



Le Raccomandazioni sulla terapia antibiotica nella...

**...SINUSITE**

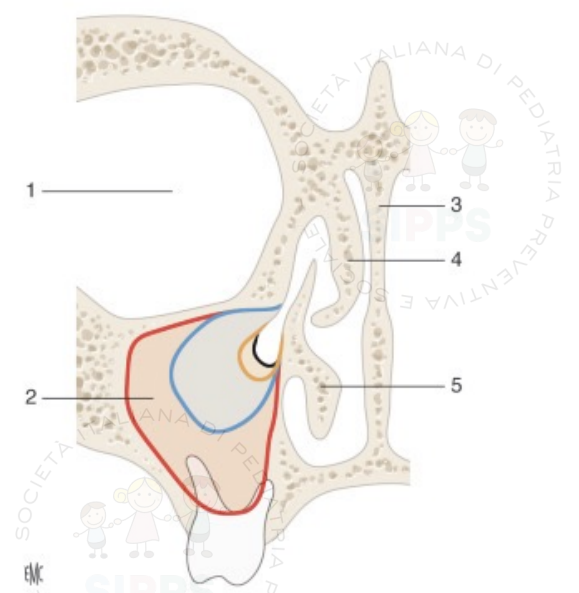
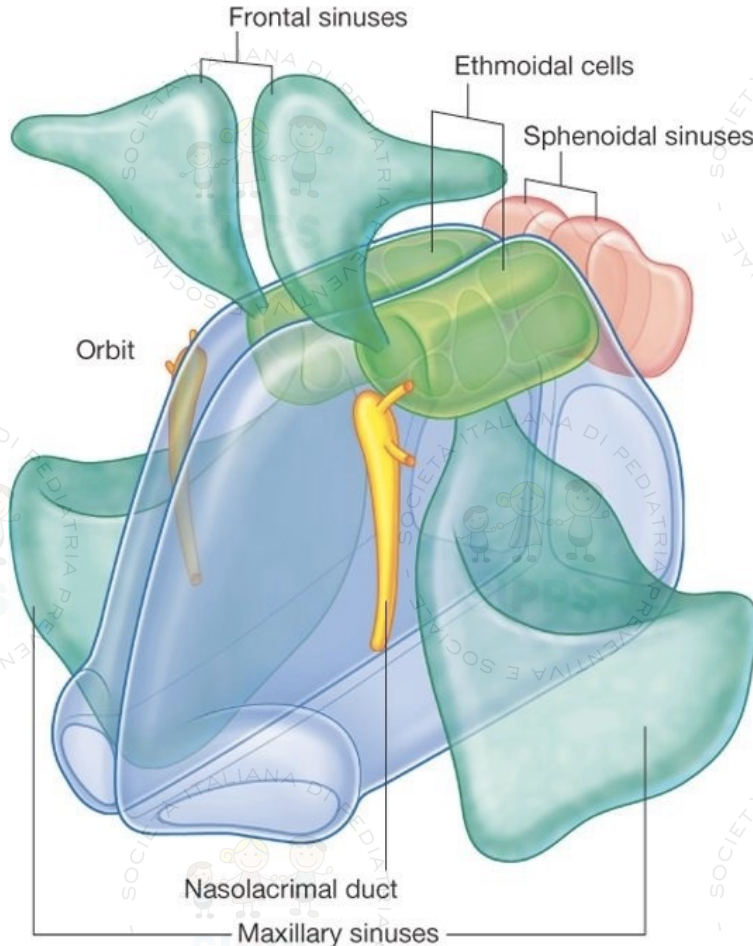
**Andrea Lo Vecchio**

UOC Malattie Infettive Pediatriche  
AOU Policlinico Federico II



Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali  
Università degli studi di Napoli Federico II

# CENNI DI ANATOMIA



Cavità	Stadio 0 Non ancora presente	Stadio 1 Formazione iniziata	Stadio 2 Sviluppo del seno	Stadio 3 Seno formato
Mascellare	<11 settimane EG	1-4 anni	4-8 anni	8-12 anni
Etmoidale	<13 settimane EG	alla nascita	1-4 anni	4-8 anni
Sfenoidale	alla nascita	2 anni	variabile	14 anni
Frontale	<17 settimane EG	>2 anni	variabile	variabile

# Definizione di Sinusite

- ✓ Infiammazione mucosa seni paranasali
- ✓ Forma **batterica** in genere complicanza di comuni infezioni virali delle alte vie respiratorie o dell'infiammazione mucosale secondaria ad atopia

## FONDATA SU CRITERI CLINICI

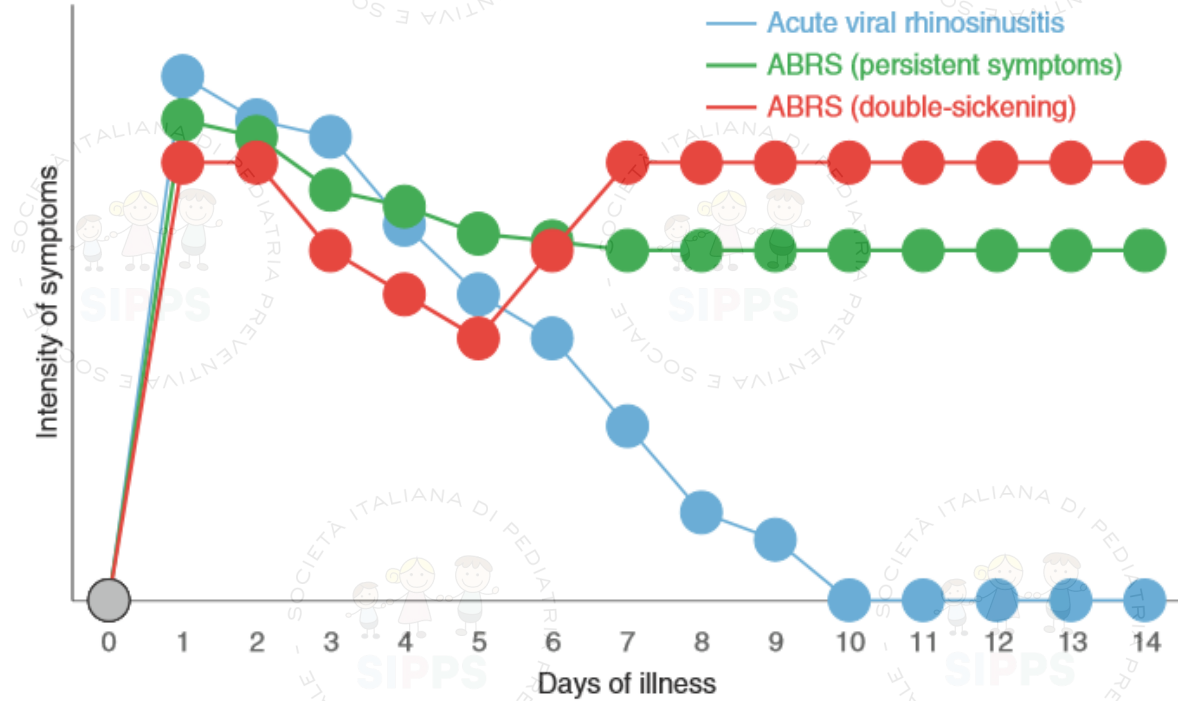
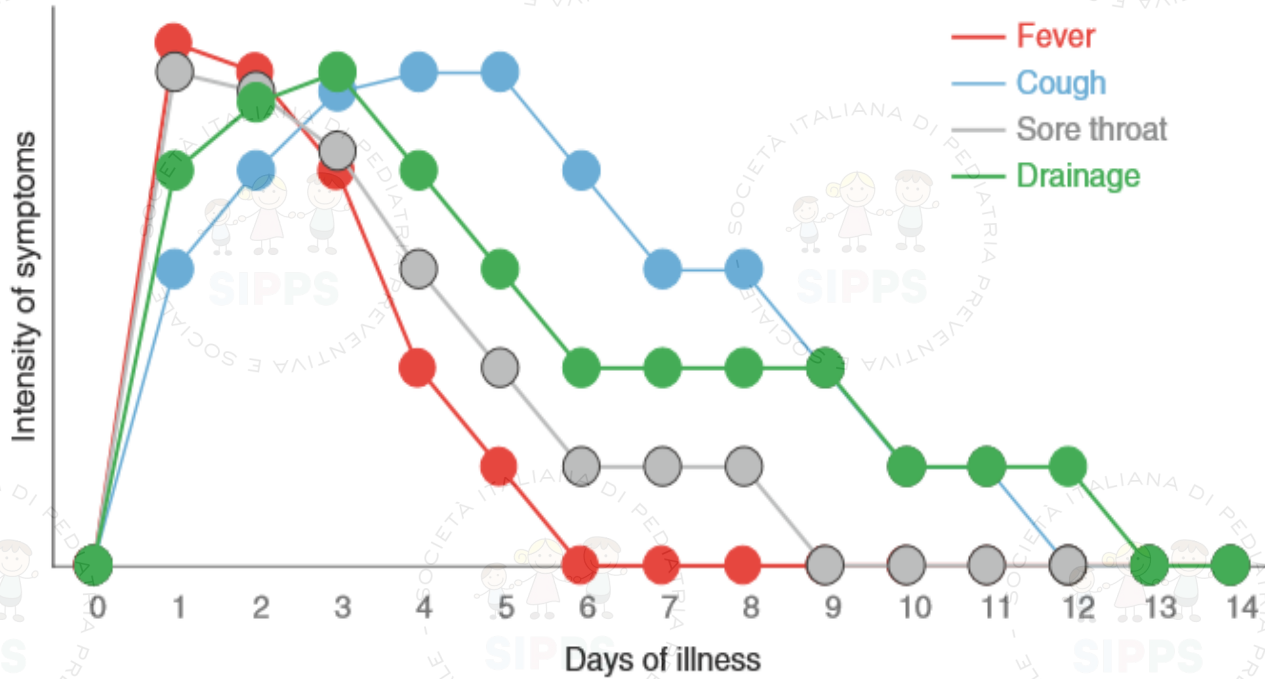


CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years



# Sintomatologia delle infezioni virali delle alte vie respiratorie



## Sintomi nasali:

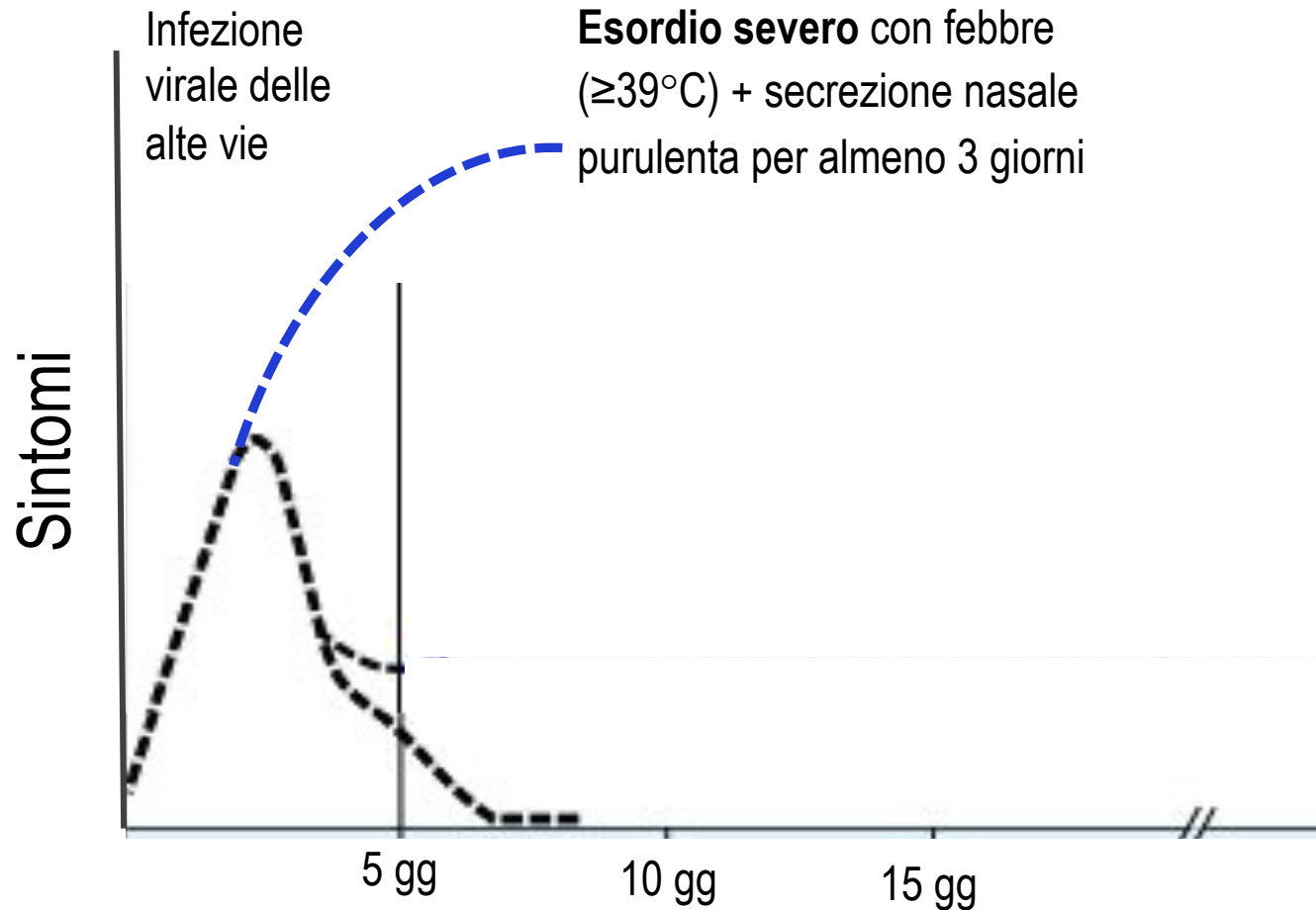
- Secrezione nasale
- Congestione
- Ostruzione

## Tosse

## Modificazione della secrezione nasale:

- Purulenta
- Opaca
- Inspessita
- Mucosa
- Chiara

# SINUSITE ACUTA



**Peggioramento** o nuova comparsa di secrezione nasale (anteriore e/o posteriore), tosse diurna o febbre  
5 gg dopo iniziale miglioramento

**Persistenza** di almeno **2 sintomi** per **almeno 10 gg** tra:

- ostruzione/congestione nasale
- secrezione nasale
- tosse diurna o notturna

# CLINICA



## Bambino < 5 anni

- irritabilità
- inappetenza
- voce nasale
- alitosi



## Bambino di età scolare Adolescente

- cefalea
- dolore facciale
- alitosi

# Definizione di Sinusite Batterica

<b>Sinusite batterica acuta</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Esordio improvviso di <math>\geq 2</math> sintomi tra ostruzione/congestione nasale, secrezione nasale, tosse diurna o notturna della durata di <u>almeno 10 giorni</u> senza miglioramento per <math>&lt;12</math> settimane/90 giorni</li><li>2. Malessere persistente, peggioramento o nuova comparsa di secrezione nasale, tosse diurna o febbre dopo iniziale miglioramento</li><li>3. Esordio severo con febbre (temperatura <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math>) e secrezione nasale purulenta per almeno 3 giorni</li></ol>
<b>Sinusite batterica subacuta</b>	Segni/sintomi della durata di 4-12 settimane
<b>Sinusite batterica cronica</b>	Segni/sintomi $> 90$ giorni continuativi
<b>Recidiva</b>	Episodio di sinusite acuta $< 30$ giorni, successivo ad un precedente episodio e separato da esso da almeno 10 giorni di benessere
<b>Sinusite batterica acuta ricorrente</b>	$> 2$ episodi di sinusite acuta verosimilmente batterica della durata complessiva $< 30$ giorni

# Frequenza del problema...SINISUTE BATTERICA ACUTA



**0.5 – 2%**

infezioni virali del  
tratto respiratorio superiore



**6-7%**

consulti medici per sintomi  
respiratori in età pediatrica



RESEARCH ARTICLE

Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment

Ruth Hoffmans<sup>1\*</sup>, Alex Wagemakers<sup>1</sup>, Cornelis van Drunen<sup>1</sup>, Peter Hellings<sup>1,2</sup>, Wytse Fokkens<sup>1</sup>

**15%**

Prevalenza sinusite acuta  
secondo criteri EPOS



# Eziologia della Sinusite Batterica Acuta

**Wald et al.**  
(NEJM 1981-J.Peds 1984)

30%

20%

20%

30%

## PATOGENI

*S. pneumoniae*

*H. influenzae* non tipizzabili

*M. catarrhalis*

Sterili

2013-2018

20-25%

30%

10%

25%

### ORIGINAL STUDIES

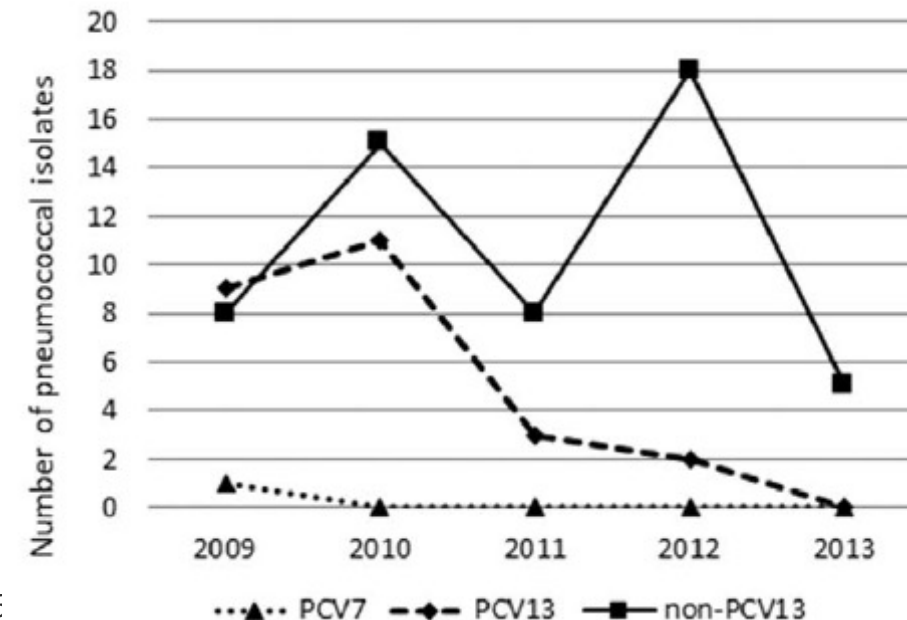
Impact of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Chronic Sinusitis Associated With *Streptococcus pneumoniae* in Children

Olarte PIDJ 2014

**Impatto PCV13**

*Pneumococco*

22% ---> 9%



Wald ER, et al. - Pediatrics, 2013  
Wiersma AJ et al. - Pediatr Emerg Care. 2011

# Eziologia della Sinusite Batterica Acuta

**Wald et al.**  
(NEJM 1981-J.Peds 1984)

30%

20%

20%

30%

## PATOGENI

*S. pneumoniae*

*H. influenzae* non tipizzabili

*M. catarrhalis*

Sterili

**2013-2018**

20-25%

30%

10%

25%

meno comunemente:

- **Streptococchi gruppo A e C**
- **Eikenella corrodens**
- Altre *Moraxella* spp
- **Anaerobi:**
  - *Prevotella*
  - *Porphyromonas*
  - *Fusobacterium*
  - *Peptostreptococcus* spp

## *S. Aureus*

- Non comune
- Spesso di origine dentaria /orale
- Causa di complicanza orbitaria/intracranica
- Elevata frequenza colonizzati (controversia)

## *S. anginosus*

- Correlato a complicanze intracraniche

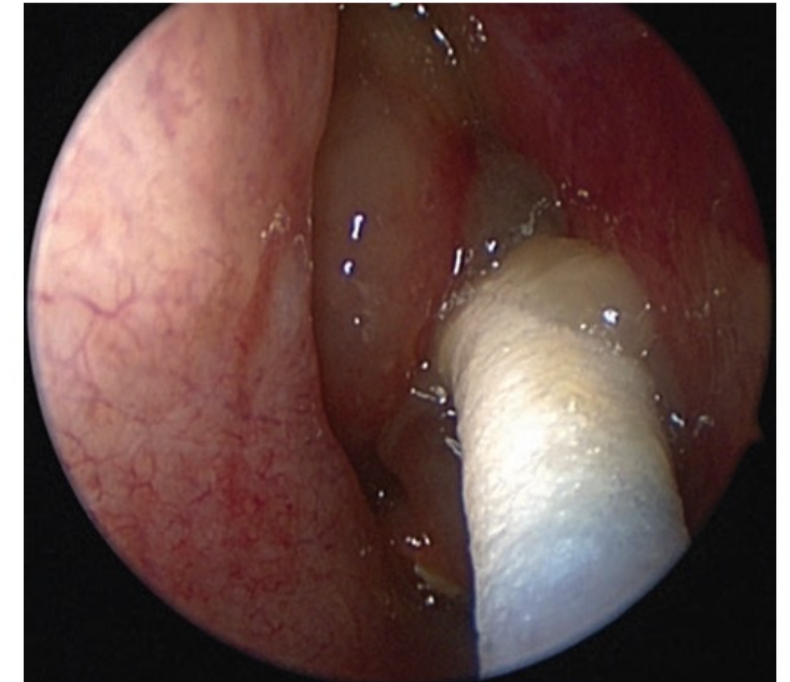
# Eziologia della Sinusite Batterica Cronica

Table 5.1 Percentage of recovery of organisms from pediatric patients with chronic sinusitis

Author, year	Number of patients	Patient ages (years)	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>S. aureus</i>	Congulase-negative <i>Staphylococcus</i>	$\alpha$ -Hemolytic strep (viridians)	<i>Pepto-streptococcus</i>
Wald 1981 [24]*	30	1 to 16	41	27	22				
Brook 1981 and 1995 [68, 94]*	40	6 to 16		3		6			23
Wald 1984 [23]	50	1 to 16	37	25	25				
Otten 1988 [82]	141	3 to 10	26	48	7	6			
Wald 1989 [17]	40	2 to 12	35	31	23				
Tinkelman 1989 [83]	35	10 mo to 16	29	29	14	11			
Goldenbersh 1990 [66]	12	3 to 9			50				
Muntz 1991 [84]	105	9 mo to 17	7	7	7	19		23	
Orobello 1991 [85]	39	15 mo to 19	1	4		12	24	19	
Erkam 1996 [69]	93	6 to 17	3	2	3	5		7	14
Brook 2000 [86]	32	4 to 11	16	23	5	13			16
Don 2001 [87]	70	10 mo to 15	16	42	18	11	16	26	
Slack 2001 [67]	119	0.8 to 14.5	19	24	17	3	6	6	
Tuncer 2004 [88]	30	4 to 12	15	10	5	30		10	
Ilki 2005 [89]	90	2 to 9	26	40	34	17			
Adappa 2006 [90]	22	1.25 to 14.5						38	
Criddle 2008 [91]	23	6 mo to 6	18	18	27	9		18	
Hsin 2008 [26]	21	2 to 12	55	35	3	5	3	3	
Hsin 2010 [92]	165	4 to 16	14.0	19.5	5.3	9.3	13.0	20.8	
Stokken 2014 [93]	41	4 to 17	9.8	4.9		19.5	22		2.4

\*Wald [24] and Brook [68, 94] are pediatric patients with ABRS, not CRS

Fig. 13.1 Endoscopically guided middle meatus culture



- **L'aspirato del seno mascellare** è il gold standard come esame culturale
- **L'esame culturale** non è indicato nelle sinusiti acute e croniche non complicate (EPOS e AAO-HNSF), ma la terapia mirata basata su esame culturale è indicata:
  - *non-responders* alla terapia empirica
  - forma severa
  - immunocompromessi



# RED FLAGS

- Cacosmia
- Segni di meningite
- Status neurologico alterato
- Coinvolgimento regione orbitaria:
  - Diplopia
  - Diminuzione acuità visiva
  - Oftalmoplegia
  - Proptosi
  - Edema ed eritema peri-orbitario

## SINUSITE COMPLICATA



# COMPLICANZE

Incidenza  
**3.7% - 8.8%**

## COMPLICANZE ORBITARIE

## COMPLICANZE INTRACRANICHE

Chandler's classification of orbital complications.

I	Preseptal cellulitis	Inflammatory edema limited to eyelid
II	Orbital cellulitis	Inflammatory edema involving muscle and fat in the orbit
III	Subperiosteal abscess	Pus between bone and periosteum
IV	Orbital abscess	Pus in orbital contents

- accesso epidurale
- empiema subdurale/epidurale
- accesso cerebrale
- cerebrita
- trombosi seno cavernoso
- osteomielite osso mascellare/frontale

# COMPLICANZE

## COMPLICANZE PIU' FREQUENTI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

---

**COMPLICANZE  
ORBITARIE**

**Sotto 5 anni**  
post-sinusite etmoidale



**COMPLICANZE  
INTRACRANICHE**

**Età scolare**  
post-sinusite frontale

# Utilità degli **esami radiografici** dei seni paranasali in età pediatrica

Livelli idro-aerei

Opacizzazione parziale o completa

Ispessimento della mucosa  $\geq 4$  mm

- ✓ 50 lattanti = **anomalie dei seni** comune indipendentemente dalla presenza di sintomi
- ✓ **Anomalie radiografiche** dei seni mascellari in **57%** bambini 1 -16 anni con sintomi e segni infiammatori e **7% di coloro senza** alcun segno o sintomo
- ✓ In 100 lattanti, 70 con opacizzazione dei seni, di cui **67% SENZA** storia o evidenza di sintomi respiratori



when the paranasal sinuses are imaged, either with plain radiographs, contrast-enhanced CT, or MRI in children with **uncomplicated URI**, the majority of studies will be **significantly abnormal** with the same kind of findings that are associated with bacterial sinusitis



# Sinusite acuta **NON** complicata → imaging **NON** raccomandato

- ✓ **Essenzialmente clinica**
- ✓ **Indagini microbiologiche** → per forme subacute/croniche
  
- ✓ **Indagini radiologiche**

Sinusite persistente  
severa, ricorrente, non  
responsive a terapia



TC diretta **gold-standard**



Sinusite complicata  
orbitaria/intracranica



TC cranio e seni  
RMN con mdc  
**complementari**

# Terapia **Antibiotica** nella SINUSITE ACUTA

- ✓ **Pochi studi** condotti in età pediatrica
- ✓ Forte eterogeneità e scarsa qualità evidenze disponibili (**alto risk of bias!!**)
- ✓ Diagnosi non rigorosa di sinusite batterica

2013



2012



# Quale terapia antibiotica nella SINUSITE di verosimile origine batterica?

GdL multidisciplinare ed intersocietario  
Revisione sistematica delle evidenze disponibili dal 2010

**Luisa Galli & Alfredo Guarino**

Andrea Lo Vecchio

Elisabetta Venturini

Silvia Garazzino

Eugenia Bruzzese

Gruppo di metodologia ed estrattori

**BOZZA PROVVISORIA DI RACCOMANDAZIONE**

**DRAFT**

E' indicato il **trattamento antibiotico** nel bambino con SINUSITE ACUTA non complicata ?

### **EVIDENZE DISPONIBILI ultimi 10 anni**

3 trials (Khoshdel 2014, Tugrul 2014, Meltzer 2012)

1 studio di coorte retrospettivo (Cushen 2020)

2 revisioni sistematiche (Cronin 2013; Smith 2013)

### **WALD 2009** (RCT doppio cieco)

- P 56 bambini con sinusite (criteri stringenti)
- I Amoxi-Clav 90 mg/k/die x 14 gg
- C Placebo
- O Clinical Severity Score a fine terapia

Guarigione con Ab 50% vs 14% (p=0,01)

Nel bambino con diagnosi di sinusite batterica acuta non complicata, effettuata secondo criteri **clinici rigorosi**, è indicata una **terapia antibiotica empirica ragionata** al fine di determinare un rapido miglioramento della sintomatologia (Qualità dell'evidenza moderata) e una riduzione del rischio di sviluppare possibili complicanze. (Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

**DRAFT**

# Quando iniziare la terapia antibiotica?

**TABLE 2** Recommendations for Initial Use of Antibiotics for Acute Bacterial Sinusitis

Clinical Presentation	Severe Acute Bacterial Sinusitis <sup>a</sup>	Worsening Acute Bacterial Sinusitis <sup>b</sup>	Persistent Acute Bacterial Sinusitis <sup>c</sup>
Uncomplicated acute bacterial sinusitis without coexisting illness	Antibiotic therapy	Antibiotic therapy	Antibiotic therapy or additional observation for 3 days <sup>d</sup>
Acute bacterial sinusitis with orbital or intracranial complications	Antibiotic therapy	Antibiotic therapy	Antibiotic therapy
Acute bacterial sinusitis with coexisting acute otitis media, pneumonia, adenitis, or streptococcal pharyngitis	Antibiotic therapy	Antibiotic therapy	Antibiotic therapy

# Quale terapia antibiotica di I linea?



**MOLECOLA**



**DOSE**



**TEMPO**

# Quale terapia antibiotica di I linea?



MOLECOLA

AMOXICILLINA  
AMOXI-CLAVULANATO

Principali patogeni coinvolti:

- *Pneumococco*
- *H. Influenzae* ---> oltre 40% produttore **beta-lattamasi**
- *Moraxella* ---> 100% produttore **beta-lattamasi**
- Anaerobi

Macrolidi e il TMP-SMX alti tassi di resistenza dei patogeni responsabili della sinusite acuta (non usare !!)

# TERAPIA

1° linea

## DEFINIZIONI DI SINUSITE ACUTA

1. Esordio improvviso di  $\geq 2$  sintomi tra ostruzione/congestione nasale, secrezione nasale, tosse diurna o notturna della durata di almeno 10 giorni senza miglioramento per 90 giorni
2. Malessere persistente, peggioramento o nuova comparsa di secrezione nasale, tosse diurna o febbre dopo iniziale miglioramento
3. Esordio severo con febbre (temperatura  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) e secrezione nasale purulenta per almeno 3 giorni

▶ AMOXICILLINA

▶ AMOXICILLINA  
-CLAVULANATO



# Quale terapia antibiotica di I linea?




MOLECOLA

AMOXICILLINA  
AMOXI-CLAVULANATO



DOSE

- 
- Pneumococco resistente a penicilline  $\geq 10\%$
  - Sinusite severa e/o complicata
  - Frequenza della comunità
  - Recente ospedalizzazione (5 gg)
  - Utilizzo antibiotici nel mese precedente
  - Immunosoppressione
  - Età  $< 2$  anni (e  $> 65$ )

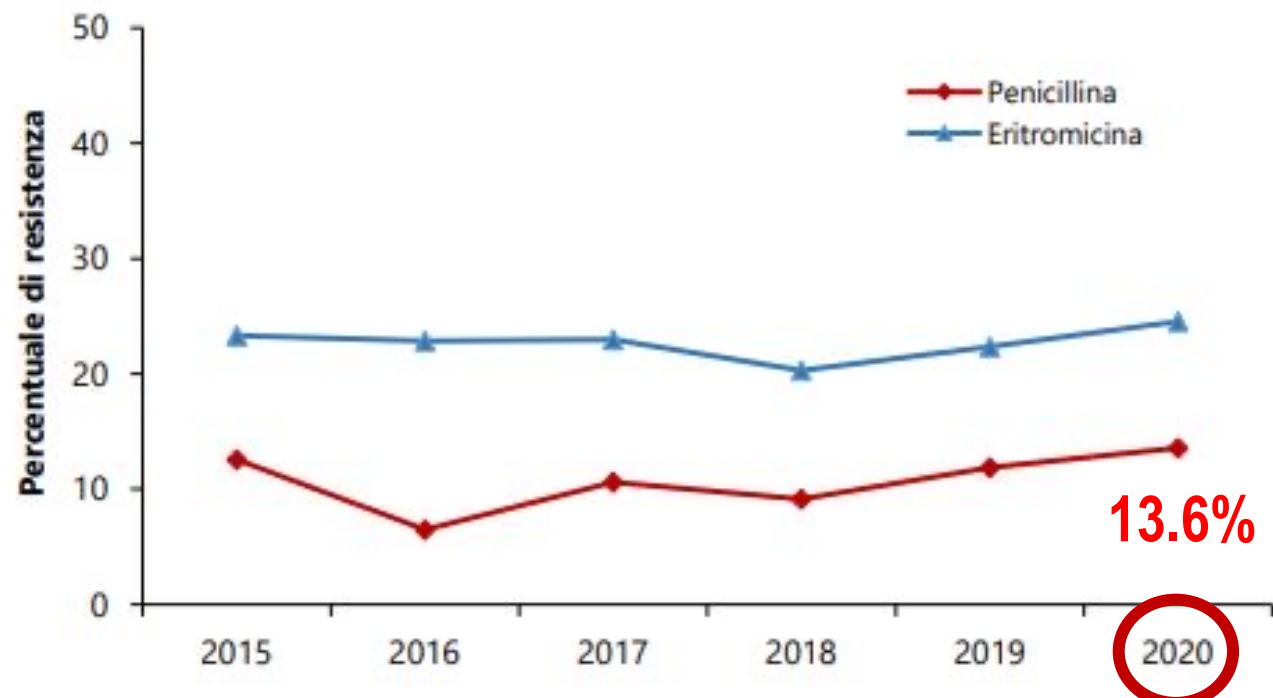
# Resistenza alle penicilline dello Pneumococco in Italia



Antimicrobial resistance surveillance in Europe

2022

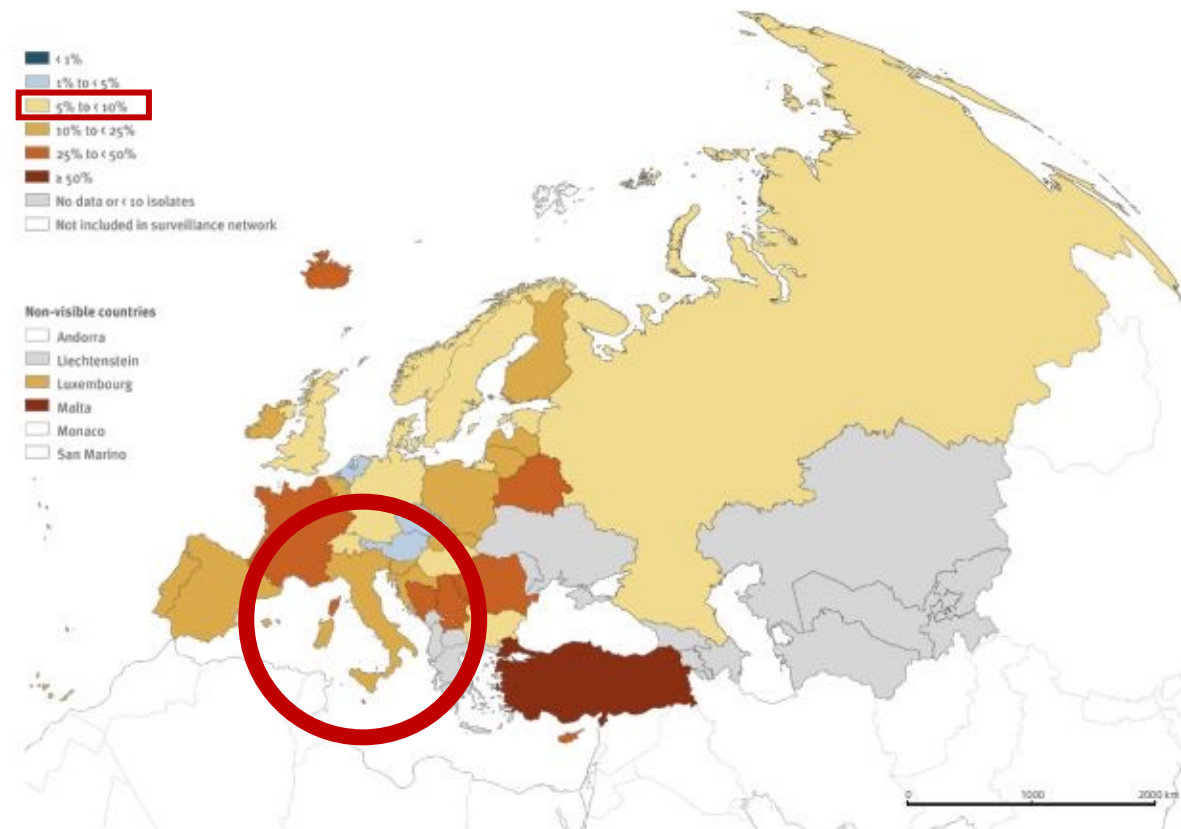
2020 data



\*La resistenza alla penicillina include anche gli intermedi

AR-ISS:  
sorveglianza nazionale  
dell'Antibiotico-Resistenza

Dati 2020



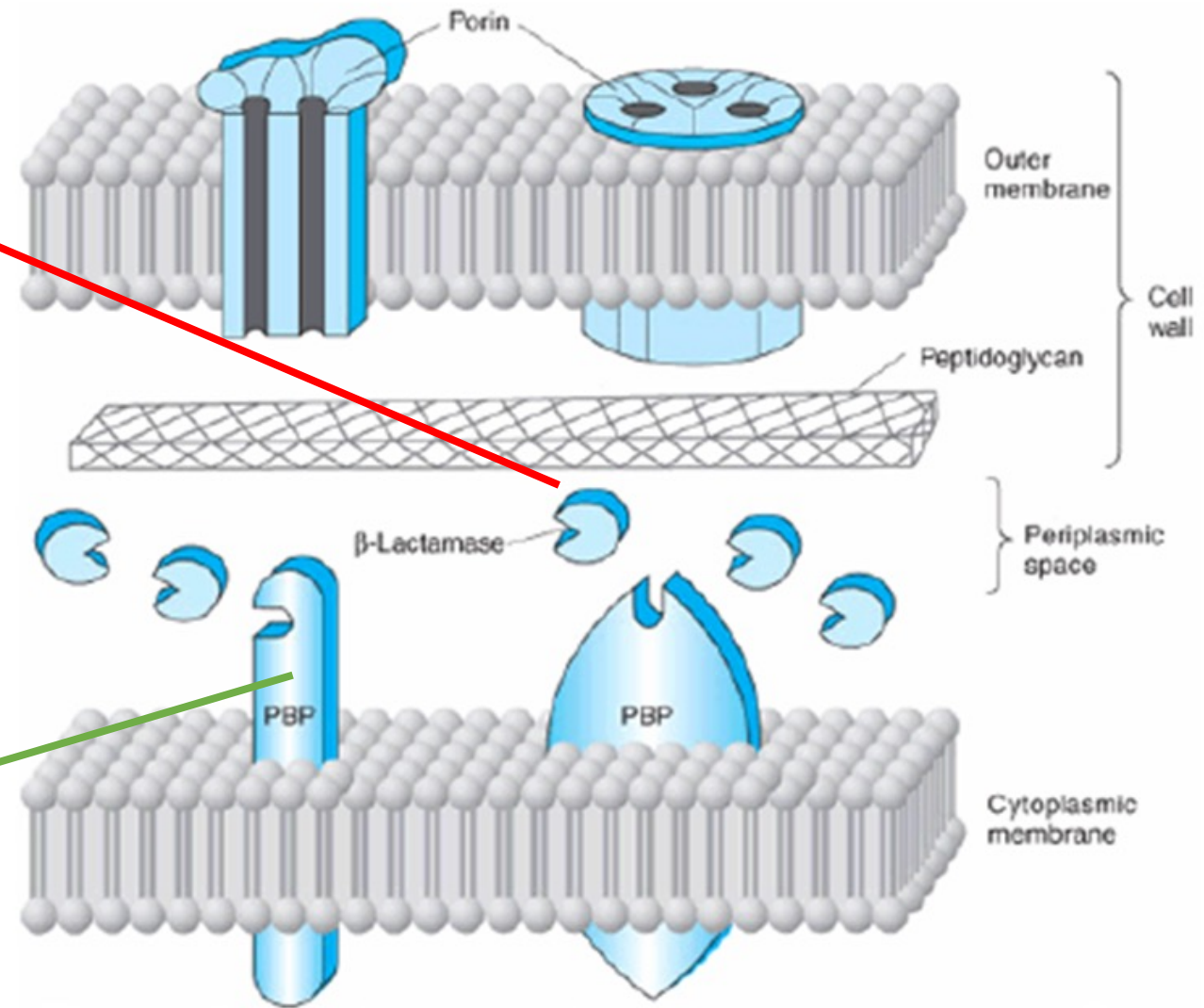
# Meccanismi di resistenza alle penicilline

## ***Inattivazione Enzimatica***

- *Betalattamasi (>200)*
- *ESBL*
- *Carbapenemasi*
- *Acilasi*
- *Esterasi*

***Es. Haemophilus, Moraxella, Klebsiella***

***Alterato sito di legame***  
***Es. Pneumococco***



# Quale terapia antibiotica di I linea?



**MOLECOLA**

AMOXICILLINA  
AMOXI-CLAVULANATO



**DOSE**

90 mg/kg/die  
in 3 dosi



**TEMPO**

# Quale terapia antibiotica di I linea?

Table 13.2 Oral antibiotic recommendations for acute bacterial rhinosinusitis

Professional organization	Antibiotic choice	Duration
IDSA	First line: Amoxicillin/clavulanate Non-type 1 hypersensitivity to penicillin: Cephalosporin and Clindamycin Type 1 hypersensitivity to penicillin: Levofloxacin	10–14 days
EPOS 2012	First line: Amoxicillin, Amoxicillin/ clavulanate, or Cephalosporin If penicillin allergy: Azithromycin, Clarithromycin, or Trimethoprim/ sulfamethoxazole Anaerobes: Clindamycin	Duration of therapy not specified
AAP	First line: Amoxicillin Amoxicillin/ clavulanate for patients younger than 2 years old, with severe symptoms, or recent antibiotics Non-type 1 hypersensitivity to penicillin: Third-generation cephalosporin (Cefdinir or Cefuroxime) Type 1 hypersensitivity to penicillin: Levofloxacin or Cefixime with Clindamycin or Linezolid	7 days following complete clinical improvement with a minimum of 10 days duration



TEMPO

Almeno **10 giorni**  
(non meno di 7 dalla  
risoluzione dei sintomi)

In considerazione del tasso di resistenza dei ceppi di *S. pneumoniae*, che in Italia risulta stabilmente  $\geq 10\%$ , dovrebbe essere raccomandato l'utilizzo di **amoxicillina o amoxicillina-clavulanto** a dosaggio elevato (**90 mg/kg/die**, calcolato sull'amoxicillina, preferibilmente in **3 dosi giornaliere**) nella terapia della sinusite acuta non complicata.

*(Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento).*

**DRAFT**

Nel bambino con sinusite acuta non complicata la terapia antibiotica orale con amoxicillina-acido clavulanico dovrebbe essere proseguita **per almeno 10 giorni totali**, e comunque per almeno 7 giorni dalla completa risoluzione del quadro clinico.

*(Qualità dell'evidenza bassa. Raccomandazione debole a favore dell'intervento.)*

**DRAFT**

Quale **terapia antibiotica TOPICA** è indicata nella sinusite acuta non complicata?

Nel bambino con sinusite acuta non complicata la terapia antibiotica topica **non dovrebbe essere prescritta**

(Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione degli esperti. Raccomandazione debole contro l'intervento ).

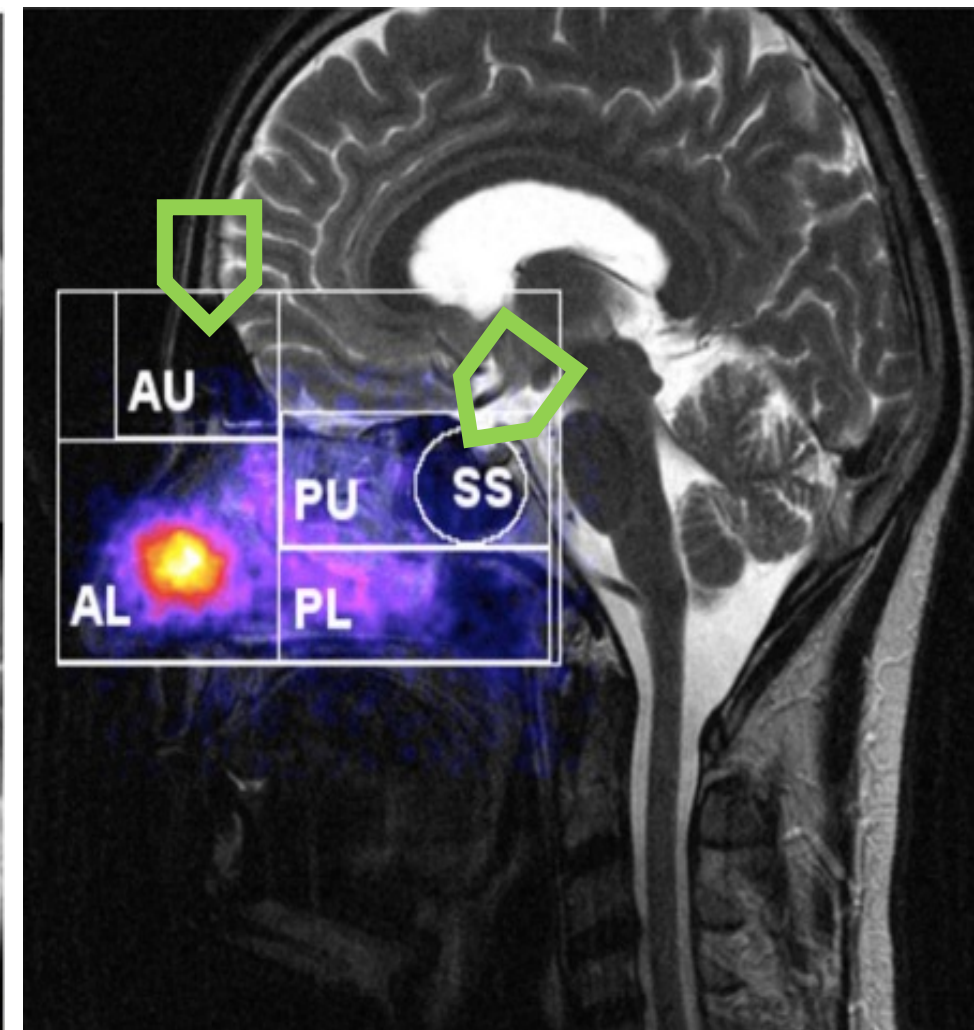
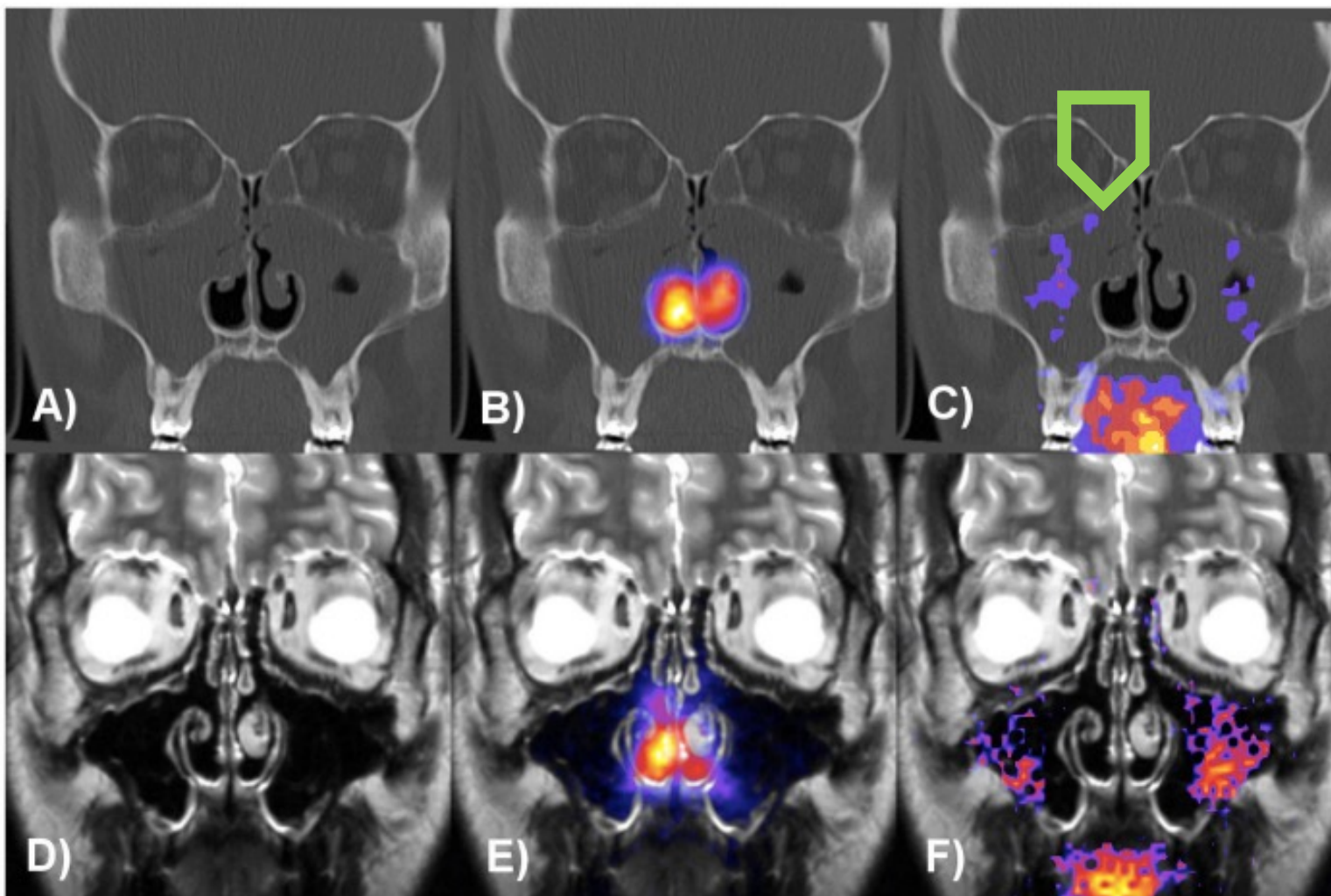
**DRAFT**

## **TERAPIE ADIUVANTI**

Non ci sono studi sufficienti per determinare l'efficacia degli steroidi topici, irrigazioni nasali, decongestionanti e antistaminici



# Penetrazione del farmaco via aerosol in pazienti con Sinusite Cronica



Penetrazione seno mascellare < 5%



# E se la terapia antibiotica non risolve i sintomi?



# Quale terapia antibiotica di I linea?

## ...e se la terapia di I linea fallisce?

- Progressione di malattia / Peggioramento clinico
- Comparsa di nuovi segni e sintomi
- Mancato miglioramento entro 48-72 ore di terapia



# TERAPIA

## DEFINIZIONI DI SINUSITE ACUTA

1° linea

2° linea

1. Esordio improvviso di  $\geq 2$  sintomi tra ostruzione/congestione nasale, secrezione nasale, tosse diurna o notturna della durata di almeno 10 giorni senza miglioramento per 90 giorni

AMOXICILLINA

AMOXICILLINA  
-CLAVULANATO

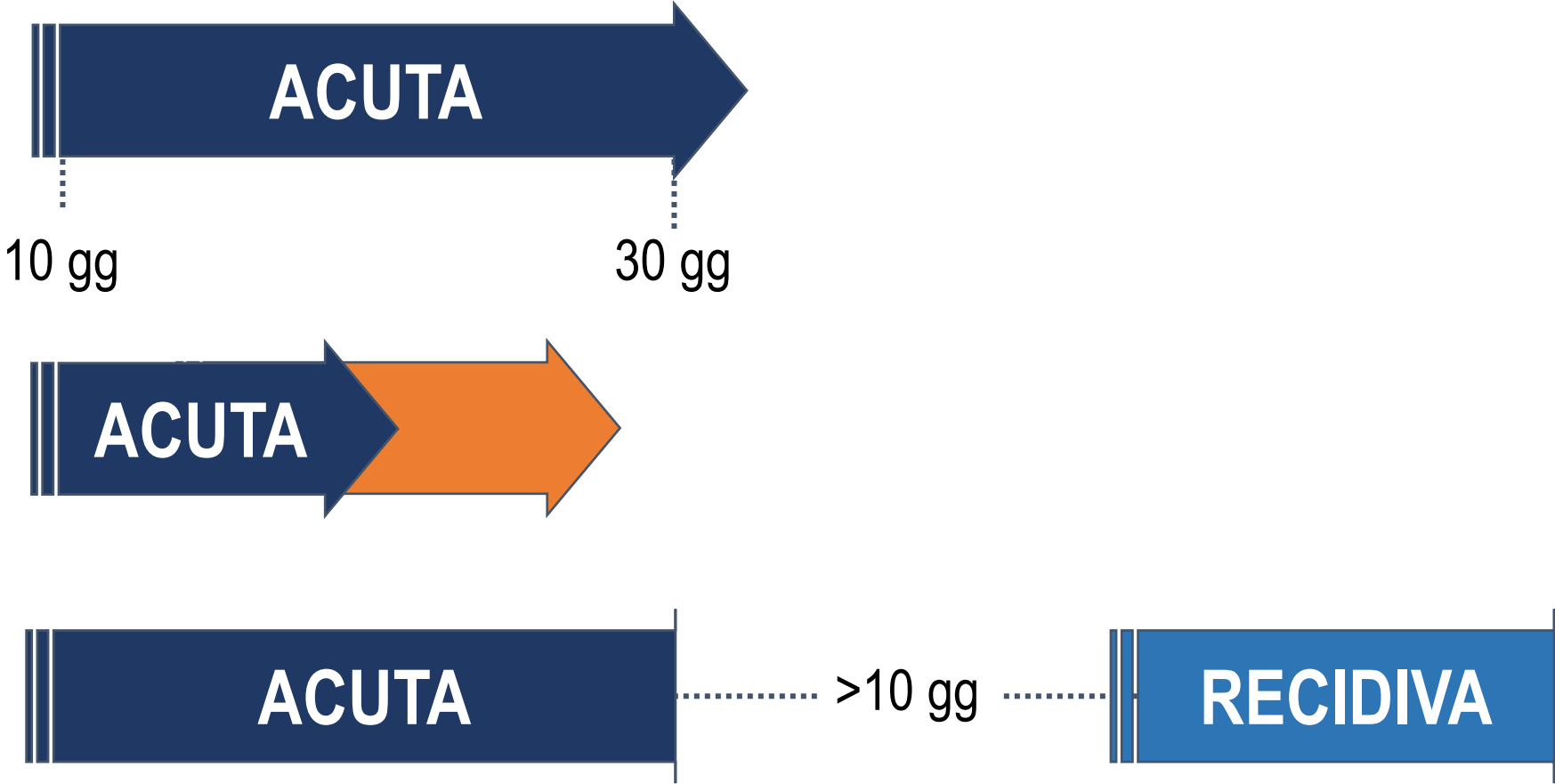
2. Malessere persistente, peggioramento o nuova comparsa di secrezione nasale, tosse diurna o febbre dopo iniziale miglioramento

AMOXICILLINA  
-CLAVULANATO

CEFALOSPORINE  
(Cefixime, Cefpodoxime)  
+  
CLINDAMICINA

3. Esordio severo con febbre (temperatura  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) e secrezione nasale purulenta per almeno 3 giorni

# E se la terapia antibiotica non risolve i sintomi?



## ... recidiva di sinusite acuta non complicata?

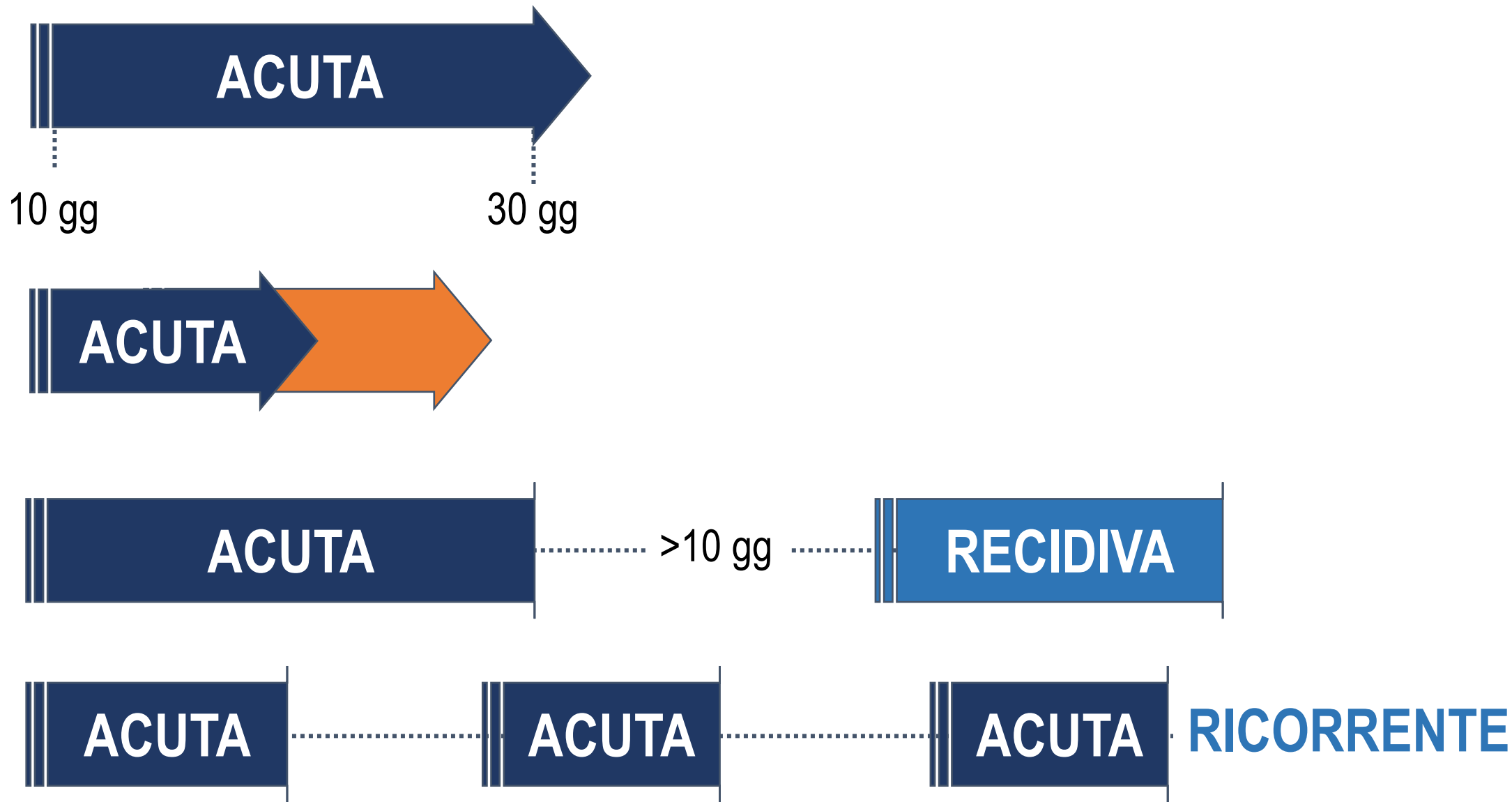
In caso di recidiva di sinusite acuta non complicata potrebbe essere indicata, in assenza di fattori di rischio, utilizzare la **terapia antibiotica prescritta in occasione del primo episodio**.

Il panel suggerisce, in accordo con i principi di “good clinical practice”, di avvalersi di un consulto specialistico (specialista malattie infettive pediatriche, otorinolaringoiatria).

(Qualità delle evidenze molto bassa. Opinione di esperti. Raccomandazione debole a favore dell'intervento)

**DRAFT**

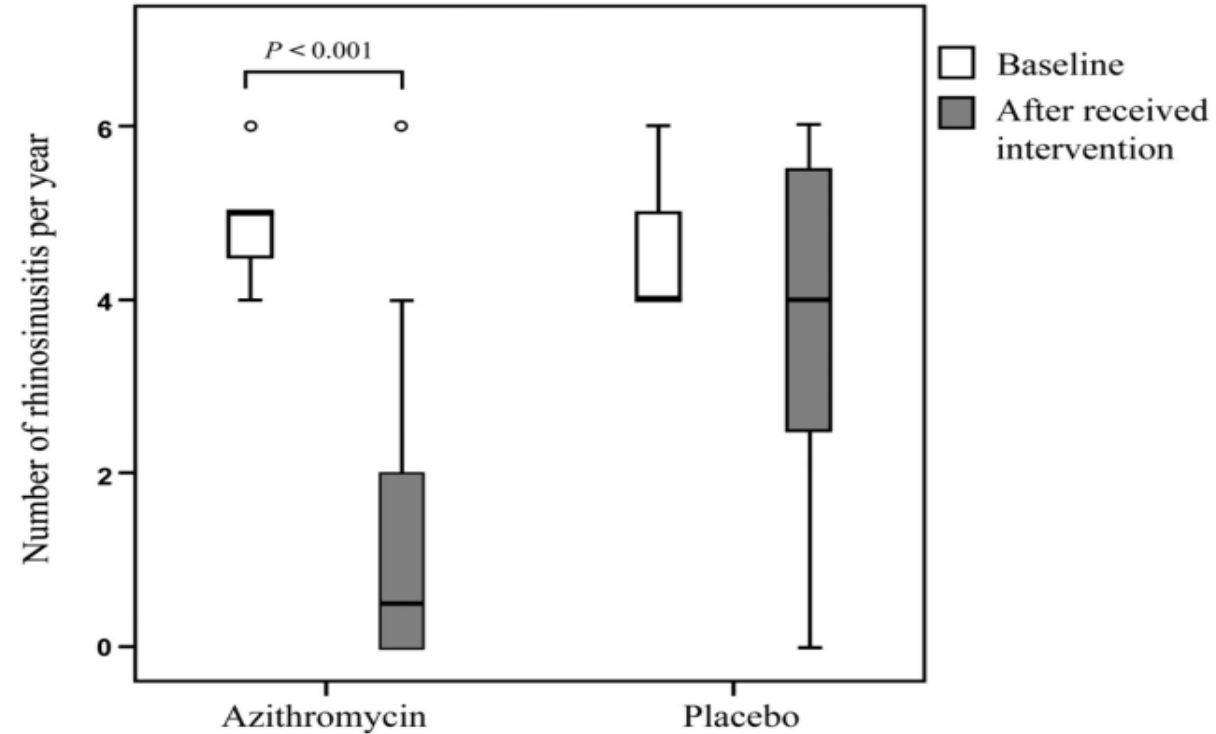
# E se la terapia antibiotica non risolve i sintomi?



# Recurrent Acute Rhinosinusitis Prevention by Azithromycin in Children with Nonallergic Rhinitis

Veskitkul et al. 2017

- P - 40 bambini (5-15 anni)
- I - 20 pz: **Azitromicina** (5 mg/kg) per 3 giorni a settimana non consecutivi, per 12 mesi
- C - 20 pz: sosp. orale placebo identica per caratteristiche fisiche
- O - N° degli episodi di RSRS in 12 mesi; Misurazione della VAS e valutazione dell'uso di farmaci complementari (AMS)



**TABLE II.** Comparison between the VAS score and AMS in azithromycin and placebo groups

Outcome	Azithromycin (n = 20)	Placebo (n = 20)	Mean difference (95% CI)	P
Change from baseline in average VAS score, mean $\pm$ SD	-3.2 $\pm$ 2.6	0.6 $\pm$ 2.0	-3.8 $\pm$ 0.7 (-5.3 to -2.3)	<.001
Change from baseline in average AMS, mean $\pm$ SD	-1.5 $\pm$ 1.4	-0.2 $\pm$ 0.5	-1.3 $\pm$ 0.3 (-2.0 to -0.6)	.001

La letteratura disponibile non è sufficiente per formulare una raccomandazione specifica sulla profilassi antibiotica nel bambino con forme ricorrenti di sinusite.

Il panel suggerisce, in accordo con i principi di “good clinical practice”, di avvalersi di un **consulto specialistico** (specialista malattie infettive pediatriche, otorinolaringoiatria).

**DRAFT !!**



# Quale terapia antibiotica di I linea? ...nel paziente allergico alle penicilline

2005 Pichichero ME. Et al. Pediatrics  
A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillinallergic patients.

2012 **IDSA**  
Infectious Diseases Society of America

2013 

## Allergia non IgE-mediata

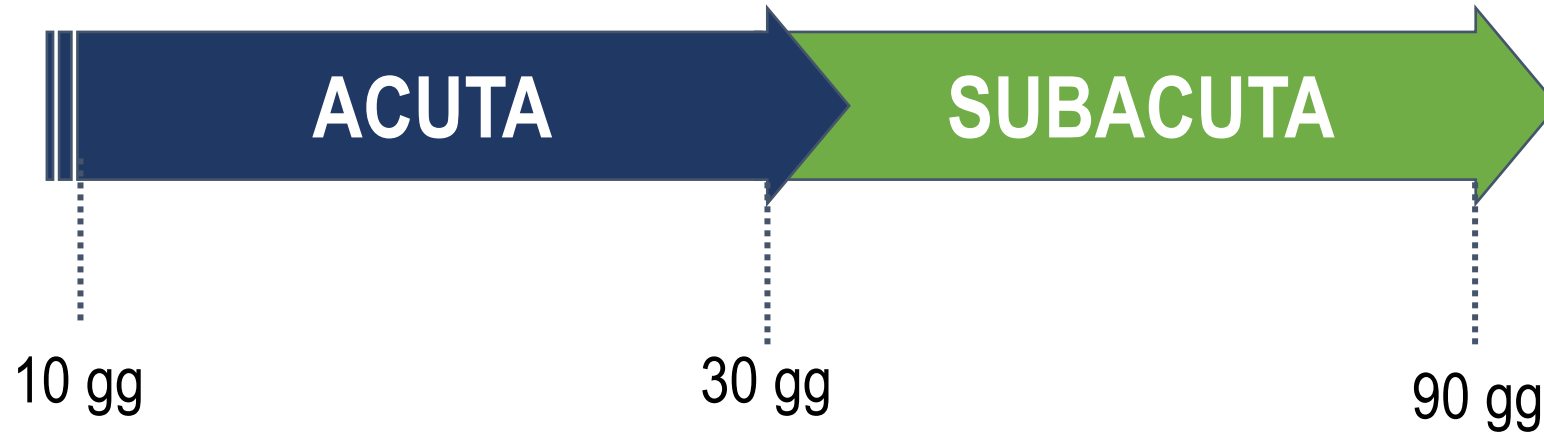
CEFALOSPORINA III GENERAZIONE  
(cefdinir, cefuroxime, o cefpodoxime)  
+ CLINDAMICINA se PR-Pneumococco (25-40%)

## Allergia IgE-mediata (severa)

**LEVOFLOXACINA**  
off-label in età pediatrica



# Definizioni di sinusite



# Terapia antibiotica per la **sinusite sub-acute** (30-90gg) in età pediatrica

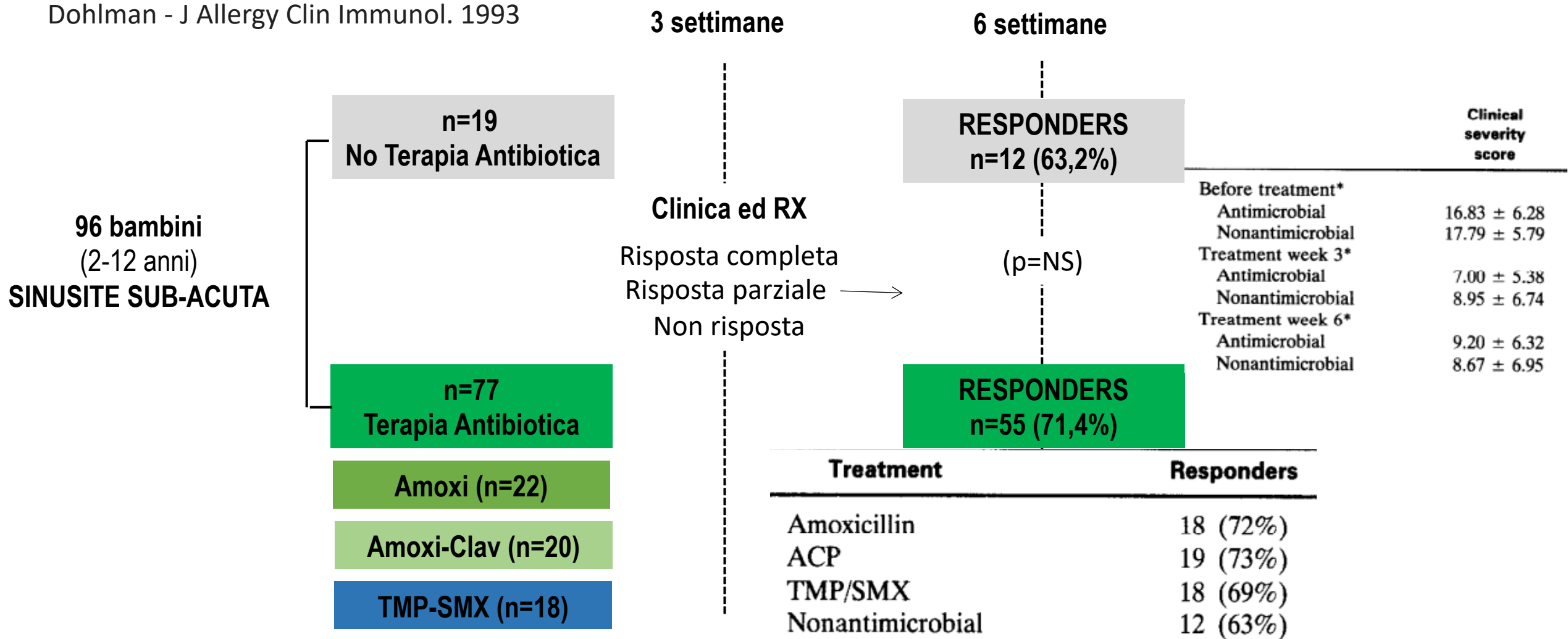
	Dohlman 1993	NG 2000	El-Hennawi 2006
Population	N=96 2-12 anni	N=41 5-16 anni	N=60 < 2 anni
Intervention	Amoxi/Amoxi-Clav/TMP	Azitromicina	Terapia mirata
Comparison	No Antibiotico	Amoxi-Clav	Amoxi-Clav
Outcome	Clinico / Radiologico	Clinico / Radiologico	Clinico
Setting	Ambulatoriale (USA)	Ambulatoriale (Hong Kong)	Ambulatoriale (Egitto)

Scarse evidenze

Elevata eterogeneità (popolazione ed interventi)

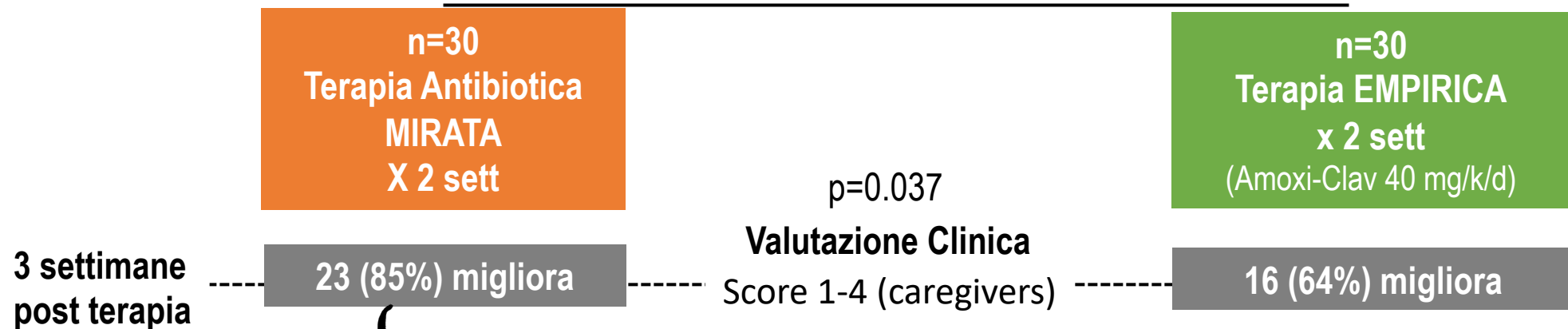
# Subacute sinusitis: Are antimicrobials necessary?

Dohlman - J Allergy Clin Immunol. 1993



# SINUSITE SUBACUTA: spazio per la terapia mirata?

60 bambini  
(< 2 anni)  
SINUSITE SUB-ACUTA



Species	n	%	Sensitivity to amox-clav			
			++	+	-	
<i>Strep. pneumoniae</i>	8	29.5	4	2	2	Cefuroxime
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5	18.5	3	2		
<i>H. influenzae</i>	3	11	1	2		
<i>Strep. pyogenes</i>	1	3.7	1			Cefotaxime
<i>P. aeruginosa</i>	1	3.7			1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3.7	1			TMP-SMX Metronidazolo
Anaerobes	4	15	2		2	
Sterile culture	4	15				
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	<b>12 (44%)</b>	<b>6 (22%)</b>	<b>5 (18.5%)</b>	

Amoxi-Clav 40 mg/k/d    Amoxi-Clav 90 mg/k/d

# A randomized controlled trial of azithromycin and amoxicillin/clavulanate in the management of subacute childhood rhinosinusitis

Ng - J Paediatr Child Health. 2000

41 pz (5 - 16 aa)

Azitromicina (x 3 gg) vs Amoxi-clav (x 2 sett)

Valutazione a 5 e 13 sett

Scala Clinica (3 punti)

Rx a 4 sett dall'inizio della terapia

	Azithromycin <i>n</i> = 20	Amoxicillin/ clavulanate <i>n</i> = 21	Effect size (95% CI)
▶ Failure	6	5	0.86 (0.44–1.60)
▶ Recurrence	0	4	2.70 (0.46–16.00)
Minor side-effects	1	1	1.03 (0.37–2.89)
Major side-effects	0	0	1.03 (0.25–4.25)
Mean score	2.7	1.6	<i>P</i> = 0.084
Improvement (SD)			
No clinical improvement	8	7	1.16 (0.62–2.17)
No radiological improvement	7	8	0.93 (0.48–1.81)

# Terapia antibiotica della sinusite SUBACUTA

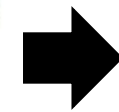
Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	№ di pazienti		Effetto		Certo
							Altra terapia antibiotica sistemica	Amoxicilina-clavulanato	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)	

Miglioramento clinico (follow up: medio 3 settimane; valutato con: Scale numeriche affidate ai genitori)

3	studi randomizzati	molto serio <sup>a,b,c</sup>	molto serio <sup>c,d</sup>	serio <sup>a,b</sup>	extremely serious <sup>a,b,d</sup>	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto o dimostrato	92/124 (74.2%)	51/72 (70.8%)	RR 1.0474 (0.8741 a 1.2552)	34 più per 1.000 (da 89 meno a 181 più)	⊕○○○ Molto bassa
---	--------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------	------------------------------------	--	----------------	---------------	--------------------------------	--	---------------------

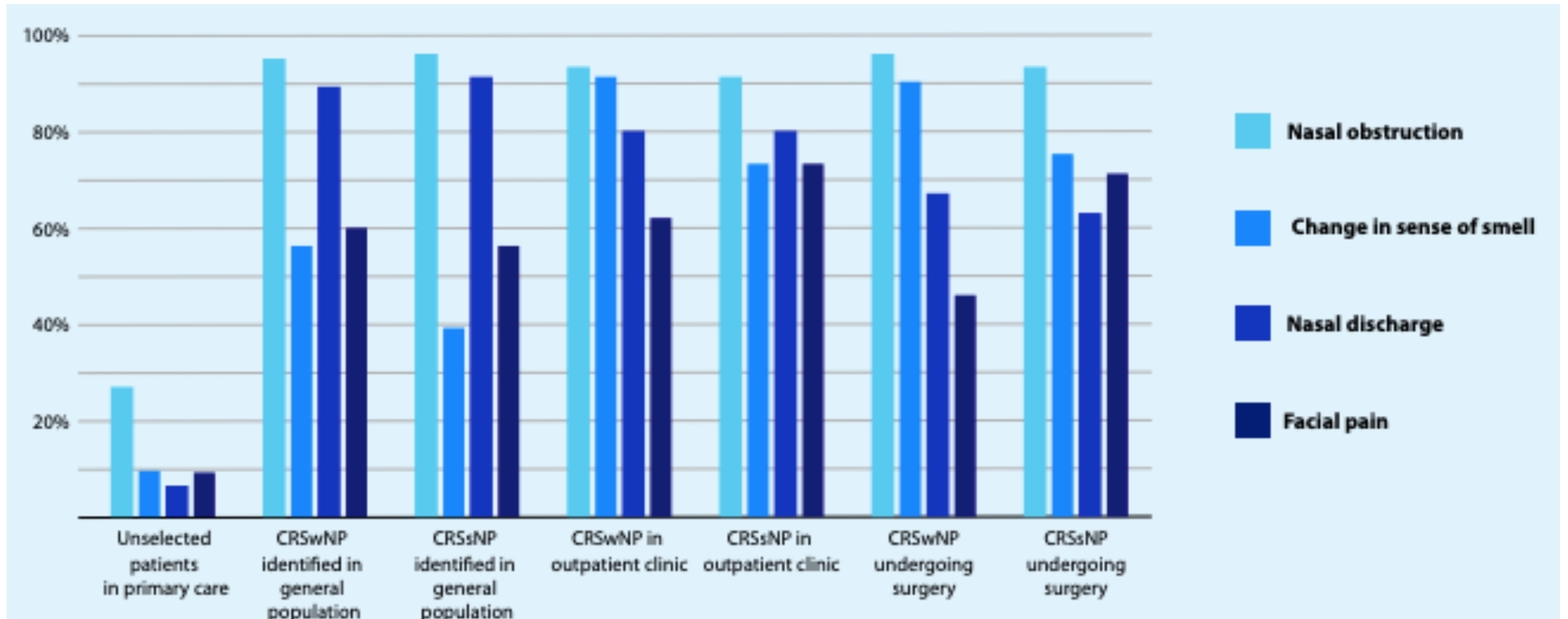
- ✓ Scarse evidenze di efficacia clinico-radiografica
- ✓ Proponibile trattamento antibiotico in caso non effettuato in corso di sinusite acuta
- ✓ Consulto specialistico (Infettivologo o ORL)

# Definizioni di sinusite





# Prevalenza dei sintomi di Sinusite Cronica



# Eziologia della Sinusite Batterica Cronica

**Table 13.1** Bacteriology of acute and chronic rhinosinusitis

Acute rhinosinusitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (28–36%) <i>Haemophilus influenzae</i> (19–34%) <i>Moraxella catarrhalis</i> (19–30%)
Chronic rhinosinusitis	<i>Haemophilus influenzae</i> (19.5%) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (14.0%) <i>Coagulase-negative Staphylococcus</i> (13.0%) <i>Staphylococcus aureus</i> (9.3%) Anaerobes (8.0%)

## 5 RCT

Popolazione: popolazione adulta da 20 a 70 anni  
1 solo RCT pediatrico

- **Atb vs placebo:** Riduzione dello SNOT-20 (3 studi adulti) nei trattati al termine del trattamento, non confermato dopo 3 mesi
- **Atb vs steroidi topici:** evidenze incerte
- **Atb vs steroidi sistemici:** evidenze incerte

**We found very little evidence that oral antibiotics are effective in patients with chronic rhinosinusitis.**

# Terapia antibiotica nella sinusite cronica

## RCT

Otten - 1994

75 bambini, età media 5 anni (2-12)

**Cefaclor** (20 mg/kg/die) x 7 gg

Placebo

Sintomi + Rx (6 sett)

Guarigione 64.8% Ab vs 52.5% placebo (p=0.28)

## Osservazionale

Seresirikachorn - 2019

6 bambini < 15 anni

**Macrolidi** a basse dosi

Nessuna terapia

Sintomi

Nessun beneficio clinico  
ad esclusione del «Total nasal symptom» score

P

I

C

O

n = 75

<i>Streptococci pneumoniae</i>	32
<i>Haemophilus influenzae</i>	28
<i>Branhamella catarrhalis</i>	27
<i>Staphalococcus aureus</i>	12
<i>Corynebacterium sp</i>	11
<i>Staphalococcus epidermidis</i>	8
Miscellaneous	14

- ❖ **Stessi bambini** allocati alternatamente ad I/C
- ❖ Wash out non noto

Nessuna Informazione su:

- ❖ Molecola somministrata
- ❖ Dose somministrata
- ❖ Durata del trattamento

# Monitoraggio efficacia terapeutica nella Sinusite Cronica

## Sinonasal Outcome Test - **SNOT score**

	<b>CONTROLLATA (TUTTI I SEGUENTI)</b>	<b>PARZIALMENTE CONTROLLATA (≥1 DEI SEGUENTI)</b>	<b>NON CONTROLLATA (≥ 3 DEI SEGUENTI)</b>
Congestione nasale	assente o non invalidante	presente quasi tutti i giorni	presente quasi tutti i giorni
Rinorrea/Scolo retronasale	scarsa e mucosa	mucopurulenta quasi tutti i giorni	mucopurulenta quasi tutti i giorni
Dolore/Pressione facciale	assente o non invalidante	presente quasi tutti i giorni	presente quasi tutti i giorni
Olfatto	normale o minimamente alterato	alterato	alterato
Astenia o disturbi del sonno	assente	presente	presente
Rinoscopia (se disponibile)	mucosa sana	mucosa alterata	mucosa alterata
Terapia rescue (negli ultimi 6 mesi)	non necessaria	necessità di 1 ciclo	sintomi persistenti nonostante la terapia

# Trattamento antibiotico nella SINUSITE CRONICA

**Nel bambino con sinusite cronica, il trattamento antibiotico sistemico empirico non è raccomandato.**

*(Qualità dell'evidenza molto bassa. Raccomandazione debole contro l'intervento)*

## **RACCOMANDAZIONE 7b.**

**La terapia antibiotica, qualora non effettuata precedentemente, potrebbe essere raccomandata** *(Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione degli esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento)*

## **RACCOMANDAZIONE 7c.**

**In accordo con i principi di “good clinical practice”, nei casi di sinusite cronica si dovrebbe raccomandare un consulto specialistico**

**DRAFT**

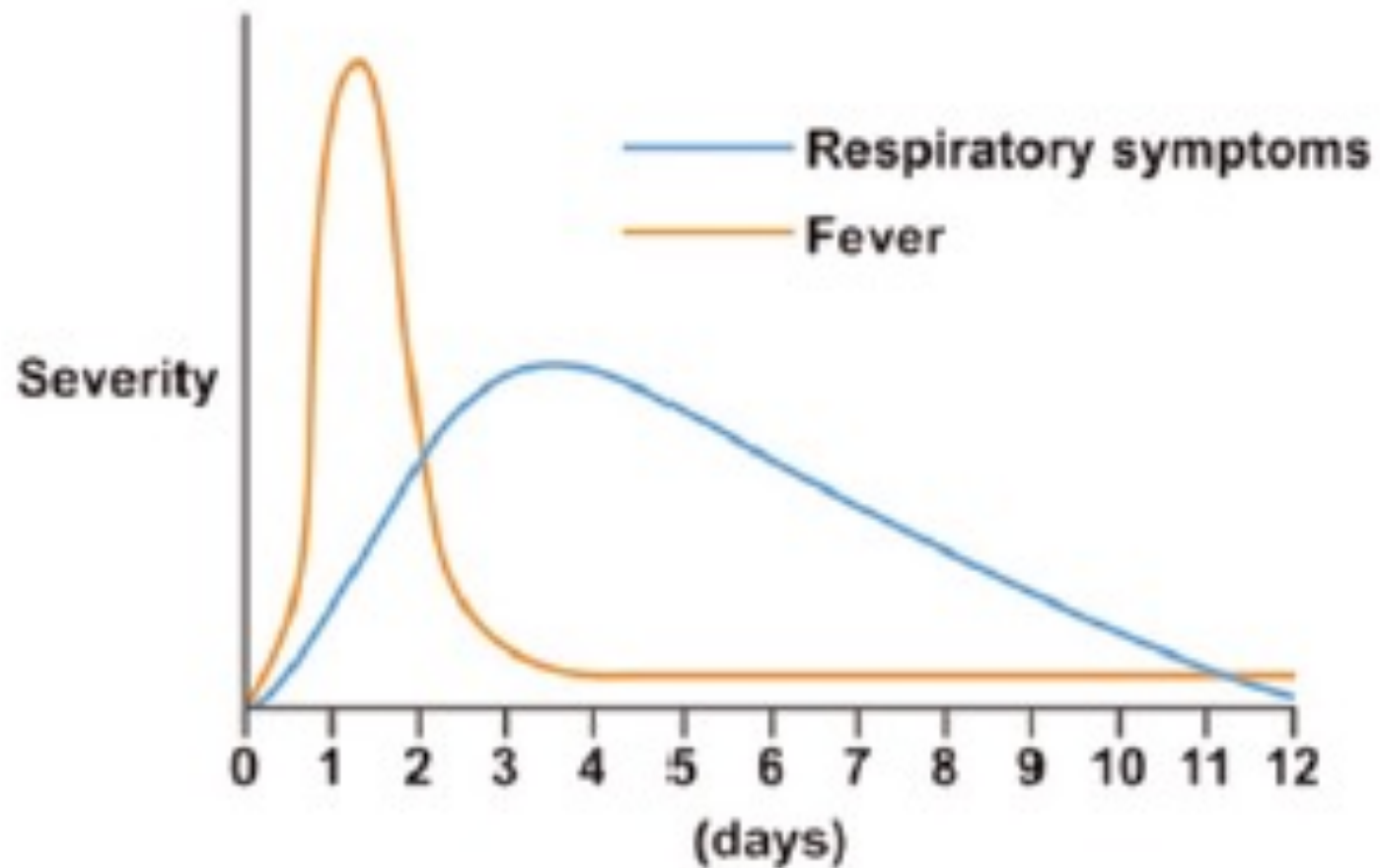


**Table 1.** Immunomodulatory effects of macrolides on chronic airway diseases.

Effects	Mechanism	Targets	Action
Anti-inflammation	Cell signaling regulation	Interference in the mitogen-activated protein kinase (MAPK) system Modulating the expression of transcription factors (especially NF- $\kappa$ B)	Reduce inflammation gene expression and regulate cell growth differentiation
	Interfere with inflammatory cells and cytokines	Decrease in TGF- $\beta$ 1, PDGF, VEGF Interference with the proliferation of fibroblasts and vascular endothelial cells Prevention in the recruitment of eosinophils via inhibition of eosinophil-activated chemokines and IL-5 release Improve Th2 inflammation via decrease in IL-4 and IL-13 Prevention in the recruitment of neutrophils via inhibition of IL-8 and TNF- $\alpha$	Improve chronic airway inflammation and airway remodeling
Airway secretion regulation	Cell signaling regulation	Interference with intracellular calcium and chloridion signaling pathway Partial activation of the muscarine receptor	Decrease in airway water and mucus secretion
Immunomodulatory-related antimicrobial effects	Interfere with inflammatory cells and cytokines	Inhibition of submucosal mucous adenocytes (goblet cell) via decrease in TNF- $\alpha$ and IL-13	Antimicrobial effect below MIC
	Inhibition of microbial adhesion	Inhibition of plant hemagglutinin, hemolysin, etc.	
	Inhibition of virulence factors	Inhibition of exotoxin A, elastase, etc.	
	Biofilm inhibition	Inhibition of alginate synthesis in biofilms	
	Impair the quorum-sensing system	Blocking expression of signals known as "autoinducers"	



# Sintomatologia delle **infezioni virali** delle alte vie respiratorie



## Sintomi nasali:

- Secrezione nasale
- Congestione
- Ostruzione

## Tosse

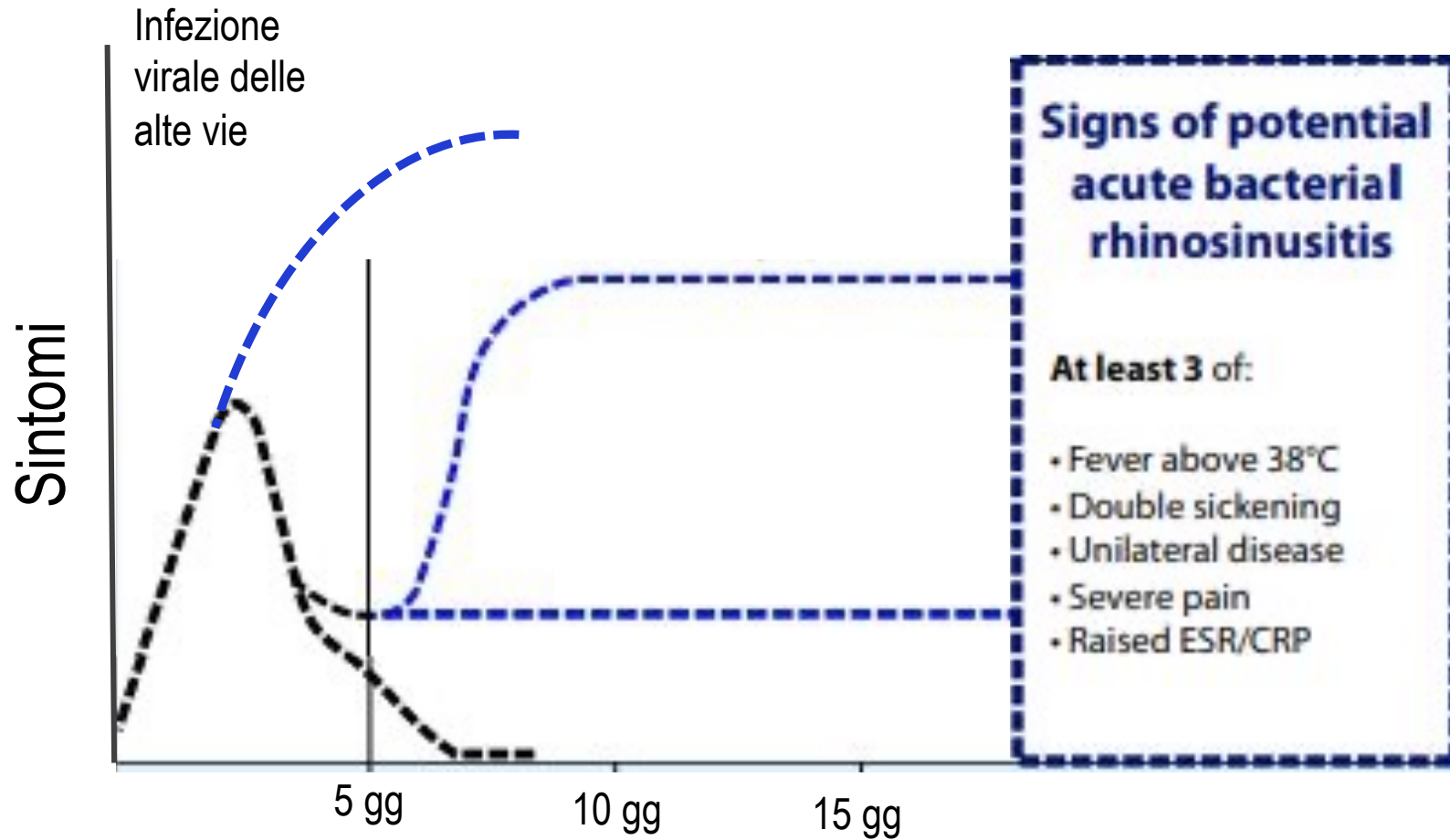
## Modificazione della secrezione nasale:

- Purulenta
  - Opaca
  - Inspessita
- 
- Mucosa
  - Chiara

**Table 3.1 Rhinosinusitis definitions**

Term	Definition
Acute rhinosinusitis	Sudden onset of two or more of the following symptoms for <12 weeks: mucopurulent drainage (anterior, posterior, or both), nasal obstruction/congestion, facial pain/pressure, or cough
Acute viral rhinosinusitis	Suspected viral etiology; duration of sinonasal symptoms less than 10 days
Acute postviral rhinosinusitis	An increase in sinonasal symptoms after 5 days, or persistent symptoms after 10 days, but lasting less than 12 weeks
Acute bacterial rhinosinusitis	Persistent upper respiratory tract symptoms more than 10 days (cough or nasal discharge or both) OR Recurrence of symptoms (fever, worsening cough, worsening or new purulent rhinorrhea) after initial improvement (double worsening) OR Severe onset of symptoms such as fever or purulent nasal discharge lasting at least 3 consecutive days
Chronic rhinosinusitis	At least 90 continuous days of two or more of the following symptoms: mucopurulent rhinorrhea (anterior, posterior, or both), nasal obstruction/congestion, facial pain/pressure, or cough AND Endoscopic signs of mucosal edema, purulent drainage, or nasal polyps and/or CT scan evidence of mucosal changes in the ostiomeatal complex and/or the paranasal sinuses
Recurrent acute rhinosinusitis	Four or more episodes of acute bacterial rhinosinusitis per year without signs or symptoms of rhinosinusitis between episodes

# SINUSITE ACUTA



## Bambino piccolo (<5 anni)

- Irritabilità
- Inappetenza
- voce nasale
- alitosi

## Sintomi associati

### Età scolare/adolescente

- cefalea
- dolore facciale
- alitosi

# CLASSIFICAZIONE SINUSITE

LIEVE	GRAVE
Febbre assente o Febbre di grado moderato	Febbre elevata (>39°)
Tosse diurna	Tosse notturna
Rinorrea	Rinorrea purulenta
Alitosi	Alitosi
Edema orbitario (eccezionale)	Edema orbitario
	Cefalea
	Compromissione stato generale

Nei bambini con sinusite subacuta, si suggerisce di effettuare un **ciclo di terapia antibiotica, qualora non già effettuata in precedenza**. (*Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione degli esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento*)

**DRAFT**

In accordo con i principi di “*good clinical practice*”, nei casi di sinusite subacuta può essere opportuno un consulto specialistico (pediatra con **competenze di malattie infettive, otorinolaringoiatra**). (*Qualità dell'evidenza molto bassa. Opinione degli esperti. Raccomandazione debole a favore l'intervento*)

**DRAFT**