

Kronik rinosinüzitin akut alevlenmeleri için yeni tıbbi yönetim teknikleri

Keith J. Wahl, MD, FACS,* ve Alan Otsuji, PharmD†

Son 2 yılda, intranasal nebulize ilaçlar, kronik rinosinüzitin tedavisi için oldukça sık yazılmaktadır. Bu durum, kronik rinosinüzitin akut alevlenmelerini topikal olarak tedavi etmek için yeni ve gelişmiş bir yaklaşımı temsil etmektedir. Özgün bir nebulizasyon ekipmanı aracılığıyla uygulanan özel formüle edilmiş ilaç karışımlarının kullanımı, kronik sinüs hastalarının tedavisinde incelenmiştir. Nebulize ilaçların sinüslere ulaştırılmasının önemli yönleri ile birlikte, ilgili üst ve alt solunum yolları literatürünü içeren bilimsel veriler dâhildir. İntranazal nebulize ilaçların yararları, etkinlikleri, riskleri ve yan etkileri de ayrıca belirtilmiştir. Kronik sinüzit hastalarının tedavi planında nebulize ilaçların uygun kullanımını belirleyen bir tedavi algoritması, diagramatik bir formatta sunulmuştur. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 11:27–32 © 2003

Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

*Chief of Otolaryngology at Scripps Memorial Hospital, San Diego, California, USA; and †SinusPharma, Inc., Carpinteria, California, USA.

Correspondence to Keith Wahl, MD, FACS, 9834 Genesee, Suite 425, La Jolla, CA 92037, USA; e-mail: kwahl@san.rr.com

Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery 2003, 11:27–32

ISSN 1068–9508 © 2003 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Kronik sinüzit tedavisi geçmişte, optimum kullanım süresi belli olmayan kronik oral ve intravenöz antibiyotik kullanımı ve sinüs cerrahisini içermektedir. Son 2 yılda, intranasal nebulize ilaçlar, kronik sinüzitin tedavisinde yeni ve oldukça sık kullanılan bir tedavi olarak ortaya çıktı. Araştırmalar son 24 ayda kronik sinüzit tedavisi yapan KBB kliniklerinin yazdığı ilaçların %30'unun intranasal nebulize ilaçlar olduğunu gösterdi. Bu makale, bu yeni ortaya çıkan tedavi yaklaşımının doğru kullanımını içeren bir tedavi planı hipotezi sunmaktadır. (Şekil 1). Bir başka amaç ise, optimal parçacık büyüklüğü ve formülasyonu ile kullanılan nebulize ilaçların, kronik sinüs hastalarının radyolojik, endoskopik ve psikolojik bulgularını tersine çevirip çevirmediğini belirlemektir.

Kronik sinüs hastalarında nazal inhalasyon için kullanılan özel karışimli ilaçların kullanımını tartışacağız. Üst ve alt solunum yolları literatürünü içeren bilimsel veriler dâhildir.

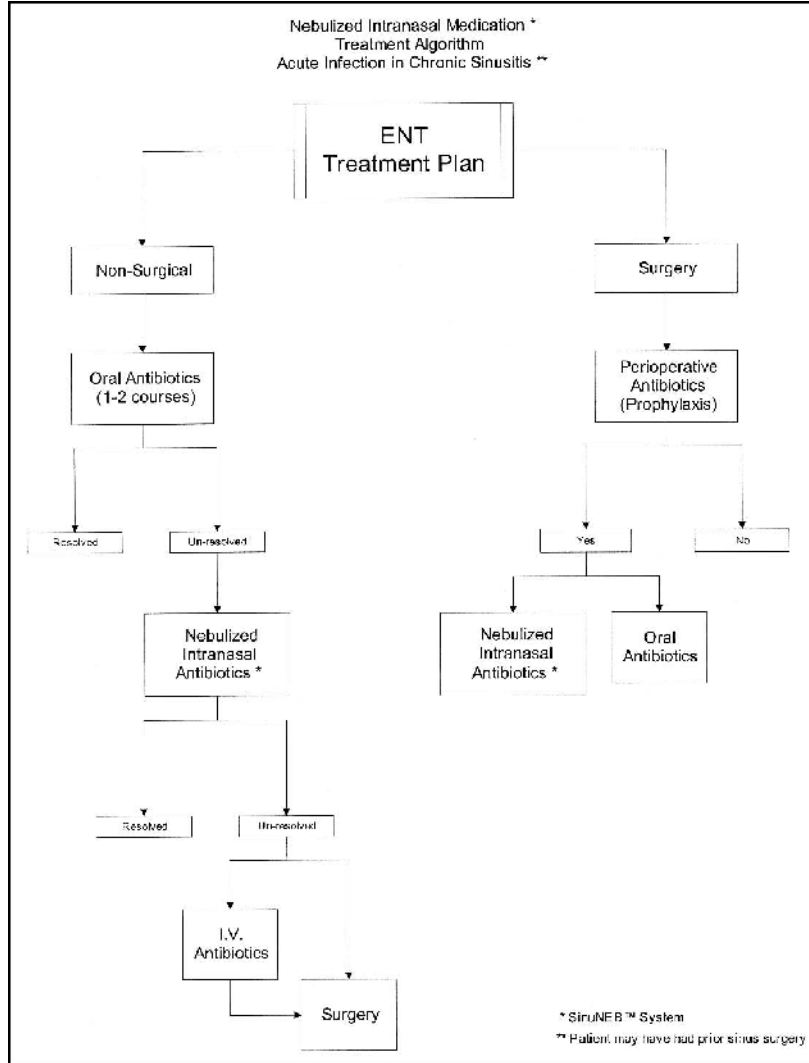
Sinüs ameliyatına giren hastaların perioperatif periyottaki değerlendirmesi ile birlikte kronik sinüzitin, fungal sinüzitin, kronik hiperplastik sinüzitin, alerjik rinitin tedavisinde nazal inhalasyon için özel karışım ilaçlarının olası endikasyonlarına değineceğiz. Ayrıca aşağıdaki konuların önemli yönlerine değinilmiştir:

- Sinüslere nebulize ilaç uygulamasını etkileyen faktörler
- İntranazal nebulize ilaçların yararları ve etkileri
- İntranazal nebulize ilaçların riskleri ve yan etkileri.

Nebulize ilaç uygulama faktörleri

Sinüslere nebulize ilaç uygulamayı etkileyen iki temel faktör vardır. İlk faktör, nebulizerin çoğu organizma için, minimum inhibitör konsantrasyonunu (bakteri gelişimini engelleyen en düşük ilaç konsantrasyonu) aşarak, yeterli konsantrasyonda sinüs boşluklarının sızacak optimal parçacık büyüklüğünü [1•] (<5-µm aerosol damlacıkları) ulaştırma kapasitesidir. İkinci faktör ise, spesifik alanlar için çözünebilirlik, dayanıklılık, pH, ozmolarite ve yüzey gerginliği ayrıca, etkili penetrasyon ve birikim için seçilen ilaçların doğru şekilde formülasyonudur.

Şekil 1. Kulak-burun-boğaz tedavi planı



Nebulize intranasal antibiyotiklerin kullanımının endikasyonlarını içeren, kronik rinosinüzitin akut alevlenmeleri için tedavi algoritmasının sunumu

Her iki faktörü de optimize hale getirmek, tutarlı klinik sonuçlar almak için gerekli görünmektedir-sadece bir ilacı bir solüsyonla kombine etmek yetersiz kalabilir. SinuNEB sistemi (sadece SinusPharmacy, Carpinteria, CA tarafından dağıtımı yapılmaktadır) bu iki faktöre de başarı ile hitap etmek için dizayn edilmiştir. Sistem, her karışım ilaç için optimal değerlerde parçacık büyüklüğü, ozmolarite, pH ve yüzey gerginliği uygulayan patentli AdhesENT içerikli formülasyon ile birlikte özel dizayn edilmiş bir nebulizer sağlamaktadır.

Nebulizer karakteristikleri ve ilaç formülasyonun temel faktörlerine ek olarak, nebulize tedavileri etkileyebilen başka faktörler de mevcuttur.. Bunlar, anatomik konular, seçilen ilaca patojen hassasiyet, hasta uyumu, diyabet gibi ek hastalıklar, bağışıklık zafiyeti durumları ve böbrek yetmezliğidir.

Metodoloji

Özgün nebulizer kapasiteleri, aerosol parçacık büyüklüğü, yoğunluk ve basıncı belirlemek için lazer parçacık analizleri ile ölçülmektedir. Etkinlik hedefi, bir jet nebulizerden [1•] istenen alana 5 µm'un altında çaplarda dağılan en yoğun parçacıklara ulaşmaktır. Sonuçlar ortalama olarak 5 µm'un %78'i olan 3,22 µm'luk çapın sinüslere aerosolize ilaç uygulaması için etkili olduğunu göstermiştir.

Patentli AdhesENT karışımlı ilacı ile SinuNEB sistemi, vücudun etkilenen kısmına uygun doku seviyelerini ulaştırmayı başaramayan (azalan kan akışı, karmaşık tıbbi etmenler veya tolare edilemeyen yan etkiler yüzünden) tekrarlanan sistemik antibiyotiği daha fazla tolare edemeyen azımsanmayacak sayıda hastaların ihtiyaçlarına direkt cevap verir.

SinuNEB sisteminin ek bir özelliği de her hastaya eğitim, uyum ve sonuç değerlendirmesi programı sağlayarak tedavi başarısını maksimuma çıkartmaktır.

Intranazal nebulize tedavilerin endikasyonları

Sistemik antimikrobik tedavi ile iyileşemeyen kronik sinüzit hastalarındaki cerrahi sonrası akut bakteriyel enfeksiyonları, günümüzde nebulize tedavi için ana endikasyon olmuştur (geçmiş reçetelere bakıldığında). Bunlar tipik olarak, görülen en zor vakalardır. Stanford Üniversitesi kaynaklı bir çalışmanın bulgularına [2••] (sistemik tedavi ile karşılaştırıldığında nebulize antimikrobik tedavi ile üç kat daha fazla enfeksiyonsuz periyot) ve toplum kökenli [3••] (nebulize antimikrobik tedaviye %82.9 iyi veya mükemmel cevap) bir araştırmaya göre nebulize antimikrobik tedaviye defalarca başarısızlıktan sonra değil, ilk oral tedavilerden sonuç alınmadığında başvurmak mantıklıdır. Nebulize antimikrobik uygulama, ayrıca intravenöz antibiyotikten önce kullanılabilir bir tedavidir. (Tablo 1).

Aerosollerin, üst havayoluna uygulanması [26] için Amerikan Solunum Yolları Klinikleri Birliği'ndeki klinik uygulama kılavuzları, terapötik aerosollerin buruna nebulize vasıtasıyla uygulanmasını tarif eder. Bu kılavuzlar, alerjik, alerjik olmayan ve bulaşıcı rinitin; nazal tıkanıklığın; rinoeninin; veya hapşırmanın veya burun ve gözün kaşınmasının varlığında terapötik aerosolün gerekli olabileceğinden bahseder. Kılavuzlar ayrıca, azaltılmış nazal tıkanıklık, burundan

Tablo 1. Bakteriyel/fungal sinüs enfeksiyonları-alerjik rinit

Belgelenmiş yararlı etkileri	<ul style="list-style-type: none"> • Oral ilaç başarısızlığı ardından ameliyat sonrası akut bakteriyel sinüs enfeksiyonları için tedavi
Büyük olasılıkla faydalı	<ul style="list-style-type: none"> • Seçilen oral ilaç başarısızlığından sonra, ek denemelerden önce, ameliyat sonrası akut fungal sinüs enf. için tedavi • kronik sinüzit için IV tedaviden önce tercih edilen alternatif • Konvansiyonel nazal steroidlerin başarısızlığından sonra persistant alerjik rinit • Sistik fibrozlu hastalarda <i>Psödomonas</i>-kültürlü sinüzit
muhtemelen faydalı	<ul style="list-style-type: none"> • Ameliyat sonrası enfeksiyon profilaksi • Kronik sinüzitte polipoz • Pediyatrik kronik sinüzit • Kronik sinüzitle ağır astım komorbid • kronik enfeksiyonlara cerrahi olmayan alternatif tedavi • kronik sinüzitli bağışıklık yetersizliği olan hastalar • bağışıklık sistemi bastırıcılar ve tolerans nedeniyle zayıf intravenöz ulaşımı ve komplikasyonu olan böbrek yetmezliği hastaları

iyileşmiş hava geçişi, azaltılmış rinore, azaltılmış hapşırma ve azaltılmış göz ve burun kaşınması gibi yukarıdaki çalışmada incelenen her hastalık [2••,3••] için sonuç değerlendirme parametreleri sağlamaktadır.

Ayrıca Antimikrobiklerin intranazal nebulize uygulamasını sinüs ameliyatı geçiren hastaların ameliyattan önce ve sonra kullanması da düşünülebilir. Ameliyat öncesi 3-7 günlük bir kullanım, enfeksiyon korumasına yardımcı olabilir ve ameliyat için şartları geliştirebilir. Ameliyat sonrasında (sargılar açıldıktan sonra) nebulize antimikrobikler 14-21 gün boyunca iyileşmeyi hızlandırmak, kabuklanma ve iz bırakma ve ameliyat sonrası adezyonları azaltmak aynı zamanda da enfeksiyondan korunmak için kullanılabilir.

Havayolu kolonizasyonunun *Aspergillus* ile yönetilmesi iyi tanımlanmamıştır. Ancak, tedavi edilmediği takdirde ilerleyerek invazif bir hastalığa dönüşebileceğinden dolayı, sistemik amfoterisin veya oral intrakonazolü *Aspergillus* trakeobronşitin tanı ve tedavisine agresif yaklaşımı destekleyecek kanıt mevcuttur [23].

Aerosolleşmiş amfoterisin güvenli ve makuldür ancak *Aspergillus* enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisindeki rolü henüz belirlenmemiştir. Yerleşik invazif aspergillozis yüksek ölüm oranlarıyla bağlantılı olduğundan, profilaktik postoperatif aerosolleşmiş amfoterisin bazı akciğer nakil merkezlerinde kullanılmaktadır. Bir araştırma, geçmiş kontrolleriyle karşılaştırıldığında aerosolleşmiş amfoterisin kullanımıyla invazif aspergillozis görülme sıklığında azalma olduğunu bildirmiştir [23].

Amfoterisin B'nin intranazal uygulanması, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından *Aspergillus* sp'yi bastırmak veya üst solunum yolundan yok etmek için bir yöntem olarak tanımlanmaktadır [24]. Özel olarak hazırlanmış amfoterisin B'nin intranazal nebulizasyonu bilinen veya şüphelenilen *Aspergillus* sp olarak düşünülebilir.

Topikal intranazal kortikosteroidlerin kullanımı belgelenmiş [25] ve kronik sinüzit ve alerjik rinit tedavisindeki faydaları onaylanmıştır [27]. Benzer şekilde, topikal steroidlerin kronik hiperplastik sinüzit tedavisinde faydalı olduğu görülmüştür [28]. Ölçülü inhalasyon aletleri ve sprey pompaları kullanışlı olmasına rağmen, sinüs ve nazal mukozaya etkili dozu iletmeye genellikle yetersiz kalmaktadırlar. Anekdotal retrospektif vaka incelemeleri, nazal inhalasyon için özel olarak hazırlanmış betametazonun sürekli olarak etkili olabileceğini ve piyasada satılan nazal steroidlerin yetersiz kalması durumunda düşünülebileceğini ortaya koymuştur. Topikal intranazal steroidlerin aynı zamanda kronik hiperplastik sinüzitte ve özellikle de oral steroidlerle burst tedavisinin ardından gelişmeyi sürdürmek için faydalı olduğu görülmüştür [28]. Nazal inhalasyon için özel olarak hazırlanmış olan ilaçlar (betametazon) da bu tür durumlarda düşünülebilir.

Intranazal nebulize ilaçların yararları ve etkileri

Nazal inhalasyon için özel hazırlanmış ilaçların avantajlarının, (1) sistemik komplikasyonları azaltarak, hedef organa, sinonazal boşluklara daha fazla miktarda ilacı doğrudan iletmeleri; (2) tedaviye cevap vermeyen veya oral

ve intravenöz tedaviyi tolere edemeyen mevcut kronik hastalar için ek bir tedavi seçeneği olması; ve (3) ve hasta izleme dahil olmak üzere SinuNEB tedavi sisteminin kapsamlı doktor ve hasta hizmeti bileşeni olduğuna inanılmaktadır ve uyumluluk artırma birçok kulak-burun-boğaz uygulamalarında hasta bakımının bir uzantısıdır.

Yakın zamanda Stanford Üniversitesi'nde yapılan bir araştırma, kültüre yönelik nebulize antibiyotik tedavisi uygulanan ameliyat sonrası hastaların, oral ilaçlarla karşılaştırıldığında, enfeksiyonsuz intervallerinde önemli ölçüde (%300+) bir artış gösterdiğini ortaya koymuştur [2••]. Hastalar ayrıca ciddi yan etkilerin sıklığında önemli ölçüde azalma olduğunu bildirmiştir ve tercih bakımından nebulize over sistemik tedaviye yönelik yoğun bir ilgi göstermiştir. Benzer şekilde bir retrospektif toplum uygulaması analizi, hastaların (sinüs ameliyatı geçirmiş olan) %82.9'unun yalnızca geçici yan etkilere maruz kalarak nebulize antibiyotik tedavisine iyi veya mükemmel cevap verdiğini ortaya çıkarmıştır [3••].

Nebulize ilaç uygulamasından sonra sinüs mukozayla karşılaştırıldığında kanda ilaç konsantrasyonunun ölçümlerinde ekstra faydalar bildirilmiştir [4], etmodial ve maksiler mukozadaki yüksek miktarla karşılaştırıldığında kandaki miktarın oldukça düşük olduğu görülmüştür. Benzer şekilde pulmoner enfeksiyonları topikal olarak tedavi eden solunumla ilgili bir çalışmanın sonuçları [5] PARI (PARI; Midlothian, VA) jet nebulizerden teslim edildikten sonra yüksek salya miktarı olduğunu göstermiştir. Yüksek orandaki salya miktarı, çok düşük serum miktarı ile ilişkilidir.

Gittikçe yaygınlaşan bir bakteriyel sinüzit faktörü olarak gram negatif patojenlerin artan sıklığını destekleyecek kültür-tabanlı kanıt mevcut gibi görünmektedir. Alt solunum havayolundaki hedef patojenleri tedavi etmeye yönelik klinik gözlemlerin üst hava yolları ile ilişkili olduğu varsayılabilir. *Pseudomonas aeruginosa* sistik fibrozis ile ilişkili bronşektazi hastalarının bronşial sekresyonundan kültüre edilmiş en yaygın organizmadır ve oral inhalasyon yoluyla alınan antipsödomonal antibiyotikler tedavinin önemli bir bileşenidir. Mukoid *Psödomonas* enfeksiyonu, sistik fibrozis görülen çocuklar arasında akciğer hastalığının hızlı ilerlemesi ile bağlantılı olmuştur [6]. Sinüs mukoid *Psödomonas*'ın, kronik sinüs hastaları arasında sinüs hastalığının hızlı ilerlemesi ile bağlantılı olması mümkündür.

Aerosolize edilmiş antibiyotiklerle akciğerlerdeki *Psödomonas*'ın geçici eradikasyonu gözlenmiştir [7,21]. Salyadaki bakteriyel yoğunluk antibiyotik tedavi ile azalıp azalmayacağı belli değildir, ancak antibiyotikle tedavi edilen hastalarda öznel ve nesnel olarak klinik gelişmeler görülmüştür [21]. Bu yararlı etki aminoglikozitlerin ve siprofloksazinin patojenik subletal dozlarının proteazlar da dahil olmak üzere *Psödomonas* virülans faktörlerinin üretimini engellediğine dair gözlem ile açıklanabilir [8,9].

Sistik fibrozis hastalarında oral olarak aerosolize edilmiş antibiyotikler, özellikle de tobramisin, hakkındaki çok sayıda çalışma çeşitli derecelerde, benzer yararlı etkiler göstermiştir [10•,11–19]. Çalışmaların bir tanesi hariç hepsinde, salya *Psödomonas* yoğunluğunun, eksaserbasyonların sıklığının, intravenöz antibiyotiklerin azaltılması ve hastanede tedaviler ile zorlu ekspiratuvar volümü ve zorlu soluk kapasitesi geliştirilmiştir. Ayrıca sonuçlar, aerosol antibiyotiklerin uygun surumlarda kullanılmasının yaşam kalitesini artırabileceğini ve genel sağlık harcamalarını azaltabileceğini ortaya koymuştur. Başka bir kısa vadeli çalışma [20], 4 hafta solunan tobramisin salya *P. aeruginosa* yoğunluğunu azalttığını göstermiştir. Tedavileri *psödomonas* yoğunluğunu azaltan veya ortadan kaldıran hastalarda klinik iyileşme görülürken plasebo verildiğinde veya antibiyotik tedavi ile bakteriyel yoğunlukta bir değişim olmadığında herhangi bir klinik cevap görülmemiştir.

Nebulize ilaçların olası riskleri ve ters etkileri

Standford Üniversitesi çalışmasında [2••] ve toplum uygulaması değerlendirmesinde [3••] belirtilen predominant ters etkiler önemsiz ve geçicidir ve tedavinin bitmesinin ardından ortadan kalkmıştır. Bu ters etkiler arasında burun ve dudak çevresinde kuruluk, öksürük ve dil veya gırtlak iritasyonu bulunmaktadır. Hiçbir hasta tedaviyi ters etkiler nedeniyle tedaviyi kesmemiştir. Eğer kuruluk özellikle rahatsız edici ise, tedavi sırasında yumuşatıcı bir merhem uygulanabilir.

Ayrıca, bazı durumlarda bronkospazm görülebileceğinin farkında olmak önemlidir ve ara sıra bronkodilatör ön tedavisi de reçete ile önerilmiştir. Solüsyon osmolaritesinin [28] yanı sıra koruyucuların da aşırı bronşiyal hassasiyeti tetikleyebileceği varsayılmıştır. AdhesENT hazırlanan formülasyonlar bu faktörlerin ikisini de yatıştırmaya çalışmaktadır.

Topikal uygulama da dahil olmak üzere herhangi bir anti - mikrobiyal kullanımı ile dirençli organizmaların ortaya çıkması endişe uyandırmaktadır ve olası bir risktir. Direnç, artmış minimum inhibitör konsantrasyon (MIC), yani büyümeyi engellemek için gerekli olan artmış antimikrobiyal konsantrasyon olarak tanımlanabilir [9]. Sinüs verilerinin olmaması durumunda aerosol antimikrobiallere ilişkin yakın zamandaki pulmoner literatür, özellikle de sistik fibrozis ile ilişkili *Psödomonas* enfeksiyonu hastalarında aerosolize edilmiş antibiyotiklerin uzun vadeli kullanımının değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Pulmoner aerosol salım sistemleri genellikle verimsiz olmasına rağmen ciğerlerden çıkan sekresyonlarda yüksek miktarda antibiyotik ölçülmüştür [5]. Bu yüksek seviyeler birçok organizma için minimum inhibitör konsantrasyonlarının oldukça üzerindedir ve artmış inhibitör konsantrasyona rağmen bakterisit aktivite ile antibiyotik direnci için parenteral kesim noktasını büyük ölçüde aşmaktadır.

Pulmoner araştırmalar aynı zamanda antimikrobiklerin sistemik serum seviyelerinin, herhangi bir nefrotoksisite veya işitsel bozukluğa rastlanmadan, aerosolize edilmiş tedavi sırasında oldukça düşük olduğunu ortaya koymaktadır [10,17–19]. Tinitus'un, tobramisin ile tedavi edilen grupta (258 hastanın 8'i, %3.1) plasebo ile tedavi edilen gruptan (262 hastadan hiçbiri) daha fazla sıklıkla görüldüğü rapor edilmiştir [19]. Tinitus genellikle ortadan kalkar ancak ciddi de olabilir. Geçici ses değişiklikleri de tobramisin grubunda sıklıkla görülmüştür.

Belirli bir ilaca karşı bilinen aşırı hassasiyet bu ilacın nebulize edilmiş kullanımı için bir kontraendikasyondur.

Bu makalede yalnızca spesifik nebulizer teknolojilerini spesifik ilaç formülasyonları ile kullanan SinuNEB sistemi (yalnızca SinusPharmacy tarafından sağlanır) değerlendirilmiştir. Farklı özellikleri olan bir nebulizer veya AdhesENT olmayan ilaç formülasyonları kullanımlarının tedavi sonuçları bilinmemektedir.

Sonuçlar

Intranazal nebulize edilmiş ilaçların güvenilirliği ve etkinliği bir Standford Üniversitesi deneyinde [2••] ve bir sistematik toplum değerlendirmesinde [3••] aşğıdaki anahtar bulgular ile ortaya koyulmuştur:

Intranazal nebulizasyon yoluyla değitılan özel hazırlanmış ilaçlar iyi tolere edilmektedir.

Daha önceki sistemik tedavi ile karşılaştırıldığında AdhesENT hazırlanmış intranazal ilaç tedavisinin ardından %300 daha fazla enfeksiyonsuz dönem.

Otolaringolojistler AdhesENT hazırlanmış intranazal nebulize edilmiş ilaçlara cevapların %82.9'unu iyi veya mükemmel olarak değerlendirmiştir.

Bu bulgulara dayanarak, nebulize antibiyotikler için hususlarla birlikte, kronik bulaşıcı sinüzit için önerilen bir tedavi algoritması Şekil 1'de verilmiştir. Özel hazırlanan nebulize edilmiş antimikrobiyal tedaviler artık en zor kronik bulaşıcı sinüzit vakaları için ayrılmamaktadır. Haklı olarak: Birçok kez oral antimikrobiyalın başarısız olmasının ardından; İntravenöz antimikrobiyal uygulamasını seçmeden önce; Perioperatif olarak (sinüs ameliyatı öncesi ve sonrasında); veya *Aspergillus* sp'nin (amfoterisin B) bilinen veya şüphelenilen nazal kolonizasyonunda göz önünde bulundurulabilir.

Nebulize edilmiş antibiyotiklerle birleşik tedavinin yanı sıra özel hazırlanmış nebulize edilmiş betametazon da alerjik rinit, kronik hiperplastik sinüzit tedavisinde piyasada mevcut steroid nazal sprelerin başarısız olmasının ardından düşünülebilir.

References and recommended reading

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- Of special interest
- Of outstanding interest

- 1 Guevara J, Pascual B, et al.: Ambulatory aerosol therapy in the treatment of chronic pathology in the ORL sphere. An Otorrinolaringol Iber 1991, 18:231–238.
- Determined the mass median diameter particle size to be less than 5 µm necessary to treat sinus infections with nebulized medication.
- 2•• Vaughan W, Caryaho G: Nebulized antibiotics for acute infections in chronic sinusitis [abstract]. Otolaryngol Head Neck Surg 2001, in press.
- Effectiveness of specially compounded antibiotics for nasal inhalation determined by change in infection-free period.
- 3•• Scheinberg P, Otsuji A: Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. ENT J 2002, 81:648–652.
- Effectiveness of specially compounded antibiotics for inhalation determined by change in signs and symptoms of chronic rhinosinusitis.
- 4 Haruna S, Ozawa M, et al.: Nebulizer therapy after endoscopic sinus surgery—application of erythromycin nebulizer therapy. Dept of Oto, Jikei University School of Med. Curriculum material and presentations.
- 5 Eisenberg J, Pepe M, Williams-Warren J, et al.: A comparison of peak sputum tobramycin concentration in patients with cystic fibrosis using jet and ultrasonic nebulizer systems. Chest 1997, 111:955–962.
- 6 Henry RL, Mellis CM, Petrovic L: Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1992, 12:158–161.
- 7 Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Suter S, et al.: Efficacy of inhaled amikacin as adjunct to intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in cystic fibrosis. J Pediatr 1987, 111:599–605.
- 8 Grimwood K, Semple RA, Rabin HR, et al.: Elevated exoenzyme expression by *Pseudomonas aeruginosa* is correlated with exacerbations of lung disease in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1993, 15:135–139.
- 9 Grimwood K, To M, Rabin HR, et al.: Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme expression by subinhibitory antibiotic concentrations. Antimicrob Agents Chemother 1989, 33:41–47.
- 10 Hodson ME, Penketh ARL, Batten JC: Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. Lancet 1981, 8256:1127–1129.
- Demonstrates low toxicity associated with aerosolized medication treatment.
- 11 Kun P, Landau LI, Phelan PD: Nebulized gentamicin in children and adolescents with cystic fibrosis. Aust Paediatr J 1984, 20:43–45.
- 12 Carswell F, Ward C, Cook DA, et al.: A controlled trial of nebulized aminoglycoside and oral flucloxacillin versus placebo in the out-patient management of children with cystic fibrosis. Br J Dis Chest 1987, 81:356–360.
- 13 Nathanson I, Cropp GJA, Li P, et al.: Effectiveness of aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Club Abstracts 1985, 26:145.
- 14 Jensen T, Pederson SS, Garne S, et al.: Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. J Antimicrob Chemother 1987, 19:831–838
- 15 Stead RJ, Hodson ME, Batten JC: Inhaled ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in older patients with cystic fibrosis infected with *Pseudomonas aeruginosa*. Br J Dis Chest 1987, 81:272–279.
- 16 Day AJ, Williams J, McKeown C, et al.: Evaluation of inhaled colomycin in children with cystic fibrosis. In: Proceedings of the 10th International CF Conference, 1988:106.
- 17 MacLusky IB, Gold R, Corey M, et al.: Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. Pediatr Pulmonol 1989, 7:42–48.
- 18 Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al.: Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1993, 328:1740–1746.
- 19 Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al.: Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1999, 340:23–30.

32 Nose and paranasal sinuses

- 20 Barker AF, Couch L, Fiel SB, et al.: Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am Rev Respir Crit Care Med* 2000, 162:481–485.
- 21 Rosenfeld M, Cohen M, Ramsey B: Aerosolized antibiotics for bacterial lower airway infections: principles, efficacy, and pitfalls. *Clin Pulm Med* 1997, 4:101–112.
- 22 Baran D, De Vuyst P, Ooms HA: Concentration of tobramycin given by aerosol in the fluid obtained by bronchoalveolar lavage. *Respir Med* 1990, 84:203–204.
- 23 Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ, et al.: Spectrum of *Aspergillus* infection in lung transplant recipients *Chest* 2001, 119:169–175.
- 24 Centers for Disease Control–Division of Healthcare Quality Promotion. Issues in Healthcare Settings. *Aspergillosis, Part 1. Issues on Prevention of Nosocomial Pneumonia*, 1994.
- 25 McNally PA, White MV, Kaliner MA: Sinusitis in an allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy Asthma Proc* 1997, 18:169–175.
- 26 AARC Clinical Practice Guideline–delivery of aerosols to the upper airway. *Respir Care* 1994, 39:803–807.
- 27 Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, et al.: Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99:-S829–S848.
- 28 American Academy of Allergy Asthma & Immunology–Patients and Consumers Center: Sinusitis.