo in 14,1% der Fälle angegeben, die „number needed to treat“ (NNT) mit sieben (N=300, dRCT) [72].

Eukalyptus-Extrakte:

In jeweils zwei RCTs zeigten pflanzliche Präparate eine Symptomlinderung und Heilungsbeschleunigung als Komedikation neben Antibiotika bei ARS für Myrtol [70, 71] bzw. Cineol [75, 79].

Eine Zubereitung aus fünf Heilpflanzen (BNO 1016) wurde gegen Cineol in einem RCT bei ARS mit 75 Patienten in jeder Gruppe getestet. Primär wurden ein Befund-Summenscore, sekundär einzelne Symptome an Tag 4 und an Tag 7 beurteilt. Für Cineol ergaben sich an Tag vier 6,7 (+/-3,4) und an Tag sieben 11,0 (+/-3,3) Verbesserungspunkte, für das Kontrollpräparat 3,6 (+/-2,8) respektive 8,0 (+/-3,0) Summenpunkte ($p < 0,0001$) [79].

Sonnenhut (Echinacea)-Extrakte:

Zu Echinacea-Extrakten liegen keine relevanten Studien zur ARS oder rez. ARS vor.

Pelargonium-Extrakte:

Pelargonium sidoides (Handelsname Umckaloabo®) wurde in einer RCT gegen Placebo bei ARS getestet. 103 Patienten mit einer mutmaßlich bakteriellen ARS wiesen im Sinusitis Severity Score mindestens 12 von 24 Punkten auf. Präparat oder Placebo wurden mit 3x60 Trpf. tgl. verabreicht. Nach 7 Tagen betrug der Unterschied zwischen den Gruppen 3,0 Punkte (95% Konfidenzintervall 2,0 – 3,9, $p < 0,00001$). Die Medikamente wurden gut vertragen, die Studie wurde nach sieben Tagen wg. Überlegenheit des Verums gestoppt [80]. Ein Cochrane Review [78] fand nur eine verwertbare Studie zu Pelargonium sidoides (Umckaloabo®) bei RS. Pelargonium sidoides (P. sidoides) wird in dem Review als möglicherweise effektiv in der Symptomerleichterung bei akuter Sinusitis und grippalem Infekt bei Erwachsenen bezeichnet.

Enzym-Präparate:

In einem systematischen Review [91] wurde eine Metaanalyse von zwei älteren und kleinen Studien bei Patienten mit ARS [76, 77] durchgeführt: dabei fanden sich signifikante Effekte auf einige der nasalen Symptome. Neuere Studien für Erwachsene mit RS fanden sich nicht.

Sonstige:

Entgegen dem subjektiven Eindruck hat der Zusatz ätherischer Öle bei der Inhalation keine nachgewiesenen klinischen Effekte.

Empfehlungen:

- eine Behandlung der ARS mit einem patentierten (Misch-)Extrakt (BNO 1016) oder definierten Eucalyptusextrakten kann empfohlen werden (starker Konsens, 6/6).
- für eine Empfehlung pro oder kontra Phytotherapie bei rez. ARS ist die Evidenzlage nicht ausreichend.

12.2 Welche Rolle spielen Phytotherapeutika bei der chronischen Rhinosinusitis?

Eine aktuelle Metaanalyse Placebo-kontrollierter Studien zu einem Extrakt aus Ampfer, gelbem Enzian, Holunder, Eisenkraut und Schlüsselblume [73] zeigte positive Effekte in geringerem Ausmaß auch bei CRS.

Bromelain verbesserte in einer sehr kleinen Studie den Symptomscore für CRS, den Rhinoskopie-Score und die Lebensqualität, wenn es bei CRS in Dosen von 3000 mg (6 Tbl.) tgl. gegeben wurde (N = 24) [16].

Zu den übrigen Phytotherapeutika sind keine relevanten Studien bei CRS verfügbar.

Empfehlung:

Für eine Empfehlung pro oder kontra Phytotherapie bei CRS ist die Evidenzlage nicht ausreichend (starker Konsens, 6/6).

13 Medikamentöse Therapieverfahren

13.1 Welche Rolle spielen medikamentöse Therapieverfahren bei der akuten und der rezidivierenden akuten Rhinosinusitis?

Dekongestiva:

Sympathomimetika oder Parasympatholytika können systemisch und/oder lokal eine vasokonstringierende Wirkung mit vorübergehender Anschwellung der Nasenschleimhaut entfalten und dadurch lt. einiger Studien eine kurzfristige Verminderung von Schmerzen, eine freiere Nasenatmung und eine Erweiterung der Ostien bewirken [13–15, 17]. Andere Studien konnten keine Verbesserungen der Symptome gegenüber Placebo zeigen [18].

Wegen der Gefahr des Rebound-Effektes bzw. der Gefahr der Rhinitis medikamentosa empfehlen alle internationalen Leitlinien die Beschränkung der Nutzungsdauer der lokalen Vasokonstringentien (z.B. Xylometazolin bzw. Oxymetazolin 0,05 % oder Ipratropiumbromid 0,03 oder 0,06 %) auf längstens 7 Tage. Eine geringere Gefahr besteht bei niedrigen Dosierungen und bei Vermeidung von Präparationen mit Konservierungsstoffen (z.B. Benzalkoniumchlorid).

Anhand der vorliegenden Studien muss von klinisch relevanten Reiz- und Schädigungswirkungen durch Benzalkoniumchlorid (= BKC) in Nasentropfen und Nasensprays ausgegangen werden [4, 12, 19–23].

Da inzwischen auch BKC-freie Präparationen erhältlich sind, wird eine Einschränkung der Verwendung von BKC empfohlen. Insbesondere Allergiker und Langzeit-Nutzer von Nasensprays sollten diese Substanz meiden.

In einem aktuellen Cochrane Review wird die klinische Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von nasalen und systemischen Dekongestiva neu bewertet [5]. Aus dieser Cochrane-Analyse lassen sich keine Unterschiede bezüglich des Sicherheitsprofils zwischen lokal und systemisch applizierten Sympathomimetika feststellen und beiden wird eine gute Verträglichkeit im Rahmen der kurzzeitigen Behandlung der akuten Rhinosinusitis bescheinigt. In 15 Studien mit 1838 Teilnehmern fanden sich jedoch mehr belastbare klinische Daten zur Sicherheit oral applizierter, systemischer Dekongestiva als für die lokale Applikation. Für die lokale Anwendung gilt die Empfehlung zum Gebrauch über max. 10 Tage in möglichst geringer Dosierung und ohne Benzalkoniumchlorid-Zusatz. Im Falle der Ausbildung einer Rhinitis medikamentosa wird eine Entwöhnung, z.B. nach einem Stufenschema unter Verwendung eines topischen Kortikoids, empfohlen [3].

Sekretolytika:

Die chemisch definierten Sekretolytika Acetylcystein und Ambroxol werden zwar häufig unterstützend neben der Antibiotikagabe bei der ARS eingesetzt, jedoch liegt für den Nutzen dieser Therapie keine Evidenz vor

Steroide:

Mehrere aktuelle Leitlinien [1, 252, 253] empfehlen topische Steroide als generelle Therapieoption bei ARS. Die beiden Ausgangsleitlinien [244, 245] sind dagegen für den hausärztlichen Bereich zurückhaltend. Wegen der Diskrepanz wurde eine erneute Evidenzrecherche durchgeführt.

Topische Steroide bei ARS:

Für durch Röntgen oder Endoskopie nachgewiesene ARS von mehr als 1 Woche Dauer ziehen die Autoren eines aktuellen Cochrane-Reports [2] die Schlussfolgerung, dass eine Therapie mit Kortikoid-Spray als Mono- oder Co-Therapie mit Antibiotika mäßige Effektivität bezüglich symptomatischer Besserung bietet.

Die vier eingeschlossenen Studien wurden allerdings an Klinikambulanzen durchgeführt [6, 9–11] bzw. untersuchten Patienten mit rezidivierender oder allergischer RS [9–11]. Die Ergebnisse sind deswegen auf die primärmedizinischen Verhältnisse nicht übertragbar.

Die Einschlusskriterien eines zweiten systematischen Reviews [7] beziehen ebenfalls neben unkomplizierter ARS vorwiegend die Studien mit rez. ARS bzw. das Klientel von Klinikambulanzen ein [6, 8–11, 39].

Die einzige im rein hausärztlichen Setting durchgeführte RCT an 240 Erwachsenen mit unkomplizierter ARS fand keine Vorteile für die Verwendung intranasaler Steroide [39]. Die Diagnose wurde dabei rein klinisch gestellt: mindestens 3 Symptome und 1 Befund bei weniger als einer Woche Krankheitsdauer.

Orale Steroid-Medikation bei ARS:

Ein Cochrane Review [40] fand keinen positiven Effekt einer Steroidmedikation bei Erwachsenen mit nur klinisch diagnostizierter akuter Sinusitis im hausärztlichen Bereich [36, 38].

Die meisten Studien stammen aus HNO-Ambulanzen und zusätzlicher radiologischer Diagnosestellung [37, 41, 45]. Dort zeigte sich (in Kombination mit Antibiotikagabe und bei erheblichem Risiko für Bias) eine NNT von 7 für Symptomlinderung bzw. für kurzfristige Schmerzlinderung. Die Steroid-Dosierungen lagen bei 24-80mg Prednisolon für 3 bis 7 Tage bzw. 1mg Betamethason täglich für 5 Tage.

Topische Steroide bei der rez. ARS:

Ein systematisches Review [46] fand drei relevante Studien, die allerdings alle CRS und rez. ARS zusammen untersuchten. Insgesamt wird dort die Evidenzlage wegen des Risikos für Bias als nur mäßig gut eingeschätzt.

Die multizentrische Studie von Meltzer [8] schloss Kinder ab 12 Jahren mit rez. ARS ein und wurde u.a. an zahlreichen Allergiker-Ambulanzen durchgeführt. Die Studie von Qvarnberg [44] untersuchte 40 Patienten mit chronischer oder rezidivierender RS, die zu einer operativen Versorgung überwiesen wurden.

Die methodisch beste und für die Fragestellung relevanteste Studie von Dolor [10] umfasste insgesamt 95 erwachsene Patienten mit rez. ARS (79%) oder CRS (21%); die Hälfte wurden in der Primärebene bzw. an HNO-Ambulanzen behandelt. Eine Behandlung mit einmal täglich 200µg Fluticason intranasal für drei Wochen zusätzlich zu 10 Tagen Behandlung mit Cefuroxim führte zu einer subjektiven Besserung nach im Median 6 Tagen gegenüber 9,5 Tagen unter Placebo.

Antihistaminika:

Bei bekannter allergischer Disposition (Anamnese, positiver kutaner Allergietest, Nachweis von spezifischem IgE) konnte bei Patienten mit einer ARS der Niesreiz und die Nasenobstruktion durch 10mg/d Loratadin gelindert werden [42]. Ein Behandlungsversuch ist auch denkbar mit topischen H1-Blockern (=Antihistaminika) [27, 35, 43].

Schmerzmittel:

Bei der ARS wird lediglich bei bestehenden Schmerzen und nicht als abschwellende Maßnahme die Einnahme von Analgetika / Antiphlogistika empfohlen. Wegen der stärker entzündungshemmenden Wirkung ist ASS und Ibuprofen vor Paracetamol in dieser Indikation zu empfehlen, wegen der besseren Magenverträglichkeit bzw. falls im Behandlungsverlauf eine operative Intervention geplant ist oder notwendig wird, Ibuprofen vor ASS. Es liegen hierzu keine Studien bei RS vor, eine Behandlung sollte je nach Effekt erfolgen.

Sonstige:

Weder in Bezug auf die Gabe von Zink noch auf die Gabe von Vitamin C liegen klinische Studien zur Wirksamkeit bei ARS vor, daher kann eine Anwendung derzeit nicht empfohlen werden.

Empfehlungen:

- Dekongestiva können zur symptomatischen Linderung bei ARS verwendet werden. Topische Dekongestiva sollen frei von Benzalkoniumchlorid sein. Dekongestiva sollten nicht länger als 10 Tage angewendet werden (starker Konsens 9/9). Bei einer ARS und bei einer rez. ARS können Schmerzmittel zur symptomatischen Therapie empfohlen werden (starker Konsens, 7/7).
- Bei einer akuten allergischen und bei der rez. ARS sollten lokale Kortikoid-Anwendungen erfolgen (starker Konsens, 4/4).

13.2 Welche Rolle spielen medikamentöse Therapieverfahren bei der chronischen Rhinosinusitis?

Dekongestiva

Die Verbreitung des Einsatzes von Dekongestiva durch HNO-Ärzte ist gemäß Umfragen eher gering [28]. Dabei erscheint das Risiko, die rezeptfrei verfügbaren Dekongestiva dauerhaft bei CRS oder einer chronischen Nasenatmungsbehinderung anderer Genese zu verwenden, deutlich erhöht: von 895 Patienten mit chronischer mittelgradiger bis schwerer Rhinitis verwendeten 49% abschwellende intranasale Mittel seit mehr als einem Jahr. Ausgeprägte nasale Blockade, langes Leiden, Schlafstörungen, Übergewicht und die Aufforderung zu geringerem Konsum verstärkten den übertriebenen Gebrauch von Dekongestiva [26].

Neben Dekongestiva aus Adrenalin-Derivaten werden neuerdings Capsaicin haltige Sprays versucht – mit langanhaltender antiphlogistischer Wirkung bei der chronischen (nichtallergischen) Rhinitis [24], dies allerdings noch mit unbekanntem Verbreitungsgrad.

Sekretolytika

Bisher wurde die Studienlage für die Anwendung von Sekretolytika bei der chronischen Sinusitis als nicht ausreichend belegt angesehen [244, 245, 252]. Daher erfolgte eine dezidierte Literatursuche. Dabei zeigten sich in den letzten 5 Jahren folgende neue Studien:

In einer prospektiven Pilotstudie zeigte das Mukolytikum Erdosteine alleine eine stärkere Verbesserung der Symptomatik als Erdosteine mit einem topischen Glukokortikoid bei Patienten mit CRScNP [25]. Alternativ ist hier ein partieller Antagonismus der gut belegten Wirkung von Glukokortikoiden ein Erklärungsansatz.

Aufgrund der geringen Anzahl von Studien, deren Güte und der niedrigen eingeschlossenen Patientenanzahl können Mukolytika nicht sicher die Symptomatik einer CRS bessern, die Anwendung kann aber in bestimmten Subgruppen als Therapieoption angewendet werden. Dabei ist die Studienlage weitgehend auf den HNO-ärztlichen Bereich begrenzt.

Glukokortikosteroide

Die Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden gilt als die Erstlinientherapie der CRS [1, 244, 245, 252]. Sie gilt für alle Versorgungsebenen. Entsprechend werden sie auch häufig gemäß Umfragen zur Therapie der CRS verordnet (z.B. von Allergologen in 74,6%) [29].

Bislang untersuchten insgesamt 25 randomisierte Studien den Effekt von Glukokortikoiden bei CRS [308]. So konnte in einer Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit CRS unter Anwendung von Mometason-Fuorat insbesondere eine Besserung der nasalen Sekretion und der Nasenatmungsbehinderung im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden [33].

Ein aktueller Cochrane Review identifizierte 18 Studien zum Einschluss in eine qualitative, sowie 13 in eine quantitative Analyse zur Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalen, topischen Glukokortikoiden bei CRS [34]. In der weiteren Analyse verringert sich die Studienanzahl so weit, dass nur noch eine Studie [32] mit Patienten mit CRSsNP im Hinblick auf die Wirkung auf die Lebensqualität untersucht wurde. Entsprechend verzichtet der Cochrane Review auf eine separate Darstellung der Ergebnisse an Patienten mit CRScNP und CRSsNP. Er weist eine Besserung der subjektiven Symptomatik, speziell der Nasenatmung, Rhinorrhoe, Riechstörung und von Kopf-/Gesichtsschmerz nach [34]. Dabei erscheinen die ersten drei Symptome stärker verbessert, bzw. die Besserung mit höherer Datenqualität nachgewiesen. Die Effektstärke wird als moderat angegeben.

Die Datenlage ist für topische Glukokortikoide bei CRScNP relativ klar: Sie führen zu einer Besserung der subjektiven Symptomatik, eine Verringerung der Größe der nasalen Polypen sowie eine Senkung der Rezidivhäufigkeit von Polypen nach Nasennebenhöhlenoperationen [257]. Ihre Wirkung (hier: Fluticason 400 µg 2x /die) im Hinblick auf das Riechvermögen kann aber durch eine NNH-OP noch gesteigert werden [30]. Auch eine Besserung der subjektiven Lebensqualität wurde berichtet [31]. Ein aktueller Cochrane Review zum Vergleich verschiedener topischer Glukokortikoide konnte keine Überlegenheit von Fluticason versus Mometason oder Beclomethason im Hinblick auf Wirksamkeit oder Nebenwirkungen feststellen [154]. Eine höhere Dosierung scheint möglicherweise die Lebensqualität mehr zu verbessern, allerdings auf Kosten einer größeren Häufigkeit einer Epistaxis.

Die systemische Anwendung von Glukokortikoiden kann allein oral oder zusätzlich zur topischen Therapie erfolgen.

Die alleinige, orale Gabe von Glukokortikoiden über zwei oder drei Wochen bei CRScNP bessert gemäß eines aktuellen Cochrane Reports [155] die subjektive Sinusitis-spezifische Lebensqualität und die Schwere der Erkrankung gemessen anhand der Ausprägung der Symptome. Die Größe der Polypen verringert sich im Rahmen der oralen Therapie [257] mit einer größeren Effektstärke als durch die topische Therapie alleine [155]. Diese Wirkung war 10 [153] bzw. 26 Wochen [151] nach Therapie nur noch in verringertem Ausmaß nachweisbar, so dass aufgrund der Heterogenität der Daten die Autoren darauf hinweisen, dass der Therapieeffekt zu diesem Zeitpunkt nicht mehr sicher nachgewiesen werden kann.

Die orale Gabe verursacht dagegen wahrscheinlich mehr gastrointestinale Nebenwirkungen (risk ratio (RR) 3,45; 95% Konfidenzintervall 1,11 – 10,78; 187 Teilnehmer und Schlafstörungen (RR 3,63; 95% Konfidenzintervall 1,10 – 11,95; 187 Teilnehmer [152, 153, 156] im Vergleich zu Placebo. Ein erhöhtes Risikoprofil für Stimmungsänderungen konnte nicht nachgewiesen werden.

Eine zusätzliche systemische (orale) Glukokortikoid-Gabe bessert die Größe nasaler Polypen stärker als die topische Gabe allein [160]. Dies wurde in einem aktuellen Cochrane Review bestätigt [161]. Bei allerdings nur einer Studie (N=30), die den additiven Effekt von oralen Glukokortikoiden zur topischen Therapie bei Erwachsenen untersucht hat [160], besteht aufgrund der als sehr gering eingestuften Datenqualität und fehlender Daten zur Beeinflussung der subjektiven Lebensqualität der Studienteilnehmer die Notwendigkeit zur Durchführung weiterer spezifisch geplanter Studien.

Neben der Standardtherapie von topischen Glukokortikoiden als Nasenspray oder –tropfen ist auch die Zugabe der Glukokortikoide zur Nasenspülung eine Therapieoption, wenn auch derzeit unter den Bedingungen eines Off-label-Gebrauchs [307] oder als Inhalation.

Ein aktueller Cochrane Review [154] identifizierte nur eine Studie, die die Applikation von Budesonid als Nasenspray mit der als Inhalation verglich [159]. Bei Besserung von Symptomatik und Polypengröße in beiden Therapiegruppen wurden deutliche methodische Mängel der Studie aufgedeckt und daher die beobachtete stärkere Besserung in der Inhalationsgruppe bei gleicher Nebenwirkungsrate sehr kritisch und zurückhaltend interpretiert.

Weitere Untersuchungen verwendeten neuartige Applikationsmodi, die insgesamt die Wirksamkeit der Glukokortikoide bestätigen [142, 143, 150, 157, 158]. So kann das Glukokortikoid auch als Inhalation/Verneblung appliziert werden und bewirkt effektiv eine verringerte Polypengröße im Vergleich zu Placebo mit Besserung der Symptomatik [157].

Beim Vergleich verschiedener Applikationsmodi besserten orale und inhalative Gabe eines Glukokortikoids das Riechvermögen mehr als die Applikation als Nasenspray bei CRS [158].

Systemische Effekte einer Budesonid-haltigen Spülung oder Inhalationstherapie konnten nicht nachgewiesen werden (N=20) [142].

Der Effekt für die CRSsNP ist weniger klar als bei CRScNP [308]. Dennoch wurden auch hier Empfehlungen zugunsten einer topischen Therapie mit Glukokortikoiden ausgesprochen [1, 141, 244, 245, 252]. Dabei berichtete eine Meta-Analyse eine erhöhte Wirksamkeit topischer Steroide in der postoperativen Situation und bei Anwendung von Applikationsarten, die die Nasennebenhöhlen erreichen [139].

Die systemische Gabe von Glukokortikoiden bei CRSsNP ist weniger untersucht und erreicht daher ein geringes Evidenzniveau [140]. Ein Cochrane Review zur alleinigen systemischen Gabe von Glukokortikoiden bei CRSsNP [155] konnte keine randomisierten, kontrollierten Studien zu dieser Fragestellung identifizieren und auswerten und verzichtet daher auf eine Unterscheidung CRScNP/CRSsNP. Der bereits angesprochene Cochrane Review zur topischen Therapie [34] schloss von vier Studien mit CRSsNP [32, 33, 144, 148] zur weiteren Analyse ein. Er kritisiert die kleineren Fallzahlen und die schlechtere Datenqualität.

Bei Patienten mit CRSsNP (N=20) zeigte sich die Anwendung von Fluticason mittels neuartigem Applikationssystem im Vergleich zu Placebo überlegen: Es besserte sich die Lebensqualität und der Endoskopiescore sowie die Nasenatmung (gemessen mittels peak nasal inspiratory flow) [144].

Die Anwendung topischer Glukokortikoide führt zu dem vermehrten Auftreten einer Epistaxis (Relatives Risiko 2,74; 95% Konfidenzintervall 1,88-4; 2508 Teilnehmer, 13 Studien) [34]. In wie weit andere lokale oder systemische Nebenwirkungen durch topische Glukokortikoide begünstigt sind, bleibt gemäß der Cochrane Analyse unklar. Ursache sind dabei sowohl fehlende Daten wie auch geringe Datenqualität bei sehr heterogener Qualität der Erfassung von Nebenwirkungen.

Glukokortikoide sind bei CRScNP, aber auch bei CRSsNP als Standardtherapie anzusehen. Dabei bestehen die besten Daten zur Wirksamkeit als Applikation als Nasenspray.

Antihistaminika

In 11% der klinischen Studien zur CRS zählten Antihistaminika zur maximalen medikamentösen Therapie in Kombination mit anderen Medikamenten [149]. Dennoch ist die Datenlage im Rahmen von Studien sehr begrenzt [147]. Zur Behandlung der CRS erscheint die Verschreibung von Antihistaminika möglich, vor allem bei Vorliegen einer allergischen Ko-Morbidität.

Leukotrienantagonisten

Eine Literatursuche zu klinischen Studien der letzten 5 Jahre zur Anwendung von Leukotrienantagonisten bei CRS wies auf zwei Übersichtsarbeiten hin, die die Therapieoptionen kritisch würdigten [145, 146]. In diesen wurden Patienten mit CRS (N=24) postoperativ doppelt-blind randomisiert Placebo-kontrolliert mit 10 mg Montelukast therapiert [177] und ein positiver Effekt bei allerdings Verwendung von nicht-validierten Lebensqualitätsinstrumenten nachgewiesen [257]. Ebenfalls postoperativ ergab bei CRScNP der Vergleich von Montelukast mit einem topischen Glukokortikoid (Mometason) in einer randomisierten Studie eine größere Rezidivrate der Polypen (48% vs. 20%) bei Behandlung mit dem Leukotrienantagonisten. Eine weitere prospektive randomisierte Untersuchung verglich orale und topische Glukokortikoidgabe mit und ohne Anwendung von Montelukast [178]. Im Gegensatz zu den übrigen Studien waren hier Patienten mit CRScNP ohne operative Intervention eingeschlossen. Eine Besserung der Lebensqualität zeigte sich nach 8, nicht mehr aber nach 12 Wochen durch den Zusatz von Montelukast. Leukotrienantagonisten scheinen im Vergleich zu Placebo einen positiven Effekt zu haben. Bei Anwendung von topischen Steroiden ist dieser Effekt auf einen Gewinn an Lebensqualität begrenzt.

Biologika

Anti IgE-Antikörper (Omalizumab)

Omalizumab ist ein Anti-IgE Antikörper, der zur Behandlung eines schweren allergischen Asthma zugelassen ist, welches sich mit der üblichen stadiengerechten Kombination aus Kortison und Beta-2-Sympathomimetika nicht kontrollieren lässt. Vorausgesetzt wird eine nachgewiesene Allergie auf ganzjährig bedeutsame Inhalationsallergene bei deutlich reduzierter Lungenfunktion (Einsekundenkapazität weniger als 80%). Im Rahmen der Entwicklung dieses Medikamentes wurde als günstige Nebenwirkung auch eine Verkleinerung der nasalen Polypen bei CRScNP beschrieben [176].

Im Rahmen einer prospektiven, Placebo-kontrollierten Studie [174] zeigte sich während einer sechsmonatigen Therapie eine tendenzielle, aber nicht-signifikante Besserung des subjektiven Befindens. Kritisiert wurde dabei der Einschluss von Patienten mit CRScNP in diese Studie [241].

Die klinische Wirksamkeit von Omalizumab wurde mit signifikant verringerter Polypengröße nach 8 Wochen Therapiedauer belegt [175], gleichzeitig bessert sich der CT-Befund und das subjektive Befinden. Wegen der weiteren Größenabnahme nach 16 Wochen Therapie sollte diese langfristig, nach derzeitigem Kenntnisstand ggf. unbefristet erfolgen. Damit ist die Wirksamkeit dieser Therapieform prinzipiell belegt.

Anti IL-5-Antikörper (Mepolizumab, Reslizumab)

Nach intravenöser Applikation bewirkte die systemische Anwendung eines Anti-IL5-Antikörper eine deutliche Reduktion der Polypengröße. Das Ansprechen konnte basierend auf dem IL-5 Spiegel im Nasensekret vorhergesagt werden [179]. Die Therapie zeigte ein Ansprechen bei in etwa 50% der nicht selektionierten Patienten mit Polyposis; ein hoher IL-5 Spiegel im Nasensekret schien die therapeutische Antwort vorherzusagen und fiel unter der Verumtherapie auch deutlich ab [179].

Weiterhin steht Mepolizumab als IL-5 Antikörper zur Therapie zur Verfügung. In einer randomisierten, doppelt-verblindeten Untersuchung erhielten 30 Patienten 2 Injektionen Mepolizumab (750 mg, N=20) im zeitlichen Abstand von 4 Wochen oder Placebo (N=10). Es zeigten 12 von 20 Mepolizumab erhaltende Patienten eine signifikante Verkleinerung der Polypen und eine Besserung des CT-Befundes [183]. Damit ist die Wirksamkeit dieser Therapieform prinzipiell belegt.

Topische antimykotische Therapie

Die Anwendung von antimykotischen Therapien ist gering verbreitet [28], da trotz vier randomisierter Studien kein dauerhafter positiver Effekt einer topischen antimykotischen Therapie bei CRS nachgewiesen werden konnte, der den von NaCl-Nasenspülungen übersteigt [182, 184, 308]. Lediglich kurzfristig – nach 2 Wochen Therapie – und temporär begrenzt, zeigte sich ein signifikanter Unterschied [180]. Dabei wurde eine fehlende Wirkung auch beim postoperativen Situs nachgewiesen [181]. Entsprechend kann diese Therapie nicht empfohlen werden [307].

In einer kontrollierten Studie mit Vergleich verschiedener antimykotischer Therapien zeigte sich Fluconazol als Nasenspray oder Spülung Itraconazol oder einer Kontrollgruppe gegenüber überlegen bei Patienten, die die Kriterien einer allergischen Pilzsinusitis mit postoperativem Situs erfüllten [173].

Sonstiges:

Einen Einfluss der Körperposition konnte bei zusätzlicher, sechs wöchiger Anwendung einer deutlich vorgebeugten Kopfposition (Quadrupede Head Position) zur maximalen medikamentösen Therapie mit Glukokortikosteroid, Antibiotikum, Antihistaminikum und standardisiertem Myrthol nachgewiesen. Prospektiv, randomisiert, doppelt-blind zeigte sich eine Besserung der Lebensqualität und des CT-Befundes signifikant überlegen bei der Anwendung der Therapie in dieser Kopfposition zweimal täglich für 20 min (N=106) [165].

Empfehlungen:

- Dekongestiva sollten bei der CRS aufgrund der Gefahr der Entstehung einer Rhinitis medicamentosa nicht angewendet werden (starker Konsens, 7/7)
- Topische Kortikosteroide sollten zur Therapie der CRSsNP und insbesondere der CRScNP zur Anwendung kommen (starker Konsens, 6/6)
- Die Therapie mit systemischen Kortikosteroiden kann in Einzelfällen erwogen werden (starker Konsens, 7/7)
- Ausgewählte Biologika können bei Versagen etablierter Therapieformen im Einzelfall bei CRScNP eingesetzt werden (starker Konsens, 6/6).

13.3 Adaptive Desaktivierung bei der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi

Der CRScNP kann ein NERD zu Grunde liegen, insbesondere wenn sie mit einem Asthma bronchiale und einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Acetylsalicylsäure (ASS) oder auf andere Antiphlogistika einhergeht (=Aspirin-Intoleranz-Trias) [166, 342]. Pathophysiologisch liegt dem NERD eine Dysbalance im Arachidonsäuremetabolismus mit erhöhter Leukotrienproduktion bei kompetitiver Hemmung der COX-1 Enzyme mit einer reduzierten Synthese von u.a. Prostaglandin E₂ I₂ und D₂, (PGE₂, PGI₂ PGD₂) zugrunde. Da PGE₂ den wichtigsten Inhibitor der 5-Lipoxygenase und damit der Leukotrienproduktion darstellt, verläuft die Leukotrienproduktion ungebremst und führt zum exzessiven Anstieg der Leukotriene LTB₄, LTC₄, LTD₄ und LTE₄. Histologisch besteht in den Atemwegsschleimhäuten meist neben einer Eosinophilie und Mastzellinfiltration auch eine Th₂-Polarisierung [326, 341, 342]. Darüber hinaus führt die erniedrigte PGE₂-Synthese zu einer Destabilisierung von Mastzellen, welche vermehrt Histamin freisetzen und PGD₂ sowie Leukotriene synthetisieren [326, 341, 342].

Bei der adaptiven ASS-Desaktivierungsbehandlung soll durch die wiederholte Applikation von ASS eine Toleranz gegenüber Analgetika, insbesondere COX-1 Inhibitoren, induziert werden. Voraussetzung hierfür ist der klinische Nachweis eines NERD durch Provokationstestungen bei entsprechender Klinik und Anamnese, die als orale, bronchiale oder nasale Testungen beschrieben wurden. Diese können durch laborchemische Tests ergänzt werden [162–164, 167].

Nach einer Einleitungsphase mit Überschreiten einer individuellen Schwellendosis und der damit verbundenen Toleranzinduktion werden die NERD-Patienten auf eine orale ASS-Erhaltungsdosis eingestellt, die über einen längeren Zeitraum eingenommen werden sollte [162–164, 167]. Verschiedene Applikationsformen (oral, intravenös, nasal, bronchial) der Adaptiven Desaktivierungsbehandlung (ADB) sind beschrieben worden, von denen die orale Form sicherlich am häufigsten eingesetzt wird [162–164, 167]. In publizierten Studien variiert sowohl die in der Einleitungsphase erreichte Dosis und das Aufdosierungsprotokoll als auch die in der Erhaltungsphase applizierte Dosis [162, 164]. Letztere scheint sich in zahlreichen Studien jedoch am ehesten zwischen 100mg und 300mg zu bewegen [170–172].

Es liegen keine Studien vor, die eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung bei der adaptiven Desaktivierung aufzeigen. Daher existieren bis dato keine eindeutigen (internationalen) Empfehlungen in Bezug auf die maximale tägliche Erhaltungsdosis. Eine Begrenzung der Einnahmedauer in der Erhaltungsphase kann derzeit nicht empfohlen werden, individuelle Auslassversuche können jedoch im Einzelfall sinnvoll sein [162–164, 167].

Klinisch kann im Bereich der Nasennebenhöhlen eine signifikante Verbesserung der Sinusitis-Symptome, des Riechvermögens, eine Verringerung des Auftretens von Rezidiv-Polypen bei gleichzeitig geringerer Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie mit topischen und systemischen Glukokortikosteroiden und infolge eine verringerte Rate an Revisions-Nasennebenhöhlen-Operationen erreicht werden. Außerhalb der Nasennebenhöhlen kann die Häufigkeit von Asthma-Exazerbationen und Notfallbehandlungen reduziert werden [108, 162–164, 167–172].

Bei Unterbrechung der Therapie ist eine erneute Aufdosierungs- bzw. Einleitungsphase unter vergleichbaren Bedingungen notwendig.

Empfehlung:

Eine adaptive Desaktivierungsbehandlung sollte bei Patienten mit gesichertem NERD-Syndrom und einer CRScNP bei Auftreten einer Rezidiv-Polypose durchgeführt werden (starker Konsens, 7/7).

14 Antibiotische Therapie

14.1 In welchen Fällen und mit welchen Substanzen sollte eine akute oder eine rezidivierende akute Rhinosinusitis antibiotisch therapiert werden?

Indikationsstellung:

Ewa 80% der ARS bessern sich innerhalb von 2 Wochen auch ohne Therapie. Es gibt zwar Hinweise auf kleine Effekte von Antibiotika auf den Krankheitsverlauf, aber dieser ist stets gegen mögliche Schadeffekte für das Individuum und die Gesamtbevölkerung (Resistenzentwicklung) abzuwägen. Wenn man die insgesamt sehr geringe Wahrscheinlichkeit vermiedener Komplikationen mit der hohen Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen vergleicht, dann sollte eine unkomplizierte ARS nicht mit Antibiotika behandelt werden. Für Kinder, Immunsupprimierte und schwerer erkrankte Patienten gilt diese Aussage nicht, denn diese wurden nicht in die verfügbaren Studien eingeschlossen [109]. Antibiotika sollten den wenigen Patienten mit schwerer ARS und drohenden Komplikationen vorbehalten sein [253].

Wenn eine ARS ausschließlich durch klinische Parameter (Anamnese, typische Schmerzen, eitriges Nasensekret, Beschwerden länger als 1 Woche) diagnostiziert wird, lassen sich in Placebo-kontrollierten Studien durch eine antibiotische Behandlung keine oder nur geringe Effekte finden [107, 261, 271]. Jedenfalls konnten in der hausärztlichen Praxis weder anamnestische Hinweise (z.B. Erkrankungsdauer) noch Befunde bei körperlicher Untersuchung, noch technische Untersuchungen wie Diaphanie, Ultraschall [105, 106, 206] oder einfache konventionelle Röntgenaufnahmen bei unkomplizierter ARS einen Nutzen von Antibiotika vorhersagen [110, 114, 115, 267].

Bei allgemeinmedizinischem Klientel gibt es nach bisherigen Studien bei einer unkomplizierten ARS nur drei erfolgversprechende Indikationen für die Entscheidung zu einer antibiotischen Therapie:

- der Nachweis von Sekretspiegeln oder totaler Sinusverschattung in einer CT der NNH [113, 207].
- Schmerzen von 4/5 oder 5/5 eines Schmerzscore von 1 – 5 plus ein CRP > 10 mg/l und/oder einer BSG > 10 mm/h bei Männern bzw. >20 mm/h bei Frauen [216, 242].
- Keimnachweis von *Pneumokokken*, *Hämophilus influenzae* bzw. *Moraxella catharralis* im Nasenabstrich [111].

Von den oben genannten evidenzbasierten diagnostischen Kriterien eignet sich die Kombination aus starken Schmerzen und erhöhter BSG/CRP am ehesten für die Verwendung in der hausärztlichen Praxis. Eine Selektierung mittels Schmerzscore + CRP bzw. BSG hat sich zwar in Skandinavien als sinnvollste Maßnahme zur Einsparung von Antibiotika erwiesen [112], aber im DEGAM-Praxistest

2007 zeigten sich so erhebliche Implementierungsprobleme, dass dieser Test derzeit zwar als Möglichkeit benannt, aber nicht ausdrücklich empfohlen werden kann.

Ohne diese Tests existiert derzeit im primärärztlichen Bereich keine routinemäßig verwendbare Indikation, um selektierten Patienten mit einer unkomplizierten ARS Antibiotika zu verordnen.

Im spezialärztlichen Klientel in Ländern mit abgestufter Gesundheitsversorgung wie Skandinavien, England, Niederlande oder USA mit schwerer Erkrankten und einer deutlich höheren Prävalenz von bakteriellen ARS wird – bei einer nur mäßig guten Studienlage- die Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie bereits seit längerem als belegt angesehen [96, 97, 104, 110, 276].

Auswahl antibiotische Therapie der akuten Rhinosinusitis:

Für den Therapiebeginn sollte ein gezielt enges Wirkspektrum gegen die wahrscheinlichsten Erreger gewählt werden [253]. In den oben genannten erfolgreichen Studien bei ARS wurde 3 x 500 mg/d Amoxicillin oder 2-3 x 1330 mg/d Penicillin für 7-10 Tage [95, 216] oder Azithromycin 1x 500 mg/d für 3 Tage [111] verwendet.

Vergleichende Studien und Metaanalysen zu unterschiedlicher Dosierung, Therapiedauer oder Wirkstoffen erbrachten fast durchgängig eine Gleichwertigkeit aller antibiotischen Substanzen [93, 94, 97, 271, 275, 276]. Auffällig hierbei ist, dass in Deutschland häufig mit vergleichsweise hohen Dosierungen gearbeitet wird.

Therapieeffekte

Antibiotika führen in einem sorgfältig selektierten Klientel (z.B. Schmerz + Entzündungsparameter) zu einer Verkürzung der durchschnittlichen Krankheitsdauer um mindestens 3 Tage (NNT = 4,5) [98]. In Langzeituntersuchungen der therapeutischen RCT's ließen sich bisher keine günstigen Effekte einer Antibiotikatherapie auf die Rezidivquote oder Komplikationsrate nachweisen [271, 275]. Auch in retrospektiven Studien ergaben sich keine Belege dafür, dass eine antibiotische Behandlung einer ARS schwere Komplikationen oder die Entwicklung einer CRS verhindern kann [102, 103].

Die Häufigkeit leichterer Nebenwirkungen von Antibiotika (insbesondere Störungen im Magen-Darmtrakt) lag in den meisten neueren Studien um 15-20 % über der von Placebo[[98] (+15%) [95] (+20%) [271] (+17%) [267] (+19%)]. Mittelstarke Nebenwirkungen, die einen Therapieabbruch notwendig machten, traten in durchschnittlich 2-3 % der Antibiotikatherapien auf [93].

In einem systematischen Review zur Frage des Nutzens einer antibiotischen Therapie konnten keine Belege für Unterschiede zwischen ARS und akut rez. ARS gefunden werden [101]. Entsprechend sollte daher jede Episode einer rez. ARS wie eine ARS behandelt werden.

Allgemeine Empfehlung:

Bei einer ARS bzw. einer akuten Exazerbation einer rez. ARS sollten in der Regel keine Antibiotika gegeben werden (starker Konsens, 7/7).

Empfehlungen für besondere Patientengruppen :

1. Eine antibiotische Therapie bei ARS oder einer akuten Exazerbation einer rez. ARS:

- sollte erwogen werden bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren, insbesondere chronisch entzündlicher Lungenerkrankung, Immundefizienz bzw. Immunsuppression (starker Konsens, 7/7) oder
- sollte erfolgen bei Hinweisen auf Komplikationen, wie starke Kopfschmerzen, Gesichtsschwellungen, Lethargie (starker Konsens, 7/7)

2. Eine antibiotische Therapie kann empfohlen werden bei ARS oder einer akuten Exazerbation einer rez. ARS und starken bzw. sehr starken Schmerzen plus erhöhten Entzündungswerten (CRP über 10 mg/l oder BSG über 10mm/h bei Männern bzw. über 20mm/h bei Frauen) (starker Konsens, 7/7)

3. Eine antibiotische Therapie kann erwogen werden bei ARS oder einer akuten Exazerbation einer rez. ARS (erhöhte Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Ursache) mit:

- starken Beschwerden und/oder
- Verstärkung der Beschwerden im Lauf der Erkrankung, und/oder
- Fieber > 38,5 °C

(starker Konsens, 7/7)

Empfehlung zur Auswahl des Antibiotikums :

Nach Abwägung von Wirkungen und Nebenwirkungen kann bei der ARS oder einer akuten Exazerbation einer rez. ARS mit einer Therapiedauer 5-10 Tage die folgende Antibiotikaauswahl empfohlen werden (Abweichungen von den angegebenen Dosierungen können erforderlich werden:

1. Wahl: Amoxicillin 3 x 500mg/d

bzw. Cephalosporin (Cefuroxim 2 x 250mg/d)

2. Wahl: Makrolide z.B. Azithromycin 500mg/d oder Amoxicillin + Clavulansäure oder Doxycyclin oder Co-Trimoxazol

(ggf. andere Antibiotika entsprechend regionalen Resistenzmustern)

starker Konsens (7/7)

14.2 In welchen Fällen und mit welchen Substanzen sollte eine chronische Rhinosinusitis antibiotisch therapiert werden?

Nahezu alle Studien zu dieser Therapieoption stammen aus dem Bereich der Sekundär- und Tertiärebene. Entsprechend beziehen sich die folgenden Aussagen auf diese Versorgungsbereiche. Ein aktueller Cochrane Review [99] analysierte die Wirksamkeit einer topischen oder systemischer Antibiotikagabe bei CRS. Aufgrund der geringen Studienanzahl und -qualität erfolgte nur eine qualitative, aber keine quantitative Auswertung von insgesamt fünf randomisiert-kontrollierten Studien, von denen eine Kinder untersucht hatte und daher hier nicht weiter ausgewertet wird. Die Übrigen vier Studien verwendeten jeweils andere Antibiotika, so dass die wesentlichen Ergebnisse im Folgenden nach der Substanzgruppe vorgestellt werden.

Systemische Antibiotika:

Erythromycin

Postoperative Einnahme von Erythromycin (250 mg/die) über 3 Monate zeigte im Vergleich zu Placebo allenfalls bei Patienten mit CRSsNP eine Tendenz zur Besserung des endoskopischen Befundes [100].

Azithromycin

Eine prospektive, Placebo-kontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von Azithromycin in Patienten mit CRS. Dabei wurde eine inhomogene Patientengruppe (92% voroperiert, 58% mit Revisionsoperation; N=60) rekrutiert [131]. 500 mg Azithromycin für 3 Tage gefolgt von 500 mg/Woche für 11 Wochen zeigte zusätzlich zur NaCl-Nasendusche und topischen Kortikoid keine subjektive Besserung der Lebensqualität, der Symptomatik oder eine erhöhte Nebenwirkungsrate [131], auch nach Analyse unter Cochrane-Standards [99].

Clarithromycin

Die Anwendung von Clarithromycin ist als Antibiotikum bei der CRS bereits relativ weit verbreitet [28]. Für Clarithromycin (500 mg/die für 2 Wochen, danach 250 mg/die für 6 Wochen) zusätzlich zur Anwendung eines topischen Steroids ist eine Verringerung der Häufigkeit von Biofilmen, nicht jedoch der Symptome oder des CT-Befundes bei allerdings geringer eingeschlossener Patientenzahl (N=19) nachgewiesen [368]. Die Wirksamkeit auf Biofilme konnte für Patienten mit CRSsNP bestätigt werden (N=32) [347], ein zusätzlicher Nutzen topischer Steroide in dieser Hinsicht aber nicht.

Ein Vergleich der Dosis von 250 mg gegenüber 500 mg/die Clarithromycin bei CRSsNP belegte Vorteile für eine höhere Dosis in ihrer klinischen Wirksamkeit [132]. Die Wirksamkeit von Clarithromycin (200 mg/die) ließ sich bei Erwachsenen durch gleichzeitige Einnahme von Carboxymethylcellulose (1500 mg/die) noch steigern: sowohl die Rate der Ansprecher (64,2 vs. 45,6%), wie auch das Ausmaß der anterioren und posterioren nasalen Sekretion besserte sich mehr, als bei der alleinigen Einnahme von Clarithromycin bei einer großen eingeschlossenen Patientenanzahl (N=425) [130]. Dabei zeigten sich nach 12 Wochen die klinischen Symptome einer Schleimhautrötung bei 67,1% versus 63,6% der behandelten Patienten gebessert oder geheilt. Auch für die Symptome Schleimhautschwellung (75,9% versus 66,0%), die Menge des Nasensekrets (72,3% versus 62,7%), die Art des Nasensekret (91,9% versus 86,6%) und das post-nasale Sekret (86,2% versus 70,3%) zeigte sich eine höhere Besserungsrate für die Kombination von Clarithromycin mit Carboxymethylcellulose.

In chinesischen Patienten zeigte Clarithromycin eine effektive Besserung sowohl bei CRScNP (N=17) als auch CRSsNP (N=33) in einer offenen Anwendungsstudie [128]. Allerdings war die Besserung bei CRSsNP stärker ausgeprägt und zwar sowohl im Befinden, als auch in der Besserung des Befundes. In chinesischen Patienten mit CRsNP wurde Mometason im Vergleich zu Clarithromycin untersucht (N=43). Dabei zeigten beide Therapiegruppen einen vergleichbaren therapeutischen Effekt [129]. Im Vergleich von Antibiotika (Clarithromycin) mit topischen Glukokortikoid bei chinesischen Patienten mit CRSsNP zeigte sich eine geringe Überlegenheit des Antibiotikums in endoskopischen Scores, aber nicht der Lebensqualität, Symptomatik oder der Nebenwirkungen bei Auswertung nach Cochrane Standards [99].

Roxithromycin

Ein Cochrane Report untersuchte den Effekt systemischer Antibiotika auf die CRS, schloss aufgrund der Datenqualität aber nur eine Studie (N=64) ein. Darin wurde Roxithromycin 150 mg/die Placebo-kontrolliert für 3 Monate angewendet und bewirkte eine passagere Besserung der Symptomatik, basierend auf dem SNOT-20 Score [133]. Dieser Effekt konnte aber nach 6 Monaten nicht mehr bestätigt werden [137]. Head et al. bestätigen dies bei Auswertung nach Cochrane Standards und verweist auch auf einen gering gebesserten endoskopischen Befund (ausgedrückt als Summenwert) [99].

Doxycyclin

Orales Doxycyclin (eingenommen für 3 Wochen, an Tag 1 200 mg, danach 100 mg/die) konnte bei Patienten mit CRScNP im Vergleich zu Placebo signifikant die Polypengröße reduzieren [156]. Die

Wirkung war ähnlich ausgeprägt im Vergleich zu Glukokortikoiden und war für die Zeit 2-12 Wochen nach Therapiebeginn nachweisbar. Auch die subjektive Lebensqualität besserte sich. Entsprechend wurde eine längere, 3-monatige Einnahme empfohlen [257].

Seitens des Cochrane Reviews wurde die Studie deutlich kritisiert. So wurden Aussagen zum Effekt auf die krankheitsspezifische Lebensqualität aufgrund der Datenqualität nicht abgeleitet. Eine Häufung von gastrointestinalen Nebenwirkungen konnte für Anwendung von Doxycyclin bei CRScNP [156] nicht nachgewiesen werden.

Topische Antibiotika

Der aktuelle Cochrane Review identifizierte keine Studien zur Auswertung in eine Analyse mit topischer Anwendung von Antibiotika [99]. Dabei liegen durchaus randomisierte Studien vor: Trotz zweier randomisierter Studien [308] liegt derzeit jedoch ungenügende Evidenz vor, um einen positiven Effekt topischer Antibiotika bei CRS zu bestätigen [307]. Dies betrifft sowohl Antibiotika als Zugabe zur Nasenspülung, wie auch solche, die mittels Verneblung (Auswertung von vier Studien [138] appliziert werden, wie z.B. Bacitracin/Colimycin [136, 307]. Für vernebelte Antibiotika wurden allerdings ein geringes Nebenwirkungspotential berichtet [138].

Die Anwendung von Mupirocin-Nasenspülungen bei Staph. aureus positiver, postoperativer Infektion (N=25) war in 88,9% effektiv in der Eradikation des Staph. aureus (im Vergleich zu 0% bei NaCl-Nasenspülung) [134]. Dieser positive Effekt war aber zeitlich limitiert und 2-6 Monate später nicht mehr nachweisbar. In einer Kohortenstudie zeigte sich zudem eine Besserung des endoskopischen Befundes bei Staph. aureus positiver CRS [135].

Bei Nachweis einer klinischen Infektion in der postoperativen Phase scheint eine topische Anwendung von Antibiotika als Alternative zur systemischen Gabe möglich. Allerdings ist die Aussagekraft trotz einer großen Kohorte (N=321) eingeschränkt aufgrund der geringen Häufigkeiten von akuten Exazerbationen in der postoperativen Phase [127].

Patienten mit CF (N=27) mit lokalem Nachweis von Staphylokokken oder Pseudomonas profitierten von der Zugabe von Tobramycin zu Hyaluronsäure bei topischer Anwendung für 14 Tage (randomisierte, doppel-blinde Studie) [119]. Dabei besserten sich der endoskopische Befund und das Befinden durch die Therapie.

Zusammenfassend besitzt eine topische antibiotische Therapie einen Stellenwert nur in speziellen Patientengruppen und sollte vornehmlich wissenschaftlich begleitet werden, auch aufgrund des

Risikos einer Resistenzentwicklung. Die Indikation ergibt sich bei Versagen der Standardtherapie mit Kortikoiden bzw. relevanten Kontraindikationen dieser.

Empfehlungen:

- Bei CRSsNP sollte der längerdauernde Einsatz von Clarithromycin bei Versagen der Standardtherapie erwogen werden. Im Einzelfall kann zur Besserung des Befundes Erythromycin bzw. zur passager begrenzten Besserung der Lebensqualität Roxithromycin eingesetzt werden. Azithromycin sollte nicht angewandt werden (starker Konsens, 7/7)
- Bei CRScNP kann im Falle einer Rezidiv-Polyposis eine längerdauernde Therapie mit Doxycyclin erwogen werden (starker Konsens, 7/7)
- Die Anwendung von Erythromycin, Azithromycin und Roxithromycin kann nicht empfohlen werden bei CRScNP (starker Konsens, 7/7)
- Die topische Anwendung von Antibiotika bei Patienten mit CRS sollte nicht erfolgen (starker Konsens, 7/7).

15 Chirurgische Therapie

Die Chirurgie der Nasennebenhöhlen findet primär bei chronischen und rezidivierenden Verlaufsformen ihre Anwendung. Aufgrund methodischer Limitationen ist die Wertigkeit der chirurgischen Therapie im Vergleich zur medikamentösen Therapie in aktuellen Übersichtsarbeiten unklar [120]. Die Indikation zur Operation wird daher in aller Regel erst bei Versagen der konservativen Therapie gestellt. Im Folgenden werden die wesentlichen Aspekte zur endonasalen Chirurgie der Nasennebenhöhlen bei den verschiedenen Formen der „rhinogenen“ Entzündungen der Nasennebenhöhlen dargestellt, eine Darstellung der spezifischen Besonderheiten in Bezug auf die chirurgische Therapie der odontogenen RS finden sich am Ende des Kapitels.

Die Indikation zur endonasalen Operation der Nasennebenhöhlen erfolgt in einer Zusammenschau aus der Krankengeschichte mit dem aktuellen Beschwerdebild in Verbindung mit den Befunden von Rhinoskopie, Endoskopie und einer adäquaten Bildgebung (CT oder DVT, ggf. MRT) [118]. Hieraus wird auf Grund der individuellen Ausprägung der Erkrankung und Anatomie eine individuell adaptierte OP-Strategie entwickelt.

Voraussetzungen sind:

- bei nicht dringlichen Eingriffen ein adäquater, aber ineffektiv gebliebener medikamentöser Behandlungsversuch [252]
- eine umfassende ärztliche Aufklärung und Beratung (über das operative Vorgehen, Begleit- und Nachbehandlung, Komplikationen, Behandlungsalternativen)
- eine ausreichende instrumentelle Ausstattung zur Durchführung des geplanten Eingriffes
- eine ausreichende operative Erfahrung [116]
- eine präsenzte, dem konkreten chirurgischen Vorhaben sachdienliche, im Zweifel aktuelle Schnittbildgebung (CT/DVT) (bevorzugt ≥ 2 Ebenen). Die Untersuchungsqualität von CT und DVT sollte den Maßgaben von computergestützten Navigationssystemen entsprechen und die für sekundäre Rekonstruktionen erforderlichen Dünnschichtdaten auf einem Datenträger verfügbar sein (siehe Kapitel „bildgebende Verfahren“)

Operationsindikationen sind bei Krankheitsbildern der vorliegenden Leitlinie:

- bei CRS eine mangelnde Symptombesserung nach einem suffizienten medikamentösen Therapieversuch mit einem hinreichend wahrscheinlichen Korrelat der Beschwerden in der Endoskopie und / oder Bildgebung. Ist ein konservativer Behandlungsversuch von vorneherein wenig aussichtsreich, nicht möglich oder nicht erwünscht, kann die Therapie auch unmittelbar chirurgisch erfolgen.

- bei einer unkomplizierten, aber rez. ARS und einem durch Bildgebung und / oder Endoskopie zu vermutenden Defizit der regulären Ventilation und Drainage [117, 121]
- im Einzelfall kann auch eine bakterielle ARS bei einem besonderen Betroffensein (hohe Schmerzintensität, ungenügendes Ansprechen einer z.B. systemischen antibiotischen Therapie) eine Indikation für eine chirurgische Optimierung von Ventilation und Drainage sein.
- drohende oder manifeste entzündliche Komplikationen der ARS oder CRS:
 - Orbitaödem („präseptales Ödem“, „periorbitale Entzündung“), welches sich unter einer Antibiotikatherapie nicht bessert
 - Orbitaentzündung, Orbitaphlegmone
 - subperiostaler Abszess
 - intraorbitaler Abszess
 - Endokranielle Komplikation: Meningitis, Epiduralabszess, subdurales Empyem, Hirnentzündung („Cerebritis“), Hirnabszess, Sinus-cavernosus-Thrombose
 - Infekte des Schädelknochens
 - Muko-Pyozelen

Standard in der operativen Behandlung der Nasennebenhöhlen ist derzeit die endoskopische endonasale Chirurgie. Details zur Durchführung des Eingriffs und die Schilderung operativer Techniken sind nicht Gegenstand der vorliegenden Leitlinie. Hier sei auf entsprechende Übersichtsarbeiten verwiesen [125].

Die operative Therapie einer odontogenen Sinusitis maxillaris weist darüber hinaus eine Reihe von Besonderheiten auf. Die notwendigen bildgebenden Verfahren sind hier ggf. durch eine OPT und/oder einen Zahnfilm zu ergänzen. Eine Operationsindikation für die odontogene Sinusitis maxillaris ergibt sich hierbei insbesondere dann, wenn die Erkrankung nicht rein durch eine zahnärztliche Sanierung des Fokus behandelt werden kann. Indikationen für ein operatives Vorgehen im Bereich des Sinus maxillaris sind demnach odontogene Zysten mit Ausdehnung in die Kieferhöhle und disloziertes Fremdmaterial in der Kieferhöhle (überstopftes Wurzelfüllmaterial, dislozierte Zähne oder Implantate, disloziertes Augmentationsmaterial, sonstiges Material). Neben der Sicherstellung von Ventilation und Drainage der Kieferhöhle erfolgt hierbei ein transorales Vorgehen über einen Kieferhöhlendeckel oder eine leere Alveole, um den ursächlichen pathologischen Prozess entfernen zu können [124, 126].

Empfehlungen:

- Bei Versagen einer konservativen Therapie sollte eine operative Therapie erwogen werden (starker Konsens, 6/6)
- Im Einzelfall kann auch eine primäre operative Therapie sinnvoll sein (starker Konsens, 5/5)

16 Schnittstellen

Zur Frage, in welchen Fällen bei einer RS ein Wechsel der Versorgungsebene erforderlich ist, existieren kaum Studien. Daher sind als Datengrundlagen hier die Aussagen anderer aktueller Leitlinien zitiert. Von Seiten des Europäischen Positionspapiers zur RS [252], der American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery (AAO-HNSF) [253], der Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) Standaarden M33 [122] und der Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI) [123] wird darauf hingewiesen, dass die Mehrzahl der Patienten mit ARS primärärztlich versorgt werden kann.

Eine Indikation zu einer nicht-dringlichen Überweisung in die nächst höhere Versorgungsebene wird in folgenden Situationen gesehen:

- bei Therapieversagen [40, 123]
- bei mehr als 3 x pro Jahr rezidivierender Sinusitis [40, 123]
- bei Verdacht auf chronische Sinusitis mit oder ohne Polypen [40, 123] zumindest bei erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität
- bei Verdacht auf odontogene RS [40, 123]

Eine Indikation zu einer dringlichen Überweisung in die nächst höhere Versorgungsebene bzw. zu einer Einweisung wird in folgenden Situationen gesehen:

- bei Verdacht auf Komplikationen (Peri orbitales Ödem, Lidödem, Liderythem, Sehstörungen, Doppelbilder, Meningismus, ZNS-Symptome) [40, 123]
- bei schwerem Krankheitsbild und starken Beschwerden [40, 123, 252]
- bei Immunsuppression [40, 123, 252]
- bei vermuteter Malignität oder Pilzinfektion [40, 123]

Empfehlungen:

- Ein Wechsel auf die nächst höhere Versorgungsebene sollte erfolgen bei (starker Konsens, 6/6):
 - Patienten mit Immunsuppression
 - Wenn eine weitere Diagnostik mit ausreichender Wahrscheinlichkeit zu besseren Therapieergebnissen führen kann
 - Wenn eine sinnvolle Therapie nur auf nächster Versorgungsebene möglich ist (z.B. OP-Indikation)
 - Zur Abklärung einer rez. ARS und bei CRS
 - Bei Therapieresistenz
 - bei Hinweis auf eine odontogene Ursache

- Bei Hinweisen auf gefährliche Verläufe bzw. Komplikationen sollte ein Wechsel auf die Tertiärebene (spezialisierte stat. Versorgung) erfolgen (starker Konsens, 6/6)

17 Klinischer Algorithmus

Legende: RS: Rhinosinusitis, *: probatorischer Therapieversuch vor weiterer Diagnostik im Einzelfall gerechtfertigt.

18 Literatur

1. Kaplan A (2014) Canadian guidelines for acute bacterial rhinosinusitis: clinical summary. *Can Fam Physician* 60(3):227–234
2. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J (2013) Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD005149
3. Lorenz A, Kuster I, Beule AG (2015) Nicht-allergische Rhinitis: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. *Laryngorhinootologie* 94(12):847-60; quiz 861-2
4. Bernstein I (2000) Reply. *J Allergy Clin Immunol* 106(3):595–596
5. Deckx L, Im Sutter A de, Guo L, Mir NA, van Driel ML (2016) Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD009612
6. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Başaran MM (1997) Intranasal Budesonide Spray as an Adjunct to Oral Antibiotic Therapy for Acute Sinusitis in Children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 78(6):598–601
7. Hayward G, Heneghan C, Perera R, Thompson M (2012) Intranasal corticosteroids in management of acute sinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 10(3):241–249
8. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR (2000) Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol* 106(4):630–637
9. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H (2005) Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 116(6):1289–1295
10. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW, Califf RM, Simel DL (2001) Comparison of Cefuroxime With or Without Intranasal Fluticasone for the Treatment of Rhinosinusitis. The CAFFS Trial: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 286(24):3097
11. Nayak AS, Settupane GA, Pedinoff A, Charous B, Meltzer EO, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Rikken G, Danzig MR (2002) Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 89(3):271–278
12. Bernstein I (2000) Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? A cautionary note based on compromised mucociliary transport. *J Allergy Clin Immunol* 105(1):39–44
13. Goodman Gilman A, Hardman JG (Hrsg) (1996) *The Pharmacological basis of therapeutics*, 9. Aufl. McGraw-Hill, New York
14. Taverner D, Latte J (2007) Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD001953
15. Roth RP, Cantekin EI, Bluestone CD, Welch RM, Cho YW (1977) Nasal decongestant activity of pseudoephedrine. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86(2 pt. 1):235–242
16. Buttner L, Achilles N, Bohm M, Shah-Hosseini K, Mosges R (2013) Efficacy and tolerability of bromelain in patients with chronic rhinosinusitis--a pilot study. *B-ENT* 9(3):217–225
17. Melen I, Friberg B, Andreasson L, Ivarsson A, Jannert M, Johansson CJ (1986) Effects of phenylpropanolamine on ostial and nasal patency in patients treated for chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 101(5-6):494–500
18. Wiklund L, Stierna P, Berglund R, Westrin KM, Tonnesson M (1994) The efficacy of oxymetazoline administered with a nasal bellows container and combined with oral phenoxymethyl-penicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 515:57–64
19. Graf P, Hallen H, Juto JE (1995) Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy* 25(5):395–400
20. Graf P, Enerdal J, Hallen H (1999) Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125(10):1128–1132
21. Graf P, Hallen H (1996) Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. *Laryngoscope* 106(5 Pt 1):605–609
22. Berg OH, Henriksen RN, Steinsvag SK (1995) The effect of a benzalkonium chloride-containing nasal spray on human respiratory mucosa in vitro as a function of concentration and time of action. *Pharmacol Toxicol* 76(4):245–249
23. Graf P (1999) Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin Ther* 21(10):1749–1755
24. Gevorgyan A, Segboer C, Gorissen R, van Drunen CM, Fokkens W (2015) Capsaicin for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* (7):CD010591
25. Hoza J, Salzman R, Starek I, Schalek P, Kellnerova R (2013) Efficacy and safety of erdosteine in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis - a pilot study. *Rhinology* 51(4):323–327
26. Mehuys E, Gevaert P, Brusselle G, van Hees T, Adriaens E, Christiaens T, van Bortel L, van Tongelen I, Remon J, Boussery K (2014) Self-medication in persistent rhinitis: overuse of decongestants in half of the patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2(3):313–319

27. Berger WE, Fineman SM, Lieberman P, Miles RM (1999) Double-blind trials of azelastine nasal spray monotherapy versus combination therapy with loratadine tablets and beclomethasone nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Rhinitis Study Groups. Ann Allergy Asthma Immunol* 82(6):535–541
28. Sylvester DC, Carr S, Nix P (2013) Maximal medical therapy for chronic rhinosinusitis: a survey of otolaryngology consultants in the United Kingdom. *Int Forum Allergy Rhinol* 3(2):129–132
29. Rondon C, Davila I, Navarro Pulido AM, Sanchez MC, Montoro J, Matheu V, Lluch-Bernal M, Fernandez-Parra B, Ibanez MD, Dordal MT, Colas C, Anton E, Valero A (2015) Clinical Management and Use of Health Care Resources in the Treatment of Nasal Polyposis in Spanish Allergy Centers: The POLAR Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 25(4):276–282
30. Bardaranfar MH, Ranjbar Z, Dadgarnia MH, Atighechi S, Mirvakili A, Behniafard N, Sadeghi M, Abbaslu F, Baradaranfar A (2014) The effect of an absorbable gelatin dressing impregnated with triamcinolone within the olfactory cleft on polypoid rhinosinusitis smell disorders. *Am J Rhinol Allergy* 28(2):172–175
31. Sachanandani NS, Piccirillo JF, Kramper MA, Thawley SE, Vlahiotis A (2009) The effect of nasally administered budesonide respules on adrenal cortex function in patients with chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135(3):303–307
32. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A (2004) Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology* 42(2):57–62
33. Mösges R, Heubach CP (2011) Wie ist die Evidenzlage bei der nicht-antibiotischen medikamentösen Therapie der Rhinosinusitis? *Laryngorhinootologie* 90(12):740–746
34. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ (2016) Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD011996
35. Corren J, Storms W, Bernstein J, Berger W, Nayak A, Sacks H (2005) Effectiveness of azelastine nasal spray compared with oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 27(5):543–553
36. Ratau NP, Snyman JR, Swanepoel C (2004) Short-course, low-dose oral betamethasone as an adjunct in the treatment of acute infective sinusitis. A comparative study with placebo. *Clin Drug Investig* 24(10):577–582
37. Cannoni M, Sambuc R, San Marco JL, Auquier P, Gorget C, Chiarelli P (1990) Comparative study of the efficacy and tolerance of prednisolone versus niflumic acid in the treatment of acute sinusitis in adults. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 107(4):276–281
38. Venekamp RP, Bonten MJM, Rovers MM, Verheij TJM, Sachs APE (2012) Systemic corticosteroid monotherapy for clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *CMAJ* 184(14):E751–7
39. Williamson IG, Rumsby K, Benge S, Moore M, Smith PW, Cross M, Little P (2007) Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 298(21):2487–2496
40. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, Heneghan CJ, Del Mar CB, Perera R, Glasziou PP, Rovers MM (2014) Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD008115
41. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, Chobaut JC, Desaulty A, Dubreuil C, Klossek JM, Pessey JJ, Peyramond D, Strunski A, Chastang C (2000) Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. *Scand J Infect Dis* 32(6):679–684
42. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Coughnard J, Czarlewski W, Bousquet J (1997) Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 52(6):650–655
43. Hampel FC, JR, Martin BG, Dolen J, Travers S, Karcher K, Holton D (1999) Efficacy and safety of levocabastine nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 13(1):55–62
44. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E (1992) Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology* 30(2):103–112
45. Klossek J, Desmonts-Gohler C, Deslandes B, Coriat F, Bordure P, Dubreuil C, Gehanno P, Gilain L, Jankowski R, Serrano E, Stoll D (2004) Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults. Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days. *Presse Med* 33(5):303–309
46. van Loon, Juliette W L, van Harn RP, Venekamp RP, Kaper NM, Sachs APE, van der Heijden, Geert J M G (2013) Limited evidence for effects of intranasal corticosteroids on symptom relief for recurrent acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 149(5):668–673
47. Grobler A, Weitzel EK, Buele A, Jardeleza C, Cheong YC, Field J, Wormald P (2008) Pre- and postoperative sinus penetration of nasal irrigation. *Laryngoscope* 118(11):2078–2081
48. Beule A, Athanasiadis T, Athanasiadis E, Field J, Wormald P (2009) Efficacy of different techniques of sinonasal irrigation after modified Lothrop procedure. *Am J Rhinol Allergy* 23(1):85–90
49. Passali FM, Crisanti A, Passali GC, Cianfrone F, Bocchi M, Messineo G, Bellussi L, Passali D (2008) Efficacy of inhalation therapy with water of Salsomaggiore (Italy) in chronic and recurrent nasosinusal inflammation treatment. *Clin Ter* 159(3):175–180
50. Ottaviano G, Marioni G, Staffieri C, Giacomelli L, Marchese-Ragona R, Bertolin A, Staffieri A (2011) Effects of sulfurous, salty, bromic, iodine thermal water nasal irrigations in nonallergic chronic

- rhinosinusitis: a prospective, randomized, double-blind, clinical, and cytological study. *Am J Otolaryngol* 32(3):235–239
51. Passali D, Lauriello M, Passali GC, Passali FM, Cassano M, Cassano P, Bellussi L (2008) Clinical evaluation of the efficacy of Salsomaggiore (Italy) thermal water in the treatment of rhinosinusal pathologies. *Clin Ter* 159(3):181–188
 52. Low TH, Woods CM, Ullah S, Carney AS (2014) A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated Ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 28(3):225–231
 53. Yen H, Sun M, Lin C, Sung F, Wang C, Liang K (2015) Adjunctive traditional Chinese medicine therapy for patients with chronic rhinosinusitis: a population-based study. *Int Forum Allergy Rhinol* 5(3):240–246
 54. Yakirevitch A, Bedrin L, Migirov L, Wolf M, Talmi YP (2009) Use of alternative medicine in Israeli chronic rhinosinusitis patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 38(4):517–520
 55. Keen M, Foreman A, Wormald P (2010) The clinical significance of nasal irrigation bottle contamination. *Laryngoscope* 120(10):2110–2114
 56. Cantone E, Castagna G, Sicignano S, Ferranti I, Rega F, Di Rubbo V, Iengo M (2014) Impact of intranasal sodium hyaluronate on the short-term quality of life of patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 4(6):484–487
 57. Weissman JD, Fernandez F, Hwang PH (2011) Xylitol nasal irrigation in the management of chronic rhinosinusitis: a pilot study. *Laryngoscope* 121(11):2468–2472
 58. Salami A, Dellepiane M, Strinati F, Guastini L, Mora R (2010) Sulphurous thermal water inhalations in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 48(1):71–76
 59. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G (2007) Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD006394
 60. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Bobula J, Maberry R (2002) Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract* 51(12):1049–1055
 61. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Glew S, Scadding G, Burton MJ, Schilder AGM (2016) Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD011995
 62. Cassandro E, Chiarella G, Cavaliere M, Sequino G, Cassandro C, Prasad SC, Scarpa A, Iemma M (2015) Hyaluronan in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 67(3):299–307
 63. Rabago D, Pasic T, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Maberry R (2005) The efficacy of hypertonic saline nasal irrigation for chronic sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133(1):3–8
 64. Salib RJ, Talpallikar S, Uppal S, Nair SB (2013) A prospective randomised single-blinded clinical trial comparing the efficacy and tolerability of the nasal douching products Sterimar and Sinus Rinse following functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol* 38(4):297–305
 65. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Maley A, Wilson MN, Venkatesan TK, Joseph NJ (2012) Dead Sea salt irrigations vs saline irrigations with nasal steroids for symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis: a randomized, prospective double-blind study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2(3):252–257
 66. Friedman M, Vidyasagar R, Joseph N (2006) A randomized, prospective, double-blind study on the efficacy of dead sea salt nasal irrigations. *Laryngoscope* 116(6):878–882
 67. Kim C, Hyun Song M, Eun Ahn Y, Lee J, Yoon J (2005) Effect of hypo-, iso- and hypertonic saline irrigation on secretory mucins and morphology of cultured human nasal epithelial cells. *Acta Otolaryngol* 125(12):1296–1300
 68. van den Berg, Jelle W G, Nier LM de, Kaper NM, Schilder AGM, Venekamp RP, Grolman W, van der Heijden, Geert J M G (2014) Limited evidence: higher efficacy of nasal saline irrigation over nasal saline spray in chronic rhinosinusitis--an update and reanalysis of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg* 150(1):16–21
 69. Pynnonen MA, Mukerji SS, Kim HM, Adams ME, Terrell JE (2007) Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133(11):1115–1120
 70. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T (1997) Wirkung von Myrtol standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis - Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Plazebo. *Laryngorhinootologie* 76(1):23–27
 71. Laszig R, Hesse G, Lütgebrune T (1989) Die Behandlung der akuten Sinusitis mit Sekretolytika. *Z. Allg. Med.* (65):19–21
 72. Jund R, Mondigler M, Stammer H, Stierna P, Bachert C (2015) Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 135(1):42–50
 73. Melzer J, Saller R, Schapowal A, Brignoli R (2006) Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed* 13(2):78–87
 74. Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C (2012) Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology* 50(4):417–426

75. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U (2004) Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 114(4):738–742
76. Ryan RE (1967) A double-blind clinical evaluation of bromelains in the treatment of acute sinusitis. *Headache* 7(1):13–17
77. Seltzer AP (1967) Adjunctive use of bromelains in sinusitis: a controlled study. *Eye Ear Nose Throat Mon* 46(10):1281–1288
78. Timmer A, Gunther J, Motschall E, Rucker G, Antes G, Kern WV (2013) Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* (10):CD006323
79. Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, Engelke J, Dethlefsen U (2008) The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomised, controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265(11):1355–1359
80. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M (2009) Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidoides EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 47(1):51–58
81. Ernst E, Marz RW, Sieder C (1997) Acute bronchitis: effectiveness of Sinupret. Comparative study with common expectorants in 3,187 patients. *Fortschr Med* 115(11):52–53
82. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, Dawson DE, Dykewicz MS, Hackell JM, Han JK, Ishman SL, Krouse HJ, Malekzadeh S, Mims JWW, Omole FS, Reddy WD, Wallace DV, Walsh SA, Warren BE, Wilson MN, Nnacheta LC (2015) Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 152(1 Suppl):S1–43
83. Nayak C, Singh V, Singh VP, Oberai P, Roja V, Shitanshu SS, Sinha MN, Deewan D, Lakhera BC, Ramteke S, Kaushik S, Sarkar S, Mandal NR, Mohanan PG, Singh JR, Biswas S, Mathew G (2012) Homeopathy in chronic sinusitis: a prospective multi-centric observational study. *Homeopathy* 101(2):84–91
84. Suh JD, Wu AW, Taw MB, Nguyen C, Wang MB (2012) Treatment of recalcitrant chronic rhinosinusitis with integrative East-West medicine: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 138(3):294–300
85. Albrecht T, Wu S, Baumann I, Plinkert PK, Sertel S (2015) Measurable impact of acupuncture on mucosal swelling of inferior turbinates: a prospective, randomized, controlled study. *Acta Otolaryngol* 135(2):169–176
86. Kim J, Choi J, Lee MS, Kim T, Kim A, Jung S, Shin M, Kim KH (2010) Acupuncture for improving chronic rhinosinusitis complicated with persistent allergic rhinitis. A prospective observational study. *Forsch Komplementmed* 17(6):333–335
87. Gerlof H (2014) Bionorica weiter auf Wachstumskurs. *Ärztezeitung*. http://www.aerztezeitung.de/praxis_wirtschaft/unternehmen/article/856678/erfolgreiche-strategie-bionorica-weiter-wachstumskurs.html. Zugegriffen: 24. September 2016
88. Richstein A., Mann W. (1980) Zur Behandlung der chronischen Sinusitis mit Sinupret. *Therapie der Gegenwart* 9(119):4–7
89. Neubauer N, März RW (1994) Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret® sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine* 1(3):177–181
90. Pfaar O, Mullol J, Anders C, Hormann K, Klimek L (2012) Cyclamen europaeum nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 50(1):37–44
91. Guo R, Canter PH, Ernst E (2006) Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 135(4):496–506
92. Mösges R, Bachert C, Rudack C, Hauswald B, Klimek L, Spaeth J, Rasp G, Vent J, Hormann K (2011) Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Adv Ther* 28(3):238–249
93. Bock GH de, Dekker FW, Stolk J, Springer MP, Kievit J, van Houwelingen JC (1997) Antimicrobial treatment in acute maxillary sinusitis. A meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 50(8):881–890
94. Piccirillo JF, Mager DE, Frisse ME, Brophy RH, Goggin A (2001) Impact of first-line vs second-line antibiotics for the treatment of acute uncomplicated sinusitis. *JAMA* 286(15):1849–1856
95. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL (1996) Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxicillin in treatment of acute sinus infections in adults. *BMJ* 313(7053):325–329
96. Wald ER, Chiponis D, Ledesma-Medina J (1986) Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 77(6):795–800
97. Williams JW, JR, Aguilar C, Cornell J, Chiquette ED, Makela M, Holleman DR, Simel DL (2003) Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD000243
98. Hansen (2001). *Persönliche Mitteilung*
99. Head K, Chong LY, Piroomchai P, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ (2016) Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD011994

100. Haxel BR, Clemens M, Karaiskaki N, Dippold U, Ketter L, Mann WJ (2015) Controlled trial for long-term low-dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 125(5):1048–1055
101. Kaper NM, Breukel L, Venekamp RP, Grolman W, van der Heijden, Geert J M G (2013) Absence of evidence for enhanced benefit of antibiotic therapy on recurrent acute rhinosinusitis episodes: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg* 149(5):664–667
102. Jones NS, Walker JL, Bassi S, Jones T, Punt J (2002) The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? *Laryngoscope* 112(1):59–63
103. Theis J, Oubichon T (2003) Are antibiotics helpful for acute maxillary sinusitis? *J Fam Pract* 6(52):485–497
104. Axelsson A, Chidekel N, Grebelius N, Jensen C (1970) Treatment of acute maxillary sinusitis. A comparison of four different methods. *Acta Otolaryngol* 70(1):71–76
105. Laine K, Maatta T, Varonen H, Makela M (1998) Diagnosing acute maxillary sinusitis in primary care: a comparison of ultrasound, clinical examination and radiography. *Rhinology* 36(1):2–6
106. Varonen H, Kunnamo I, Savolainen S, Makela M, Revonta M, Ruotsalainen J, Malmberg H (2003) Treatment of acute rhinosinusitis diagnosed by clinical criteria or ultrasound in primary care. A placebo-controlled randomised trial. *Scand J Prim Health Care* 21(2):121–126
107. Merenstein D, Whittaker C, Chadwell T, Wegner B, D'Amico F (2005) Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints? A randomized double-blind clinical trial. *J Fam Pract* 54(2):144–151
108. Rizk H (2011) Role of aspirin desensitization in the management of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 19(3):210–217
109. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Young J, De Sutter, An I M (2012) Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD006089
110. Rantanen T, Arvilommi H (1973) Double-blind trial of doxycycline in acute maxillary sinusitis. A clinical and bacteriological study. *Acta Otolaryngol* 76(1):58–62
111. Kaiser L, Morabia A, Stalder H, Ricchetti A, Auckenthaler R, Terrier F, Hirschel B, Khaw N, Lacroix JS, Lew D (2001) Role of nasopharyngeal culture in antibiotic prescription for patients with common cold or acute sinusitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20(7):445–451
112. Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck AP (2004) C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. *Br J Gen Pract* 54(506):659–662
113. Lindbaek M, Johnsen UL, Kaastad E, Dolvik S, Moll P, Laerum E, Hjortdahl P (1996) CT findings in general practice patients with suspected acute sinusitis. *Acta Radiol* 37(5):708–713
114. Norrelund N (1978) Treatment of sinusitis in general practice. A controlled investigation of pivampicillin (Pondocillin). *Ugeskr Laeger* 140(45):2792–2795
115. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Ilkko E, Koivunen P, Alho O (2005) Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: a randomized, controlled trial. *Acta Paediatr* 94(9):1208–1213
116. Keerl R, Weber R, Drees G, Draf W (1996) Individuelle Lernkurven der endonasalen mikro-endoskopischen Pansinusoperation. *Laryngorhinootologie* 75(6):338–343
117. Alkire BC, Bhattacharyya N (2010) An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 120(3):631–634
118. Marple BF, Stankiewicz JA, Baroody FM, Chow JM, Conley DB, Corey JP, Ferguson BJ, Kern RC, Lusk RP, Naclerio RM, Orlandi RR, Parker MJ (2009) Diagnosis and management of chronic rhinosinusitis in adults. *Postgrad Med* 121(6):121–139
119. Di Cicco M, Alicandro G, Claut L, Cariani L, Luca N, Defilippi G, Costantini D, Colombo C (2014) Efficacy and tolerability of a new nasal spray formulation containing hyaluronate and tobramycin in cystic fibrosis patients with bacterial rhinosinusitis. *J Cyst Fibros* 13(4):455–460
120. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C (2014) Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD006991
121. Poetker DM, Litvack JR, Mace JC, Smith TL (2008) Recurrent acute rhinosinusitis: presentation and outcomes of sinus surgery. *Am J Rhinol* 22(3):329–333
122. Venekamp R, Sutter A de, Sachs A, Bons S, Wiersma T, Jongh E de (2014) NHG-Standaard Acute rhinosinusitis M33. (derde herziening). *Huisarts Wet* 10(57):53
123. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, Ciavarella A, Doyle PW, Javer AR, Leith ES, Mukherji A, Schellenberg RR, Small P, Witterick IJ (2011) Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 7(1):2
124. Reinert S, Krimmel M (2014) Therapie odontogener Kieferhöhlenerkrankungen. *MKG-Chirurg* 7(3):195–205
125. Weber RK (2015) Aktueller Stand der endonasalen Nasennebenhöhlenchirurgie. *Laryngorhinootologie* 94 Suppl 1:S64-S142
126. Lambrecht JT (1995) Odontogenic diseases of the maxillary sinuses. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 40:106–113
127. Wijewickrama RC, Catalano PJ, Gupta R, Willen SN, More Y, Jonnalagadda S, Warman M (2013) Efficacy of targeted middle meatal antibiotics and endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 27(4):329–332

128. Luo Q, Deng J, Xu R, Zuo K, Li H, Shi J (2014) Clinical effect of clarithromycin therapy in patients with chronic rhinosinusitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 49(2):103–108
129. Zeng M, Long X, Cui Y, Liu Z (2011) Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults. *Am J Rhinol Allergy* 25(6):e203-7
130. Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, Ichimura K, Haruna S, Suzaki H, Kawauchi H, Takeuchi K, Naito K, Kase Y, Harada T, Moriyama H (2012) Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocisteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx* 39(1):38–47
131. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen, F W, Menger DJ, Lehtonen MT, Toppila-Salmi SK, Vento SI, Hytonen M, Hellings PW, Kalogjera L, Lund VJ, Scadding G, Mullol J, Fokkens WJ (2011) Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy* 66(11):1457–1468
132. Fan Y, Xu R, Hong H, Luo Q, Xia W, Ding M, Shi J, Lv M, Li H (2014) High and low doses of clarithromycin treatment are associated with different clinical efficacies and immunomodulatory properties in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 128(3):236–241
133. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A (2006) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 116(2):189–193
134. Jervis-Bardy J, Boase S, Psaltis A, Foreman A, Wormald P (2012) A randomized trial of mupirocin sinonasal rinses versus saline in surgically recalcitrant staphylococcal chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 122(10):2148–2153
135. Uren B, Psaltis A, Wormald P (2008) Nasal lavage with mupirocin for the treatment of surgically recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 118(9):1677–1680
136. Videler WJM, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ (2008) Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Rhinology* 46(2):92–98
137. Piomchai P, Thanaviratnanich S, Laopaiboon M (2011) Systemic antibiotics for chronic rhinosinusitis without nasal polyps in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (5):CD008233
138. Woodhouse BM, Cleveland KW (2011) Nebulized antibiotics for the treatment of refractory bacterial chronic rhinosinusitis. *Ann Pharmacother* 45(6):798–802
139. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ (2013) Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 27(3):221–233
140. Lal D, Hwang PH (2011) Oral corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis without polyposis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 1(2):136–143
141. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Craig JC, Harvey RJ (2011) Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps. *Cochrane Database Syst Rev* (8):CD009274
142. Thamboo A, Manji J, Szeitz A, Santos RD, Hathorn I, Gan EC, Alsaleh S, Javer AR (2014) The safety and efficacy of short-term budesonide delivered via mucosal atomization device for chronic rhinosinusitis without nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 4(5):397–402
143. Han JK, Forwith KD, Smith TL, Kern RC, Brown WJ, Miller SK, Ow RA, Poetker DM, Karanfilov B, Matheny KE, Stambaugh J, Gawlicka AK (2014) RESOLVE: a randomized, controlled, blinded study of bioabsorbable steroid-eluting sinus implants for in-office treatment of recurrent sinonasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 4(11):861–870
144. Hansen FS, Djupesland PG, Fokkens WJ (2010) Preliminary efficacy of fluticasone delivered by a novel device in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 48(3):292–299
145. Smith TL, Sautter NB (2014) Is montelukast indicated for treatment of chronic rhinosinusitis with polyposis? *Laryngoscope* 124(8):1735–1736
146. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ (2013) Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy* 27(6):482–489
147. Ueda T (2003) Efficacy of combined drug therapy using a macrolide antibiotic and an antihistamine for adult patients with chronic paranasal sinusitis. *Jpn J Antibiot* 56 Suppl A:162–165
148. Parikh A, Scadding GK, Darby Y, Baker RC (2001) Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology* 39(2):75–79
149. Dautremont JF, Rudmik L (2015) When are we operating for chronic rhinosinusitis? A systematic review of maximal medical therapy protocols prior to endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 5(12):1095–1103
150. Matheny KE, Carter KB, JR, Tseng EY, Fong KJ (2014) Safety, feasibility, and efficacy of placement of steroid-eluting bioabsorbable sinus implants in the office setting: a prospective case series. *Int Forum Allergy Rhinol* 4(10):808–815

151. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B (2011) Combined oral and intranasal corticosteroid therapy for nasal polyps. *Ann Intern Med* 155(4):277–278
152. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, Kette F (2006) Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol* 118(1):128–133
153. Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S (2012) Does oral prednisolone increase the efficacy of subsequent nasal steroids in treating nasal polyposis? *Am J Rhinol Allergy* 26(6):455–462
154. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AGM (2016) Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD011993
155. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AGM (2016) Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD011991
156. van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, Hens G, Hellings P, Ebbens FA, Fokkens W, van Cauwenberge P, Bachert C (2010) Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 125(5):1069-1076.e4
157. Wang C, Lou H, Wang X, Wang Y, Fan E, Li Y, Wang H, Bachert C, Zhang L (2015) Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 135(4):922-29.e6
158. Reyehler G, Colbrant C, Huart C, Le Guellec S, Vecellio L, Liistro G, Rombaux P (2015) Effect of three-drug delivery modalities on olfactory function in chronic sinusitis. *Laryngoscope* 125(3):549–555
159. Vendelo Johansen L, Illum P, Kristensen S, Winther L, Vang Petersen S, Synnerstad B (1993) The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 18(6):524–527
160. Bülbül T, Bülbül OG, Guclu O, Bilsel AS, Gursan SO (2013) Effect of glucocorticoids on nasal polyposis, with detection of inflammatory response by measurement of nitric oxide levels in nasal polyp tissue. *J Laryngol Otol* 127(6):584–589
161. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ (2016) Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD011992
162. Klimek L, Dollner R, Pfaar O, Mullol J (2014) Aspirin desensitization: useful treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)? *Curr Allergy Asthma Rep* 14(6):441
163. Umbreit C, Virchow JC, Thorn C, Hormann K, Klimek L, Pfaar O (2010) Aspirin-Intolerance-Syndrom. A common and interdisciplinary disease. *Der Internist* 51(9):1196-8, 1200-1
164. Klimek L, Pfaar O (2009) Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunol Allergy Clin North Am* 29(4):669–675
165. Xiong M, Peng G, Yang C, Lai H, Wang J (2013) Quadrupedal head position enhances recovery from chronic maxillary sinusitis. *Am J Otolaryngol* 34(5):496–500
166. Randerath WJ, Galetke W (2007) Differenzialdiagnose der rezidivierenden Polyposis nasi. *Dtsch Arztebl Int* 104(46):A-3178
167. Weber R, Trautmann A, Randerath W, Heppt W, Hosemann W (2012) ASS-Toleranzinduktion. Therapieoption bei Patienten mit analgetikainduzierter Erkrankung der Atemwege. *HNO* 60(4):369–383
168. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD (2007) Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 119(1):157–164
169. Havel M, Ertl L, Braunschweig F, Markmann S, Leunig A, Gamarra F, Kramer MF (2013) Sinonasal outcome under aspirin desensitization following functional endoscopic sinus surgery in patients with aspirin triad. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270(2):571–578
170. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtmann I, Springer J, Fennan N, Fraessdorf N, Boessert A, Schaefer D, Gosepath J, Mann WJ (2013) Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 68(5):659–665
171. Comert S, Celebioglu E, Yucel T, Erdogan T, Karakaya G, Onerci M, Kalyoncu AF (2013) Aspirin 300 mg/day is effective for treating aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 68(11):1443–1451
172. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, Keck T (2008) Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* 63(9):1228–1234
173. Khalil Y, Tharwat A, Abdou AG, Essa E, Elsayy AH, Elnakib O, Elnaidany NF (2011) The role of antifungal therapy in the prevention of recurrent allergic fungal rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Ear Nose Throat J* 90(8):E1-7
174. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM (2010) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 48(3):318–324
175. Gevaert P, Calus L, van Zele T, Blomme K, Ruyck N de, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, Bacquer D de, van Cauwenberge P, Bachert C (2013) Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 131(1):110-6.e1

176. Guglielmo M, Gulotta C, Mancini F, Sacchi M, Tarantini F (2009) Recalcitrant nasal polyposis: achievement of total remission following treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 19(2):158–159
177. Schaper C, Noga O, Koch B, Ewert R, Felix SB, Glaser S, Kunkel G, Gustavus B (2011) Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 21(1):51–58
178. Stewart RA, Ram B, Hamilton G, Weiner J, Kane KJ (2008) Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 139(5):682–687
179. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, van Zele T, Holtappels G, Tavernier J, van Cauwenberge P, Bachert C (2006) Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 118(5):1133–1141
180. Liang K, Su M, Shiao J, Tseng H, Hsin C, Lin J, Jiang R (2008) Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Rhinol* 22(1):52–58
181. Gerlinger I, Fittler A, Fonai F, Patzko A, Mayer A, Botz L (2009) Postoperative application of amphotericin B nasal spray in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, with a review of the antifungal therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266(6):847–855
182. Ebbens FA, Georgalas C, Luiten S, van Drunen CM, Badia L, Scadding GK, Hellings PW, Jorissen M, Mullol J, Cardesin A, Bachert C, van Zele, Thibaut P J, Lund VJ, Fokkens WJ (2009) The effect of topical amphotericin B on inflammatory markers in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter randomized controlled study. *Laryngoscope* 119(2):401–408
183. Gevaert P, van Bruaene N, Cattaert T, van Steen K, van Zele T, Acke F, Ruyck N de, Blomme K, Sousa AR, Marshall RP, Bachert C (2011) Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 128(5):989-95.e1-8
184. Gerlinger I, Fittler A (2010) In reference to The Effect of Topical Amphotericin B on Inflammatory Markers in Patients with Chronic Rhinosinusitis: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Laryngoscope* 120(1):210-2; author reply 213-4
185. Mafee MF, Tran BH, Chapa AR (2006) Imaging of Rhinosinusitis and Its Complications. Plain Film, CT, and MRI. *Clin Rev Allergy Immunol* 30(3):165–186
186. Hoxworth JM, Glastonbury CM (2010) Orbital and intracranial complications of acute sinusitis. *Neuroimaging Clin N Am* 20(4):511–526
187. Younis RT, Anand VK, Davidson B (2002) The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope* 112(2):224–229
188. Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE, Gilbertson E, Bierman CW (1986) Blinded comparison of maxillary sinus radiography and ultrasound for diagnosis of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 77(1 Pt 1):59–64
189. Setzen G, Ferguson BJ, Han JK, Rhee JS, Cornelius RS, Froum SJ, Gillman GS, Houser SM, Krakovitz PR, Monfared A, Palmer JN, Rosbe KW, Setzen M, Patel MM (2012) Clinical consensus statement: appropriate use of computed tomography for paranasal sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 147(5):808–816
190. Lau J, Zucker D, Engels EA, Balk E, Barza M, Terrin N, Devine D, Chew P, Lang T, Liu D. (1999) Diagnosis and Treatment of Acute Bacterial Rhinosinusitis. Evidence Report/Technology Assessment No. 9. (Prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-08-0019). Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality
191. McAlister WH, Lusk R, Muntz HR (1989) Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. *AJR Am J Roentgenol* 153(6):1259–1264
192. Zinreich SJ, Kennedy DW, Rosenbaum AE, Gayler BW, Kumar AJ, Stammberger H (1987) Paranasal sinuses: CT imaging requirements for endoscopic surgery. *Radiology* 163(3):769–775
193. Inuma T, Hirota Y, Kase Y (1994) Radio-opacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. *Rhinology* 32(3):134–136
194. Engels EA, Terrin N, Barza M, Lau J (2000) Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *J Clin Epidemiol* 53(8):852–862
195. Bock GH de, Houwing-Duistermaat JJ, Springer MP, Kievit J, van Houwelingen JC (1994) Sensitivity and specificity of diagnostic tests in acute maxillary sinusitis determined by maximum likelihood in the absence of an external standard. *J Clin Epidemiol* 47(12):1343–1352
196. Rohr AS, Spector SL, Siegel SC, Katz RM, Rachelefsky GS (1986) Correlation between A-mode ultrasound and radiography in the diagnosis of maxillary sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 78(1 Pt 1):58–61
197. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY (1996) Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 253(7):435–439
198. Cho Y, Choi S, Park KH, Park HJ, Kim J, Moon IJ, Rhee C, Kim KS, Sun D, Lee SH, Koh YW, Lee KH, Lee SW, Oh KW, Pyo EY, Lee A, Kim YT, Lee CH (2010) Prevalence of otolaryngologic diseases in South Korea: data from the Korea national health and nutrition examination survey 2008. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 3(4):183–193

199. Gupta Y, Sinha R (2014) Role of Anterior Rhinoscopy, Nasal Endoscopy and Computed Tomography in the Detection of Early Polyposis of Nasal Mucosa. *Int J Adv Health Sci* 1(2):11–16
200. Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann CF, JR (1991) Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. *Laryngoscope* 101(3):234–239
201. Lindbaek M, Hjortdahl P (2002) The clinical diagnosis of acute purulent sinusitis in general practice--a review. *Br J Gen Pract* 52(479):491–495
202. Kim YS, Kim NH, Seong SY, Kim KR, Lee G, Kim K (2011) Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in Korea. *Am J Rhinol Allergy* 25(3):117–121
203. Berger G, Berger RL (2011) The contribution of flexible endoscopy for diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 268(2):235–240
204. Wuister AMH, Goto NA, Oostveen EJ, Jong WU de, van der Valk, Eline S, Kaper NM, Aarts MCJ, Grolman W, van der Heijden, Geert J M G (2014) Nasal endoscopy is recommended for diagnosing adults with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 150(3):359–364
205. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, Hadley JA, Ahmad N (2006) Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 134(1):3–9
206. Varonen H, Makela M, Savolainen S, Laara E, Hilden J (2000) Comparison of ultrasound, radiography, and clinical examination in the diagnosis of acute maxillary sinusitis: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 53(9):940–948
207. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL (1996) Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med* 28(3):183–188
208. Savolainen S, Jousimies-Somer H, Karjalainen J, Ylikoski J (1997) Do simple laboratory tests help in etiologic diagnosis in acute maxillary sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl* 529:144–147
209. Cals JW, Schot MJC, de Jong, Sanne A M, Dinant G, Hopstaken RM (2010) Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 8(2):124–133
210. Young J, Bucher H, Tschudi P, Periat P, Hugenschmidt C, Welge-Lussen A (2003) The clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis in general practice and its therapeutic consequences. *J Clin Epidemiol* 56(4):377–384
211. Hirshoren N, Hirschenbein A, Eliashar R (2010) Risk stratification of severe acute rhinosinusitis unresponsive to oral antibiotics. *Acta Otolaryngol* 130(9):1065–1069
212. Hansen JG (2014) Acute rhinosinusitis (ARS). Diagnosis and treatment of adults in general practice. *Dan Med J* 61(2):B4801
213. Huang Y, Chen R, Wu T, Wei X, Guo A (2013) Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. *Br J Gen Pract* 63(616):e787-94
214. Carraro S, Gottardi G, Bonetto G, Baraldi E (2007) Exhaled nitric oxide in children with asthma and sinusitis. *Pediatr Allergy Immunol* 18 Suppl 18:28–30
215. Settupane RA, Borish L, Peters AT (2013) Chapter 16: Determining the role of allergy in sinonasal disease. *Am J Rhinol Allergy* 27 Suppl 1:S56-8
216. Hansen JG, Schmidt H, Grinstead P (2000) Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults in general practice. *Scand J Prim Health Care* 18(1):44–47
217. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bhatnagar N, Bucher HC, Briel M (2012) Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* (9):CD007498
218. Aabenhus R, Jensen JS, Jorgensen KJ, Hrobjartsson A, Bjerrum L (2014) Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* (11):CD010130
219. Smith SS, Ference EH, Evans CT, Tan BK, Kern RC, Chandra RK (2015) The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: a Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 125(1):57–69
220. Batra PS, Setzen M, Li Y, Han JK, Setzen G (2015) Computed tomography imaging practice patterns in adult chronic rhinosinusitis: survey of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery and American Rhinologic Society membership. *Int Forum Allergy Rhinol* 5(6):506–512
221. Dammann F (2007) Bildgebung der Nasennebenhöhlen (NNH) in der heutigen Zeit. *Radiologe* 47(7):576–583
222. Amodu EJ, Fasunla AJ, Akano AO, Daud Olusesi A (2014) Chronic rhinosinusitis: correlation of symptoms with computed tomography scan findings. *Pan Afr Med J* 18:40
223. Daramola OO, Lidder AK, Ramli R, Chandra RK, Shintani-Smith S, Conley DB, Kern RC, Tan BK (2015) Patient knowledge and perception of computed tomography scan in the management of chronic rhinosinusitis symptoms. *Laryngoscope* 125(4):791–795

224. Zojaji R, Naghibzadeh M, Mazloum Farsi Baf M, Nekooei S, Bataghva B, Noorbakhsh S (2015) Diagnostic accuracy of cone-beam computed tomography in the evaluation of chronic rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 77(1):55–60
225. Deutsche Röntgengesellschaft (2015) AWMF Leitlinien der Deutschen Röntgengesellschaft. Algorithmen für die Durchführung radiologischer Untersuchungen der Kopf-Hals-Region. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/039-093l_S1_Radiologische_Diagnostik_Kopf_Hals-Bereich_2015-05.pdf. Zugegriffen: 27. September 2016
226. Al-Okshi A, Lindh C, Sale H, Gunnarsson M, Rohlin M (2015) Effective dose of cone beam CT (CBCT) of the facial skeleton: a systematic review. *Br J Radiol* 88(1045):20140658
227. Ludlow JB, Timothy R, Walker C, Hunter R, Benavides E, Samuelson DB, Scheske MJ (2015) Effective dose of dental CBCT—a meta analysis of published data and additional data for nine CBCT units. *Dentomaxillofac Radiol* 44(1):20140197
228. Zhang G, Marshall N, Bogaerts R, Jacobs R, Bosmans H (2013) Monte Carlo modeling for dose assessment in cone beam CT for oral and maxillofacial applications. *Med Phys* 40(7):72103
229. Lang S, Jager L, Grevers G (2002) Zur Aussagefähigkeit koronarer Sekundärrekonstruktionen computertomographischer Sequenzen der Nasennebenhöhlen. *Laryngorhinootologie* 81(6):418–421
230. Lell MM, May MS, Brand M, Eller A, Buder T, Hofmann E, Uder M, Wuest W (2015) Imaging the Paranasal Region with a Third-Generation Dual-Source CT and the Effect of Tin Filtration on Image Quality and Radiation Dose. *AJNR Am J Neuroradiol* 36(7):1225–1230
231. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA (2015) Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 135(3):676–81.e1
232. Maresch G, Ulm C, Solar P, Watzek G (1999) Ursachen odontogener Kieferhöhlenentzündungen. *HNO* 47(8):748–755
233. Krouse HJ, Krouse JH (2015) Samter's Triad to Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Historical Perspective and Current Clinical Practice. *ORL Head Neck Nurs* 33(4):14–18
234. van Buchem L, Peeters M, Beaumont J, Knottnerus JA (1995) Acute maxillary sinusitis in general practice. The relation between clinical picture and objective findings. *Eur J Gen Pract* 1(4):155–160
235. Jones NS (2002) CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 27(1):11–17
236. Troeltzsch M, Pache C, Troeltzsch M, Kaeppler G, Ehrenfeld M, Otto S, Probst F (2015) Etiology and clinical characteristics of symptomatic unilateral maxillary sinusitis: A review of 174 cases. *J Craniomaxillofac Surg* 43(8):1522–1529
237. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, Bousquet PJ, Brozek G, Bruno A, Dahlen SE, Forsberg B, Gunnbjornsdottir M, Kasper L, Kramer U, Kowalski ML, Lange B, Lundback B, Salagean E, Todo-Bom A, Tomassen P, Toskala E, van Drunen CM, Bousquet J, Zuberbier T, Jarvis D, Burney P (2011) Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 66(9):1216–1223
238. Beule AG (2015) Epidemiologie der chronischen Rhinosinusitis, ausgewählter Risikofaktoren und Komorbiditäten, und ihre ökonomischen Folgen. *Laryngorhinootologie* 94 Suppl 1:S1-S23
239. Elies W., Bestehorn M., Thate-Waschke I. (2007) Häufigkeit und Therapie der Sinusitis. *Chemotherapie Journal* (16):167–175
240. Tan BK, Schleimer RP, Kern RC (2010) Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 18(1):21–26
241. Bachert C, Holtappels G (2015) Pathophysiologie der chronischen Rhinosinusitis, konservative Therapieoptionen. *Laryngorhinootologie* 94(S 01):S32-S63
242. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E (1995) Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ* 311(6999):233–236
243. Stuck BA, Bachert C, Federspil P, Hosemann W, Klimek L, Mosges R, Pfaar O, Rudack C, Sitter H, Wagenmann M, Hormann K (2007) Leitlinie „Rhinosinusitis“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. *HNO* 55(10):758–766
244. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2008) Leitlinien Rhinosinusitis. Version 01.08.2008. 053-012. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-012.html>. Zugegriffen: 27. September 2016
245. Stuck BA, Bachert C, Federspil P, Hosemann W, Klimek L, Mosges R, Pfaar O, Rudack C, Sitter H, Wagenmann M, Weber R, Hormann K (2012) Leitlinie „Rhinosinusitis“ – Langfassung. S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. *HNO* 60(2):141–162
246. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2001) Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* (95):1–84
247. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012) Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>. Zugegriffen: 06. April 2016

248. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Leitlinie Sinusitis maxillaris. Version 01.04.2008. 007-086. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/007-086.html>. Zugegriffen: 27. September 2016
249. Hauer AJ, Luiten EL, van Erp NF, Blase PE, Aarts MCJ, Kaper NM, van der Heijden, Geert J M G (2014) No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using fever and facial/dental pain: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg* 150(1):28–33
250. Gwaltney JM, JR, Wiesinger BA, Patrie JT (2004) Acute community-acquired bacterial sinusitis: the value of antimicrobial treatment and the natural history. *Clin Infect Dis* 38(2):227–233
251. van den Broek, Medard F M, Gudden C, Kluijfhout WP, Stam-Slob MC, Aarts MCJ, Kaper NM, van der Heijden, Geert J M G (2014) No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg* 150(4):533–537
252. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang DY, Wormald PJ (2012) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* (23):1–298
253. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, Orlandi RR, Palmer JN, Patel ZM, Peters A, Walsh SA, Corrigan MD (2015) Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 152(2 Suppl):S1-S39
254. Rudmik L, Smith TL (2011) Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 11(3):247–252
255. Alt JA, Smith TL (2013) Chronic rhinosinusitis and sleep: a contemporary review. *Int Forum Allergy Rhinol* 3(11):941–949
256. Tan BK, Kern RC, Schleimer RP, Schwartz BS (2013) Chronic rhinosinusitis: the unrecognized epidemic. *Am J Respir Crit Care Med* 188(11):1275–1277
257. Rudmik L, Soler ZM (2015) Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. *JAMA* 314(9):926–939
258. Halawi AM, Smith SS, Chandra RK (2013) Chronic rhinosinusitis: epidemiology and cost. *Allergy Asthma Proc* 34(4):328–334
259. Macdonald KI, McNally JD, Massoud E (2009) The health and resource utilization of Canadians with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 119(1):184–189
260. Friedman RA, Harris JP (1991) Sinusitis. *Annu Rev Med* 42:471–489
261. Bucher HC, Tschudi P, Young J, Periat P, Welge-Luussen A, Züst H, Schindler C (2003) Effect of amoxicillin-clavulanate in clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial in general practice. *Arch Intern Med* 163(15):1793–1798
262. Bock GH de (1993). *Huisarts en Wetenschap* (36):255
263. Gliklich RE, Metson R (1995) The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113(1):104–109
264. Kuehnemund M, Ismail C, Brieger J, Schaefer D, Mann WJ (2004) Untreated chronic rhinosinusitis: a comparison of symptoms and mediator profiles. *Laryngoscope* 114(3):561–565
265. Sutter A de, Lemiengre M, van Maele G, van Driel M, Meyere M de, Christiaens T, Maeseneer J de (2006) Predicting prognosis and effect of antibiotic treatment in rhinosinusitis. *Ann Fam Med* 4(6):486–493
266. Mann W., Jonas I. (1981) Untersuchungen zur Spontanheilung der Sinusitis maxillaris. *HNO* 29(3):92–94
267. van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, Peeters MF (1997) Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *The Lancet* 349(9053):683–687
268. Mehra P, Murad H (2004) Maxillary sinus disease of odontogenic origin. *Otolaryngol Clin North Am* 2(37):347–364
269. Patel NA, Ferguson BJ (2012) Odontogenic sinusitis: an ancient but under-appreciated cause of maxillary sinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 20(1):24–28
270. Brook I (2006) Sinusitis of odontogenic origin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 135(3):349–355
271. Stalman W, van Essen GA, van der Graaf Y, Melker RA de (1997) The end of antibiotic treatment in adults with acute sinusitis-like complaints in general practice? A placebo-controlled double-blind randomized doxycycline trial. *Br J Gen Pract* 47(425):794–799
272. Puhakka T, Makela MJ, Alanen A, Kallio T, Korsoff L, Arstila P, Leinonen M, Pulkkinen M, Suonpaa J, Mertsola J, Ruuskanen O (1998) Sinusitis in the common cold. *J Allergy Clin Immunol* 102(3):403–408
273. Lindbaek M, Hjortdahl P (1998) Predictors of duration of acute sinusitis episodes treated with antibiotics. *Scand J Prim Health Care* 16(1):24–29
274. Lamberts H, Brouwer H, Mohrs J (op. 1991) Reason for encounter-, episode- and process-oriented standard output. From the Transition Project. Department of General Practice/Family Medicine, University of Amsterdam, Amsterdam

275. Stalman W (1997) Maxillary sinusitis in adults. An evaluation of placebo-controlled double-blind trials. *Family Practice* 14(2):124–129
276. Ferranti SD de, Ioannidis JP, Lau J, Anninger WV, Barza M (1998) Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *BMJ* 317(7159):632–637
277. Dutta R, Dubal PM, Eloy JA (2015) The connection between seasonal allergies, food allergies, and rhinosinusitis: what is the evidence? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 23(1):2–7
278. Schryver E de, Devuyt L, Derycke L, Dullaers M, van Zele T, Bachert C, Gevaert P (2015) Local immunoglobulin e in the nasal mucosa: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res* 7(4):321–331
279. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR (2014) The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 4(2):93–103
280. Klimek L, Hammerbacher AS, Hellings PW, Fokkens WJ, Hoffmann HJ, Muraro A, Papadopoulos N (2015) The influence of European legislation on the use of diagnostic test allergens for nasal allergen provocation in routine care of patients with allergic rhinitis. *Rhinology* 53(3):260–269
281. Verkerk MM, Bhatia D, Rimmer J, Earls P, Sacks R, Harvey RJ (2015) Intranasal steroids and the myth of mucosal atrophy: a systematic review of original histological assessments. *Am J Rhinol Allergy* 29(1):3–18
282. Toppila-Salmi S, van Drunen CM, Fokkens WJ, Golebski K, Mattila P, Joenvaara S, Renkonen J, Renkonen R (2015) Molecular mechanisms of nasal epithelium in rhinitis and rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 15(2):495
283. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de Loos D, Gevaert P, Hox V, Kalogjera L, Lund V, Mullol J, Papadopoulos NG, Passalacqua G, Rondon C, Scadding G, Timmermans M, Toskala E, Zhang N, Bousquet J (2013) Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy* 68(1):1–7
284. Geissler K, Guntinas-Lichius O (2015) Allergische Rhinitis im Kontext der chronischen Rhinosinusitis. *Laryngorhinootologie* 94(4):250-66; quiz 267-9
285. DeYoung K, Wentzel JL, Schlosser RJ, Nguyen SA, Soler ZM (2014) Systematic review of immunotherapy for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 28(2):145–150
286. Robinson S, Douglas R, Wormald P (2006) The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 20(6):625–628
287. Georgalas C, Vlastos I, Picavet V, van Drunen C, Garas G, Prokopakis E (2014) Is chronic rhinosinusitis related to allergic rhinitis in adults and children? Applying epidemiological guidelines for causation. *Allergy* 69(7):828–833
288. Wei JL (2015) Chronic nasal dysfunction in children: Allergic rhinitis? Infectious? What to do if neither? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 23(6):491–498
289. Akdis CA, Akdis M (2015) Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J* 8(1):17
290. Price D, Scadding G, Ryan D, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, Klimek L, Pitman R, Acaster S, Murray R, Bousquet J (2015) The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy* 5:39
291. Brehler R, Klimek L, Kopp MV, Christian Virchow J (2013) Specific immunotherapy-indications and mode of action. *Dtsch Arztebl Int* 110(9):148–158
292. Licari A, Caimmi S, Bosa L, Marseglia A, Marseglia GL, Caimmi D (2014) Rhinosinusitis and asthma: a very long engagement. *Int J Immunopathol Pharmacol* 27(4):499–508
293. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wohrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J, Kaul S, Schwalfenberg A (2014) Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J Int* 23(8):282–319
294. Ulanovski D, Barenboim E, Raveh E, Grossman A, Azaria B, Shpitzer T (2008) Sinusitis in pilots of different aircraft types: is allergic rhinitis a predisposing factor? *Am J Rhinol* 22(2):122–124
295. Jung JA, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KH, McGree ME, Weaver AL, Wollan P, Jacobson RM, Juhn YJ (2010) Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with atopic conditions other than asthma. *J Allergy Clin Immunol* 125(1):217–221
296. DeMore JP, Weisshaar EH, Vrtis RF, Swenson CA, Evans MD, Morin A, Hazel E, Bork JA, Kakumanu S, Sorkness R, Busse WW, Gern JE (2009) Similar colds in subjects with allergic asthma and nonatopic subjects after inoculation with rhinovirus-16. *J Allergy Clin Immunol* 124(2):245-52, 252.e1-3
297. Juhn YJ (2014) Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease? *J Allergy Clin Immunol* 134(2):247-57; quiz 258-9
298. Mbarek C, Akrouf A, Khamassi K, Ben Gamra O, Hariga I, Ben Amor M, Zribi S, El Khedim A (2008) Recurrent upper respiratory tract infections in children and allergy. A cross-sectional study of 100 cases. *Tunis Med* 86(4):358–361
299. Marple BF (2003) Allergy and the contemporary rhinologist. *Otolaryngol Clin North Am* 36(5):941–955

300. Wiesenauer M, Gaus W, Bohnacker U, Haussler S (1989) Efficiency of homeopathic preparation combinations in sinusitis. Results of a randomized double blind study with general practitioners. *Arzneimittelforschung* 39(5):620–625
301. Weiser M, Clasen B (1994) Randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit der homöopathischen Euphorbium compositum-Nasen-tropfen S bei chronischer Sinusitis. *Forsch Komplementmed* 1(6):251–259
302. Stavem K, Rossberg E, Larsson PG (2008) Health-related quality of life in a trial of acupuncture, sham acupuncture and conventional treatment for chronic sinusitis. *BMC Res Notes* 1:37
303. Lundeberg T, Laurell G, Thomas M (1988) Effect of acupuncture on sinus pain and experimentally induced pain. *Ear Nose Throat J* 67(8):565-6, 571-2, 574-5
304. Takeuchi H, Jawad MS, Eccles R (1999) The effects of nasal massage of the "yingxiang" acupuncture point on nasal airway resistance and sensation of nasal airflow in patients with nasal congestion associated with acute upper respiratory tract infection. *Am J Rhinol* 13(2):77–79
305. Friese K, Zabalotnyi DI (2007) Homöopathie bei akuter Rhinosinusitis Homöopathie bei akuter Rhinosinusitis: Eine doppelblinde, plazebokontrollierte Studie belegt die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines homöopathischen Kombinationsarzneimittels. *HNO* 55(4):271–277
306. Liang K, Su M, Tseng H, Jiang R (2008) Impact of pulsatile nasal irrigation on the prognosis of functional endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 37(2):148–153
307. Rudmik L, Hoy M, Schlosser RJ, Harvey RJ, Welch KC, Lund V, Smith TL (2013) Topical therapies in the management of chronic rhinosinusitis: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 3(4):281–298
308. Wei CC, Adappa ND, Cohen NA (2013) Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 123(10):2347–2359
309. Grimaldi-Bensouda L, Begaud B, Rossignol M, Avouac B, Lert F, Rouillon F, Benichou J, Massol J, Duru G, Magnier A, Abenhaim L, Guillemot D (2014) Management of upper respiratory tract infections by different medical practices, including homeopathy, and consumption of antibiotics in primary care: the EPI3 cohort study in France 2007-2008. *PLoS One* 9(3):e89990
310. Guppy MP, Mickan SM, Del Mar CB, Thorning S, Rack A (2011) Advising patients to increase fluid intake for treating acute respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD004419
311. Eichner et al Zur Akupunkturbehandlung der Sinusitis. *Theorie und Praxis* 1987(1)
312. Ophir D, Elad Y (1987) Effects of steam inhalation on nasal patency and nasal symptoms in patients with the common cold. *Am J Otolaryngol* 8(3):149–153
313. Ophir D, Elad Y, Fink A, Fishler E, Marshak G (1988) Effects of elevated intranasal temperature on subjective and objective findings in perennial rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 97(3 Pt 1):259–263
314. Huang A, Govindaraj S (2013) Topical therapy in the management of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 21(1):31–38
315. Hildenbrand T, Weber R, Heubach C, Mosges R (2011) Nasenspülungen bei akuter Rhinosinusitis. *Laryngorhinootologie* 90(6):346–351
316. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GKP (2015) Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD006821
317. Tyrrell D, Barrow I, Arthur J (1989) Local hyperthermia benefits natural and experimental common colds. *BMJ* 298(6683):1280–1283
318. Möller W, Saba GK, Haussinger K, Becker S, Keller M, Schuschnig U (2011) Nasally inhaled pulsating aerosols: lung, sinus and nose deposition. *Rhinology* 49(3):286–291
319. Espenschied S, Dodenhoft J, Lehr S, Bohne-Lampert P, Weber R (2010) Topische nasale Therapie nach endonasaler NNH-Op: pulsierende Inhalation versus Pumpspray. *Laryngorhinootologie* 89(10):599–605
320. Djupesland PG, Skretting A, Winderen M, Holand T (2006) Breath actuated device improves delivery to target sites beyond the nasal valve. *Laryngoscope* 116(3):466–472
321. Deitmer T, Broer E, Durweiler B (1989) Wirkung der Warminhalation auf das nasale Flimmerepithel. *HNO* 37(7):299–302
322. Pruliere-Escabasse V, Michel J, Percodani J, Serrano E, Gilain L, Crampette L, Jankowski R, Stoll D, Gabory L de (2014) Consensus document for prescription of nebulization in rhinology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 131(6):371–374
323. Soler ZM, Schlosser RJ (2012) The role of fungi in diseases of the nose and sinuses. *Am J Rhinol Allergy* 26(5):351–358
324. Mehra P, Jeong D (2008) Maxillary sinusitis of odontogenic origin. *Curr Infect Dis Rep* 10(3):205–210
325. McCoul ED, Jourdy DN, Schaberg MR, Anand VK (2012) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sinusitis in nonhospitalized patients: a systematic review of prevalence and treatment outcomes. *Laryngoscope* 122(10):2125–2131
326. Szczeklik A, Sanak M (2006) The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 533(1-3):145–155

327. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, Craig WA (2004) Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 130(1 Suppl):1–45
328. Brook I (2004) Microbiology and antimicrobial management of sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 37(2):253–266
329. Kremer B, Jacobs JA, Soudijn ER, van der Ven, A J (2001) Clinical value of bacteriological examinations of nasal and paranasal mucosa in patients with chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 258(5):220–225
330. Gold SM, Tami TA (1997) Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope* 107(12 Pt 1):1586–1589
331. Yan M, Pamp SJ, Fukuyama J, Hwang PH, Cho D, Holmes S, Relman DA (2013) Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host Microbe* 14(6):631–640
332. Foer C de, Fossion E, Vaillant JM (1990) Sinus aspergillosis. *J Craniomaxillofac Surg* 18(1):33–40
333. Niederfuhr A, Kirsche H, Riechelmann H, Wellinghausen N (2009) The bacteriology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135(2):131–136
334. Dollner R, Hörmann K, Stuck BA, Pfaar O, Klimek L (2014) In-vitro-Diagnostik des ASS-Intoleranz-Syndroms (Aspirin-exacerbated Respiratory Disease AERD). *Allergologie* 37(01):11–19
335. Schwitzguebel AJ, Jandus P, Lacroix J, Seebach JD, Harr T (2015) Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 136(6):1523–1531
336. Nayan S, Alizadehfar R, Desrosiers M (2015) Humoral Primary Immunodeficiencies in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 15(8):46
337. Wentzel JL, Virella-Lowell I, Schlosser RJ, Soler ZM (2015) Quantitative sinonasal symptom assessment in an unselected pediatric population with cystic fibrosis. *Am J Rhinol Allergy* 29(5):357–361
338. Stevens WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA (2015) Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 136(6):1442–1453
339. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA (2013) Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *Am J Rhinol Allergy* 27(5):387–395
340. Stevens WW, Peters AT (2015) Immunodeficiency in chronic sinusitis: recognition and treatment. *Am J Rhinol Allergy* 29(2):115–118
341. Kirsche H, Klimek L (2015) ASS-Intoleranz-Syndrom und persistierende Rhinosinusitis. *Differentialdiagnostik und Therapie. HNO* 63(5):357–363
342. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, Weck A de, Szczeklik A, Brockow K (2011) Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 66(7):818–829
343. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, Kowalski ML, Setkowicz M, Ring J, Brockow K, Bachert C, Wohrl S, Dahlen B, Szczeklik A (2007) EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 62(10):1111–1118
344. Ocampo CJ, Peters AT (2013) Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness. *Am J Rhinol Allergy* 27(1):34–38
345. Deutsche Gesellschaft für Immunologie (2011) Leitlinie: Diagnostik von primären Immundefekten. 027-050. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-050.html>. Zugegriffen: 21. September 2016
346. Singhal D, Foreman A, Jervis-Bardy J, Wormald P (2011) Staphylococcus aureus biofilms: Nemesis of endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 121(7):1578–1583
347. Tatar EC, Tatar I, Ocal B, Korkmaz H, Saylam G, Ozdek A, Celik HH (2012) Prevalence of biofilms and their response to medical treatment in chronic rhinosinusitis without polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 146(4):669–675
348. Cleland EJ, Bassiouni A, Boase S, Dowd S, Vreugde S, Wormald P (2014) The fungal microbiome in chronic rhinosinusitis: richness, diversity, postoperative changes and patient outcomes. *Int Forum Allergy Rhinol* 4(4):259–265
349. Glowacki R, Tomaszewski KA, Streck P, Tomaszewska IM, Zgorska-Swierzy K, Markiewicz B, Skladzien J (2014) The influence of bacterial biofilm on the clinical outcome of chronic rhinosinusitis: a prospective, double-blind, scanning electron microscopy study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271(5):1015–1021
350. Das S, Rosas LE, Jurcisek JA, Novotny LA, Green KB, Bakaletz LO (2014) Improving patient care via development of a protein-based diagnostic test for microbe-specific detection of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 124(3):608–615
351. Hai PVT, Lidstone C, Wallwork B (2010) The effect of endoscopic sinus surgery on bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 142(3 Suppl 1):S27–32

352. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al (2008) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 63(86):8–160
353. Scadding GK (2015) Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child* 100(6):576–582
354. Bousquet J, Burney PG, Zuberbier T et al (2009) GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma 'epidemic'. *Allergy* 64(7):969–977
355. Cohen M, Kofonow J, Nayak JV, Palmer JN, Chiu AG, Leid JG, Cohen NA (2009) Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *Am J Rhinol Allergy* 23(3):255–260
356. Foreman A, Wormald P (2010) Different biofilms, different disease? A clinical outcomes study. *Laryngoscope* 120(8):1701–1706
357. Healy DY, Leid JG, Sanderson AR, Hunsaker DH (2008) Biofilms with fungi in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 138(5):641–647
358. Feazel LM, Frank DN, Ramakrishnan VR (2011) Update on bacterial detection methods in chronic rhinosinusitis: implications for clinicians and research scientists. *Int Forum Allergy Rhinol* 1(6):451–459
359. Foreman A, Singhal D, Psaltis AJ, Wormald P (2010) Targeted imaging modality selection for bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 120(2):427–431
360. Guo C, Ghadersohi S, Kephart GM, Laine RA, Sherris DA, Kita H, Ponikau JU (2012) Improving the detection of fungi in eosinophilic mucin: seeing what we could not see before. *Otolaryngol Head Neck Surg* 147(5):943–949
361. Axelsson A, Brorson JE (1973) The correlation between bacteriological findings in the nose and maxillary sinus in acute maxillary sinusitis. *Laryngoscope* 83(12):2003–2011
362. Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS (1989) Comparison of the nasal bacterial floras in two groups of healthy subjects and in patients with acute maxillary sinusitis. *J Clin Microbiol* 27(12):2736–2743
363. Hochstim CJ, Choi JY, Lowe D, Masood R, Rice DH (2010) Biofilm detection with hematoxylin-eosin staining. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136(5):453–456
364. Keir J, Pedelty L, Swift AC (2011) Biofilms in chronic rhinosinusitis: systematic review and suggestions for future research. *J Laryngol Otol* 125(4):331–337
365. Hunsaker DH, Leid JG (2008) The relationship of biofilms to chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 16(3):237–241
366. Liu CM, Soldanova K, Nordstrom L, Dwan MG, Moss OL, Contente-Cuomo TL, Keim P, Price LB, Lane AP (2013) Medical therapy reduces microbiota diversity and evenness in surgically recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 3(10):775–781
367. Desrosiers M, Hussain A, Frenkiel S, Kilty S, Marsan J, Witterick I, Wright E (2007) Intranasal corticosteroid use is associated with lower rates of bacterial recovery in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 136(4):605–609
368. Korkmaz H, Ocal B, Tatar EC, Tatar I, Ozdek A, Saylam G, Celik HH (2014) Biofilms in chronic rhinosinusitis with polyps: is eradication possible? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271(10):2695–2702

19 Anhang

19.1 Termine und Teilnehmer der nominalen Gruppenprozesse und des Delphi-Verfahrens

Nachdem die beiden verantwortlichen Autoren (Popert / Stuck) durch die beiden Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) bzw. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO) mit der Erstellung der Leitlinie im Herbst 2014 beauftragt wurden, erfolgte die Kontaktaufnahme mit den betreffenden Organisationen und Fachgesellschaften sowie im Dezember 2014 die Anmeldung der Leitlinie bei der AWMF. Angefragt und zur Mitarbeit aufgefordert wurden die folgenden Organisationen und Fachgesellschaften:

- Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA)

- Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V. (BV-HNO)
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- Deutscher Hausärzteverband
- Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

Der ÄDA sowie die DRG erklärten sich zur Mitarbeit bereit und entsandten Autoren zur Erstellung der Leitlinie und zur Teilnahme am nominalen Gruppenprozess. Der BV-HNO, die DGAKI, die DGHM, die DGKJ sowie die Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen erklärten sich ebenfalls zur Mitarbeit bereit. Die DGIM sowie der Deutsche Hausärzteverband waren nicht zu einer Teilnahme am Leitlinienprozess bereit. Die Deutsche Gesellschaft für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) wurde im Laufe des Verfahrens in die Leitliniengruppe mit aufgenommen und ebenfalls zur Konsensuskonferenz eingeladen. Folgende Personen wurden von den Fachgesellschaften zur Mitarbeit an der Leitlinie autorisiert und waren an der Erstellung der Leitlinie beteiligt:

- Claus Bachert, Gent (DGAKI)
- Achim Beule, Greifswald (DGHNO)
- Gerald Gronke, Blankenfelde (BV-HNO)
- Detmar Jobst, Bonn (DEGAM)
- Ludger Klimek, Wiesbaden (ÄDA)
- Michael Köhler (Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen)
- Michael Krimmel, Tübingen (DGMKG)
- Martin Laudien, Kiel (DGHNO)
- Michael Lell, Nürnberg (DRG)
- Hans Pistner, Erfurt (DGMKG)
- Andreas Podblieski, Rostock (DGHM)
- Uwe Popert, Kassel (DEGAM)
- Markus Rose, Frankfurt am Main (DGKJ)
- Boris A. Stuck, Marburg (DGHNO)
- Thomas Vogl, Frankfurt am Main (DRG)
- Wilfried Wagner, Mainz (DGMKG)

Nach vorbereitenden Telefonkonferenzen fand unter der Leitung der beiden Leitlinienverantwortlichen am 17.04.2015 ein erstes Leitlinientreffen unter der Moderation der AWMF in Essen statt. Teilnehmer hierbei waren die folgenden Personen: A. Beule, D. Jobst, M. Laudien, M. Lell, U. Popert, B.A. Stuck und J. Vogl sowie für die AWMF Fr. I. Kopp und Fr. C. Muche-Borowski. Während dieses Treffens wurden die formalen Rahmenbedingungen der Leitlinie definiert und die klinischen Fragestellungen, die im Rahmen der Leitlinienentwicklung als relevant erachtet wurden und die der formalen Gliederung dieser Leitlinie entsprechen, gesammelt und abgestimmt. Im Anschluss daran wurden die als relevant erachteten verfügbaren Leitlinien der DGHNO, der DEGAM, der DGMKG sowie der American Academy of Otorhinolaryngology und das European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps von jeweils zwei Vertretern der Autorengruppe systematisch nach diesen Fragestellungen ausgewertet, um Übereinstimmungen und Widersprüche dieser Leitlinien bzw. Positionspapiere in Hinblick auf die genannten Fragestellungen zu erfassen. Im Anschluss daran wurden die Kapitel der Leitlinie definiert und jeweils den Autoren zugeordnet.

Nach der erfolgten Erstellung der Kapitel erfolgte am 06.04.2016 ein Treffen der Autorengruppe in Essen. Teilgenommen hatten hierbei die folgenden Personen: A. Beule, M. Laudien, U. Popert, D. Jobst, M. Lell und B.A. Stuck. Während dieses Treffens wurden offene Fragen zu den Kapiteln geklärt bzw. notwendige Überarbeitungen identifiziert und an die Autoren zurückgegeben. Auf dieser Basis wurde dann im Mai 2016 eine erste Tischvorlage als Grundlage für den nominalen Gruppenprozess erstellt.

Der nominale Gruppenprozess fand 20.07.2016 unter der Leitung von Fr. Dr. C. Muche-Borowski (AWMF) statt. Während des Prozesses erfolgte zunächst die Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen. Anschließend gab es die Möglichkeit zur Reflexion und stillen Notiz (Welcher/m Empfehlung/Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?). Im Anschluss an eine darauffolgende Diskussion der einzelnen Punkte folgte die endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen. Diese Schritte wurden für jede Empfehlung wiederholt. Eingeladen wurden die benannten Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen. Diese erhielten am 28.05.2016 eine Tischvorlage der Leitlinie mit der Bitte um schriftliche Stellungnahme bis zum 01.07.2016. Schriftlich Stellungnahmen gingen von folgenden Personen bzw. Fachgesellschaften ein: Andreas Podbielski (DGHM), Markus Rose (DGKJ), Claus Bachert (DGAKI), Gerald Gronke (Berufsverband der HNO-Ärzte) und Michael Krimmel (DGMKG). Die eingegangenen Stellungnahmen wurden in die Tischvorlage eingearbeitet und auf der Basis dieser aktualisierten Tischvorlage wurde die Leitlinie entsprechend der formalen Vorgaben für nominale Gruppenprozesse diskutiert und in strittigen Fragen per Abstimmung ein Konsens erzielt. Im Rahmen der Abstimmung genügte die einfache Mehrheit. Teilnehmer des nominalen Gruppenprozesses waren die folgenden Personen: Achim Beule (DGHNO), Gerald Gronke (BV-HNO), Detmar Jobst (DEGAM), Ludger Klimek

(ÄDA), Michael Krimmel (DGMKG), Martin Laudien (DGHNO), Uwe Popert (DEGAM), Markus Rose (DGKJ), Boris A. Stuck (DGHNO) und Thomas Vogl (DRG). Abstimmungsberechtigt waren die genannten Personen mit Ausnahme des Vertreters der DGKJ, der lediglich in beratender Funktion an der Konferenz teilnahm. Darüber hinaus wurden den drei Vertretern der DGHNO lediglich zwei Stimmen zugesprochen, um beiden herausgebenden Fachgesellschaften die gleiche Anzahl an Stimmen zuzuschreiben.

Die im Rahmen des nominalen Gruppenprozesses überarbeitete Fassung wurde dann in einem ersten Delphiverfahren abschließend konsertiert. Hierbei handelt es sich um eine mehrstufige Befragungsmethode, welche unter Experten verschiedener Fachbereiche schriftlich durchgeführt wird. Durch einen entstehenden Rückkopplungsprozess durch die Information der Teilnehmer über die Gruppenantwort wird versucht, den Gruppenmitgliedern die Möglichkeit einer Überprüfung bzw. eines Vergleichs ihrer Aussagen zu geben. Hierbei wurden zunächst die Kommentare und Ergänzungen schriftlich eingeholt und strukturiert aufbereitet. Anschließend erfolgte die Diskussion der eingereichten Änderungsvorschläge im Email-Umlaufverfahren. Nach der Zusammenfassung der Beiträge und Rückmeldung an die Gruppe erfolgte die Abstimmung über die einzelnen Änderungsvorschläge. Am Delphiverfahren nahmen die Autoren der Leitlinie und die Teilnehmer der Konsensuskonferenz teil, eine entsprechende Textvorlage der Leitlinie ging allen Beteiligten am 18.08.2016 zu. Die erste Runde des Delphi-Prozess wurde am 04.09.2016 abgeschlossen. Bis zum Konsens war eine Delphi-Runde erforderlich, alle Änderungsvorschläge wurden hierbei einstimmig angenommen. Für die Leitlinie wurde abschließend eine Kurzfassung erstellt, die zwischen den Autoren abgestimmt wurde.

Die finale Version der Leitlinie wurde daraufhin am 30.09.2016 an die Präsidien der beteiligten Fachgesellschaften verschickt. Die DGHNO, der BV-HNO, die DGAKI, die DRG, die DGHM und die DGKJ hatten keine weiteren Anmerkungen oder Änderungswünsche. Die vorgebrachten Änderungswünsche der DGMKG, der DEGAM und des ÄDA wurden in einem zweiten Delphiverfahren erneut konsertiert. Am Delphiverfahren nahmen erneut die Autoren der Leitlinie und die Teilnehmer der Konsensuskonferenz teil. Für diese zweite Runde des Delphi-Prozesses waren 2 Delphi-Runden erforderlich. Die Mehrzahl der Änderungsvorschläge wurde hierbei in der ersten Runde einstimmig angenommen, für die verbliebenen Änderungsvorschläge wurde eine formale Abstimmung vorgenommen und nach einfacher Mehrheit über die vorgeschlagenen Formulierungsalternativen entschieden.

19.2 Finanzierung und Interessenskonflikte

Die Leitlinie wurde ohne externe Finanzierung und ausschließlich mit den Finanzmitteln der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin sowie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie entwickelt. Alle Autoren und alle Teilnehmer der Konsensuskonferenz / des Delphi-Verfahrens haben ihre Interessenskonflikte offengelegt, dabei waren auch alle Beziehungen zu Einrichtungen der pharmazeutischen Industrie und zu Medizinprodukteherstellern anzugeben. Die Angaben wurden durch die beiden Verantwortlichen der Leitlinie (Popert, Stuck) bewertet, die darüber hinaus gegenseitig ihre Interessenskonflikte bewerteten. Potentiell relevante Interessenskonflikte der Autoren wurden für die Bereiche Phytotherapie (Beule, Jobst), Therapie mit topischen Steroiden (Beule, Klimek, Stuck, Jobst), Biologicals (Bachert) und bei der medikamentösen bzw. antiallergische Therapie (Klimek) festgestellt.

Die genannten Autoren waren an der Erstellung der betreffenden Kapitel beteiligt, enthielten sich bei den betreffenden Abstimmungen im Rahmen des nominalen Gruppenprozesses bzw. des Delphi-Verfahrens jedoch der Stimme. Darüber hinausgehende Interessenskonflikte, die die fachliche Unabhängigkeit der Autoren im Hinblick auf die Erstellung der Leitlinie beeinträchtigen könnten, wurden nicht festgestellt.

19.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierung

Diese Leitlinie ist gültig bis 5 Jahre nach Veröffentlichung, spätestens zu diesem Zeitpunkt erfolgt eine inhaltliche Überprüfung und gegebenenfalls eine Aktualisierung. Werden dem Leitlinienkoordinator zwischenzeitlich Erkenntnisse bekannt, die eine Überarbeitung der Leitlinie erfordern, so erfolgt die Aktualisierung bereits früher.

19.4 Verabschiedung der Leitlinie

Die vorliegende Fassung der Leitlinie wurde von den Präsidien der beteiligten Fachgesellschaften beraten und am 07. April 2017 freigegeben.

20 Danksagung

Wir danken Herrn Dr. med. Helmut Sitter, Marburg, für die graphische Ausarbeitung bzw. Erstellung des Algorithmus.

21 Appendix

Zusätzlich zur in Kapitel 3 dargestellten allgemeinen Literaturrecherche erfolgte eine spezifischere Literatursuche in den einzelnen Kapiteln, in denen Kapitel-spezifische zusätzliche Suchbegriffe verwendet wurden. Diese sind im Folgenden aufgeführt.

Anamnese: *history, symptoms*

Klinische Untersuchungsverfahren: *endoscopy*

Bildgebende Verfahren: *imaging, CT, MRI, ultrasound, radiography*

Laborchemische Verfahren: *diagnost*, biomarker*, cystische Fibrose, Mukoviszidose, Immundefekt, Sarkoidose, Biofilm, ziliäre Dyskinesie, Morbus Samter; Samter's disease; Morbus Widal; Widal's disease; Aspirine-Trias, ASS-Desaktivierungsbehandlung; Biofilm, Immundefekt, Wegener'sche Granulomatose; Labordiagnostik*

Mikrobiologische Verfahren: *microbiology*

Allergologische Untersuchung: *allergische Rhinitis; Allergie; Inhalationsallergie*

Nicht-medikamentöse Therapieverfahren: *hydrotherapy, inhalation, massage, nebulization, neural therapy, cam, complementary medicine, alternative medicine, aerosol, autologous blood, warm, cold, ciliary motion, acupuncture, acupressure, chinese medicine, traditional chinese medicine, acupuncture, moist inhalation, warm inhalation, warm vapor, damp*

Phytotherapeutika: *herb*, cam, complementary medicine, alternative medicine, capsaicin, Echinacea, pelargonium, Artemisia, gentian, myrtol, cineole, orange oil, citric acid, menthol, aerosol, bromelaine, probiotic, secretion, sinonasal symptoms, chinese medicine, traditional chinese medicine, antropos*, ayurveda, homeop**

Medikamentöse Therapieverfahren: *steroid, decongestive, decongestion, oxymetazoline, alpha, alfa, mucolytic, leukotriene, montelukast*

Adaptive Desaktivierung bei der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi: *Morbus Samter; Samter's disease; Morbus Widal; Widal's disease; Aspirine-Trias, ASS-Desaktivierungsbehandlung; ASA-desactivation, Aspirine-desactivation*

Antibiotische Therapie: *treatment*

Chirurgische Therapie: *sinus surgery*