

แนวทางการรักษาล่าสุดใน Next-generation ARIA 2020 กับนวัตกรรมยาพ่นจมูกชนิดยาต้านฮิสตามีนที่มีสเตียรอยด์เป็นส่วนผสม (Intranasal antihistamine and corticosteroids)



เรียบเรียงโดย

รศ.ดร.นพ.น.ล.กรเกียรติ์ สนิทวงศ์

หน่วยนาสิกวิทยาและภูมิแพ้ ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัจจุบันมีการพัฒนายาสำหรับการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้อย่างต่อเนื่อง รวมทั้งมีการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติและการพัฒนาแนวทางการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ให้มีความทันสมัยสอดคล้องกับยาที่พัฒนาขึ้นใหม่ เพื่อให้แพทย์สามารถเลือกยาและเลือกแนวทางการรักษาโรคได้อย่างเหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีความหลากหลายทั้งความรุนแรงของอาการ (mild/moderate to severe), ความถี่ของอาการ (intermittent/persistent) และประเภทของสารก่อภูมิแพ้ (seasonal/perennial) สำหรับแนวทางเวชปฏิบัติที่แพทย์ทั่วโลกอ้างอิงและนำมาใช้รักษาผู้ป่วยมากที่สุดเป็นแนวทางของ Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) ซึ่งเป็นองค์การอิสระในความร่วมมือกับองค์การอนามัยโลก การจัดทำ ARIA guideline มีขึ้นเป็นครั้งแรกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2542 และมีการพัฒนาปรับปรุงอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน

แนวทางการรักษาล่าสุดใน Next-generation ARIA 2020

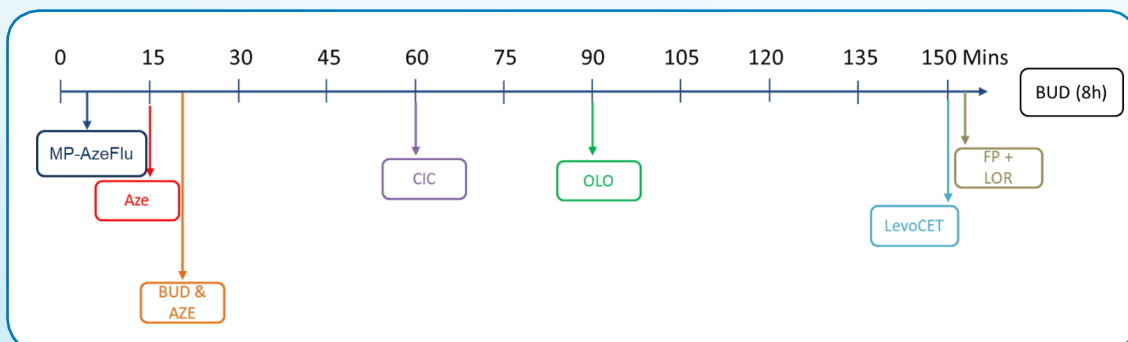
ในปี พ.ศ. 2563 Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) ได้ตีพิมพ์บทความในวารสาร Journal of Allergy and Clinical Immunology โดยเรียกแนวทางเวชปฏิบัติฉบับปรับปรุงล่าสุดนี้ว่า Next-generation ARIA guideline เพื่อที่จะสื่อให้เห็น

การเปลี่ยนแปลงสำคัญจากแนวทางรุ่นเก่ามาสู่แนวทางรุ่นถัดไปจากนี้ ทั้งนี้สิ่งที่นำมาสู่การพัฒนาแนวทางที่สำคัญมี 2 ประการ ประการแรกคือ การให้คำแนะนำโดยใช้หลักวิธีของ The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) ประการสองคือ การให้คำแนะนำตามหลักฐานของการรักษาตามความเป็นจริง (Real world evidence)¹

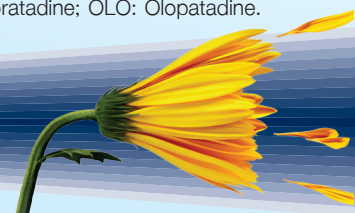
คำแนะนำการเลือกยาโดย GRADE-based guidelines

คำแนะนำที่เปลี่ยนแปลงชัดเจนในครั้งนี้นี้คือ การเลือกใช้ยาที่ออกฤทธิ์เร็ว (fast onset of action) Bousquet และคณะ ศึกษาอาสาสมัครโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ 78 คน โดยให้แต่ละคนได้รับยา 3 ชนิดหลังเกิดอาการภูมิแพ้จากสารก่อภูมิแพ้ใน Ontario allergen exposure chamber ยาที่ศึกษาได้แก่ 1. MP-AzeFlu ซึ่งเป็นยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง azelastine กับ fluticasone propionate 2. ยาพ่นจมูก fluticasone propionate ร่วมกับยารับประทาน loratadine และ 3. ยาหลอก ซึ่งผลการทดลองพบว่า MP-AzeFlu สามารถลดอาการทางจมูกได้เร็วกว่าภายใน 5 นาที ส่วนยา fluticasone propionate/loratadine ต้องใช้เวลา 150 นาที²

ภาพที่ 1: เปรียบเทียบความเร็วในการออกฤทธิ์ของกลุ่มยารักษาจมูกอักเสบภูมิแพ้ใน Ontario Environmental Exposure Chamber¹



Aze: Azelastine; BUD: Budesonide; CIC: Ciclesonide; FP: Fluticasone propionate; LevoCET: Levocetirizine; LOR: Loratadine; OLO: Olopatadine.



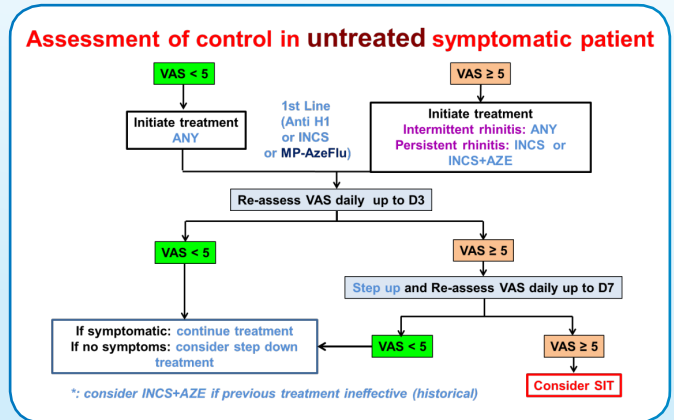
เมื่อพิจารณาข้อมูลของการศึกษา 16 เรื่องที่ศึกษาการใช้ยา ในอาสาสมัครที่ได้รับสารก่อภูมิแพ้ผ่าน Ontario และ Vienna allergen exposure chambers ผลสรุปว่ายารักษาจมูกอักเสบภูมิแพ้ ที่ออกฤทธิ์เร็วที่สุดคือ MP-AzeFlu โดยออกฤทธิ์ภายใน 5 นาที ยาพ่นจมูกที่ออกฤทธิ์เร็วรองลงมาคือ ยาพ่นจมูก azelastine โดยออกฤทธิ์ภายใน 15 นาที ยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง levocabastine กับ fluticasone furoate โดยออกฤทธิ์ภายใน 15 นาที และยาพ่นจมูก สูตรผสมระหว่าง azelastine กับ budesonide โดยออกฤทธิ์ ภายใน 20 นาที¹ (ภาพที่ 1)

นอกจากเรื่องการออกฤทธิ์เร็วแล้ว GRADE-based guidelines ยังให้ความสำคัญกับผลการรักษาในกลุ่มผู้ป่วย ที่มีความรุนแรง (moderate to severe rhinitis) โดย US practice parameters 2017 แนะนำให้แพทย์สั่งยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง ยาต้านฮิสตามีนชนิดพ่นจมูกกับยาสเตียรอยด์พ่นจมูกตั้งแต่ การรักษาครั้งแรก (initial treatment)¹⁻³ ส่วน ARIA 2016 แนะนำว่า แพทย์อาจสั่งยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่างยาต้านฮิสตามีนชนิดพ่นจมูก กับยาสเตียรอยด์พ่นจมูก หรืออาจสั่งยาสเตียรอยด์พ่นจมูก สูตรเดี่ยวก็ได้โดยพิจารณาเรื่องการออกฤทธิ์เร็ว ความพอใจของผู้ป่วย และราคา^{1,4}

คำแนะนำการเลือกยาตาม Real world evidence

หลักฐานของการรักษาตามความเป็นจริงพบว่าผู้ป่วย มักไม่ได้ใช้ยาต่อเนื่อง มักซื้อยาใช้เอง ใช้ยาเมื่ออาการแย่ลง มีการใช้ยา 2 ชนิดร่วมกันเมื่ออาการรุนแรง การใช้ยาของผู้ป่วยไม่ตรงตาม คำแนะนำของแนวทางเวชปฏิบัติ นอกจากนี้ยังพบว่ายาสเตียรอยด์ พ่นจมูกสูตรเดี่ยวให้ผลการรักษาดีกว่าการใช้ยาต้านฮิสตามีน ชนิดรับประทาน และการใช้ยาต้านฮิสตามีนชนิดพ่นจมูกร่วมกับ ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกให้ผลดีกว่ายาสเตียรอยด์พ่นจมูกสูตรเดี่ยว ด้วยข้อมูลความเป็นจริงเหล่านี้ ARIA แนะนำให้ใช้ visual analogue

ภาพที่ 2: แผนภูมิขั้นตอนการรักษาผู้ป่วยโรค allergic rhinitis ที่มีอาการแต่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยใช้ visual analog scale (VAS)¹

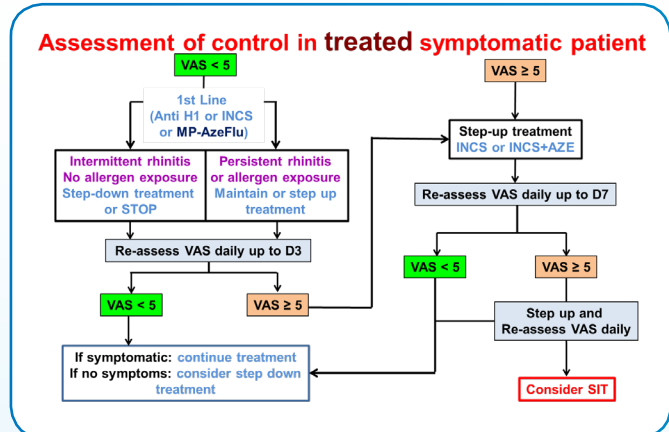


scale (VAS) ในการประเมินความรุนแรงของอาการ โดยสามารถใช้ VAS เพื่อเลือกยาเมื่อรักษาผู้ป่วยครั้งแรก และเลือกยาที่จะปรับยา สูงขึ้น (step up), ปรับลดยาลง (step down) รวมทั้งผู้ป่วยสามารถใช้ VAS ในการประเมินตนเองผ่านเทคโนโลยีโทรศัพท์มือถือ

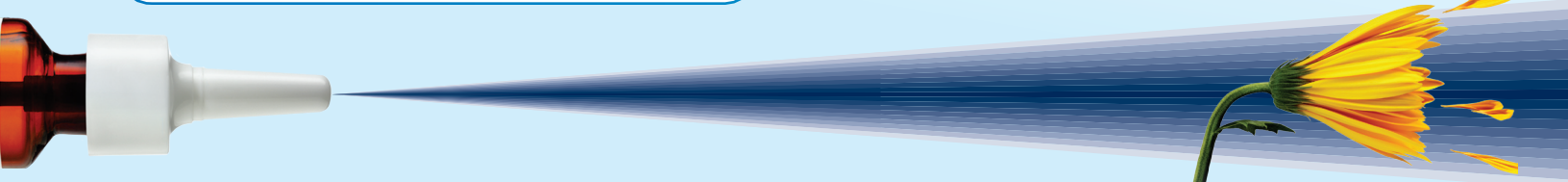
สำหรับการให้ยา initial treatment แพทย์สามารถเลือก ยาตัวแรกได้ 3 ประเภท คือ ยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทาน ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกสูตรเดี่ยว และยาต้านฮิสตามีนชนิดพ่นจมูก ร่วมกับยาสเตียรอยด์พ่นจมูก แต่ไม่ควรให้ยาต้านฮิสตามีนชนิด รับประทานในผู้ป่วย perennial rhinitis ที่มี VAS มากกว่า 5 คะแนน และในผู้ป่วยที่มีอาการเด่นเป็นอาการคัดจมูก (ภาพที่ 2)

ส่วนการปรับยานั้น ARIA ได้แบ่งระดับการรักษาของโรค จมูกอักเสบจากภูมิแพ้เป็น 5 ระดับ ระดับที่ 1 คือ ยาต้านฮิสตามีน รุ่นที่ 2, leukotriene receptor antagonists และ cromones ระดับที่ 2 คือ ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกสูตรเดี่ยว ระดับที่ 3 คือ ยาต้านฮิสตามีนชนิดพ่นจมูกร่วมกับยาสเตียรอยด์พ่นจมูก ระดับที่ 4 คือ ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน ระดับที่ 5 คือ ภูมิคุ้มกันบำบัด ในการดูแลผู้ป่วยต่อเนื่องนั้นให้พิจารณา VAS ถ้า VAS มากกว่า 5 คะแนนให้ยา step up ถ้า 2-5 คะแนนให้ยาเดิมต่อไปก่อน ถ้าน้อยกว่า 2 คะแนนให้ยา step down สำหรับผู้ป่วย persistent allergic rhinitis ที่ VAS 2-5 คะแนน แพทย์อาจให้ยาเดิมต่อไปก่อน หรือ step up แล้วแต่แพทย์พิจารณา (ภาพที่ 3)

ภาพที่ 3: แผนภูมิขั้นตอนการรักษาผู้ป่วยโรค allergic rhinitis ที่มีอาการ และเคยได้รับการรักษามาก่อน โดยใช้ visual analog scale (VAS)¹



ความเป็นจริงที่เป็นอยู่ทุกวันนี้คือ ความก้าวหน้าอย่าง ก้าวกระโดดด้านเทคโนโลยีสารสนเทศของโทรศัพท์มือถือที่เข้าถึง ผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ องค์การอนามัยโลกมีแนวคิดที่จะใช้ เทคโนโลยีสารสนเทศของโทรศัพท์มือถือนี้มาเป็นเครื่องมือที่จะนำ บริการด้านสุขภาพให้เข้าถึงผู้ป่วย ARIA ได้พัฒนา mobile application ชื่อ MASK ซึ่งสามารถ download ได้ฟรีจาก Google play และ Apple stores ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถประเมินความรุนแรง ของอาการด้วย VAS สามารถทราบถึงยาที่ควรเลือกใช้ตาม VAS



ที่ตนเองประเมิน และสามารถดูแลตนเองได้อย่างถูกต้อง โดยลดความจำเป็นที่ผู้ป่วยจะต้องเข้ามาโรงพยาบาลเพื่อพบแพทย์ ปัจจุบันมีการใช้เทคโนโลยี MASK นี้ใน 23 ประเทศ และมีการแปลแล้ว 17 ภาษา¹

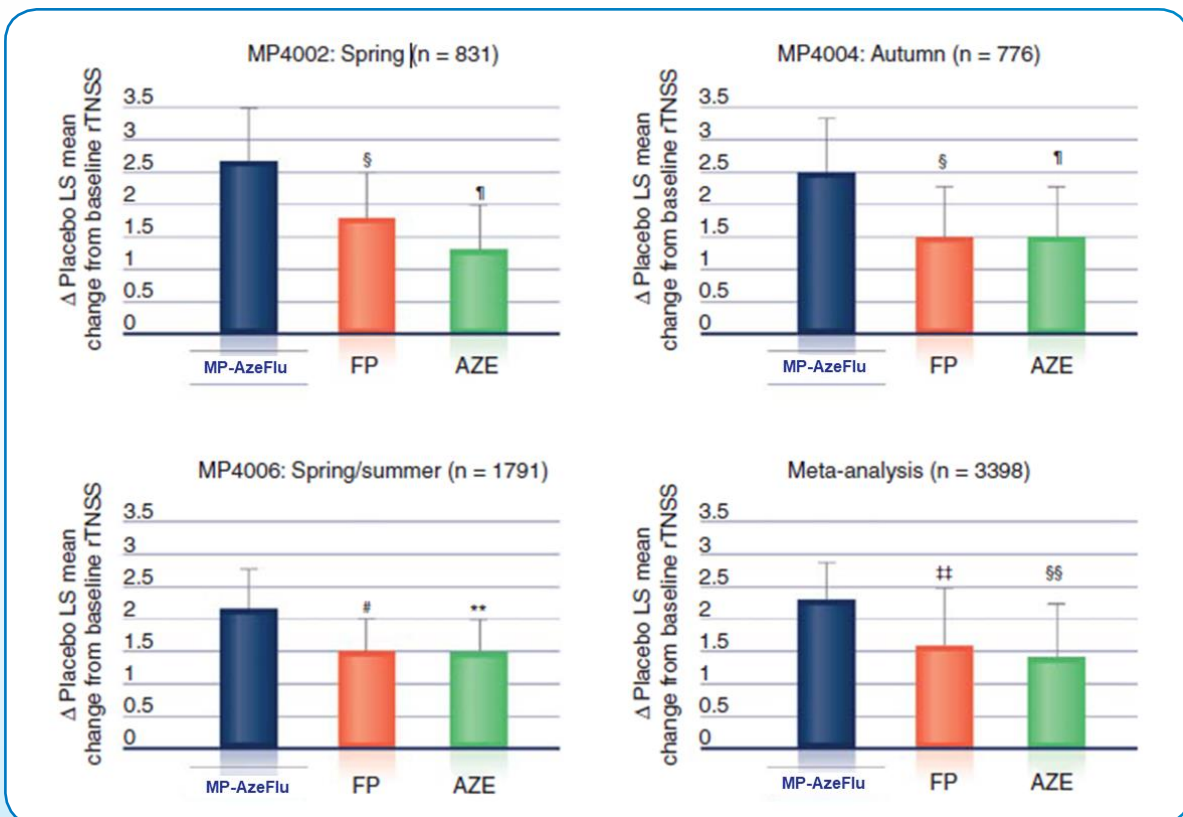
นวัตกรรมยา MP-AzeFlu ในการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้

MP-AzeFlu เป็นยาชนิดพ่นจมูก โดยใน 1 ครั้งของการพ่น (0.14 กรัม) ประกอบด้วยตัวยาสำคัญคือ azelastine hydrochloride 137 ไมโครกรัม และ fluticasone propionate 50 ไมโครกรัม ใช้สำหรับบรรเทาอาการระดับปานกลางถึงรุนแรงของโรคจมูกอักเสบเนื่องจากภูมิแพ้ ถ้าผู้ป่วยเป็นชนิดที่มีอาการเฉพาะฤดู (seasonal allergic rhinitis) สามารถใช้ในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 6 ปี แต่ถ้าผู้ป่วยเป็นชนิดที่เป็นตลอดทั้งปี (perennial allergic rhinitis) สามารถใช้ในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปีที่ไม่สามารถบรรเทาอาการได้ด้วยการใช้ยาพ่นจมูกในกลุ่มยาด้านฮิสตามีน หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ (intranasal antihistamine or corticosteroid) เพียงอย่างเดียว โดยมีวิธีการใช้คือ พ่นยา 1 ครั้งเข้าไปจมูกแต่ละข้าง เวลาเช้าและเย็น

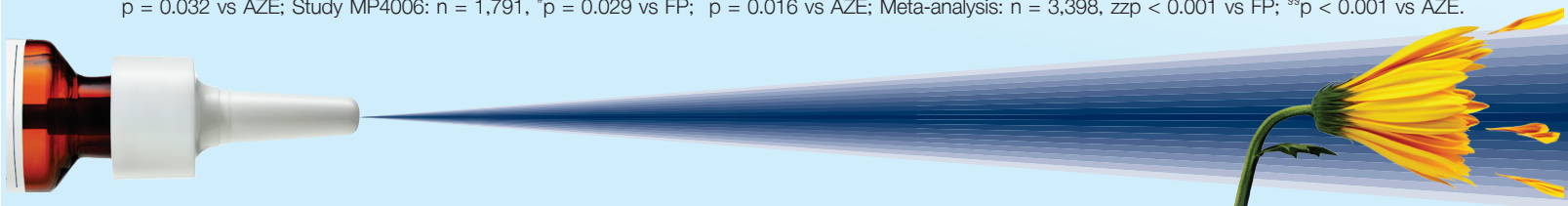
กลไกการออกฤทธิ์นั้น azelastine เป็น intranasal antihistamine ออกฤทธิ์โดยการ block ที่ H1 receptor, ยับยั้งการปล่อยสาร mediator จาก mast cell และยับยั้งการปล่อยสาร inflammatory mediator ต่าง ๆ ส่วน fluticasone propionate เป็น intranasal corticosteroids ออกฤทธิ์ยับยั้ง mediator เช่น basophil, eosinophil, inflammatory mediator และยังช่วยลดการหลั่งฮิสตามีนด้วย จึงทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ครอบคลุมในการควบคุมอาการของโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้

Hampel และคณะ ได้ทำการศึกษาที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ที่มีอาการระดับปานกลางถึงรุนแรงจำนวน 610 คน ทำการศึกษาในช่วงฤดูกาลที่มีละอองเกสร Texas mountain cedar season โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับยา azelastine nasal spray กลุ่มที่ 2 ได้รับยา fluticasone propionate nasal spray กลุ่มที่ 3 ได้รับยา MP-AzeFlu กลุ่มที่ 4 ได้รับยาหลอก โดยให้ยานาน 14 วัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1-3 ซึ่งได้รับยาสามารถลดอาการรวมทางจมูกได้ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 4 ซึ่งได้รับยาหลอก และผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ซึ่งได้รับยา MP-AzeFlu

ภาพที่ 4: แสดงประสิทธิภาพของ MP-AzeFlu ในการลดอาการทางจมูก overall reflective total nasal symptom score (rTNSS; AM + PM) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ที่มีอาการระดับปานกลางถึงรุนแรง¹



LS mean change from baseline derived by ANCOVA minus placebo. The precision of these estimates are indicated by the upper bounds of the respective 95% confidence intervals. Study MP4002: n = 831, ^{*}p = 0.034 vs FP; ^zp = 0.001 vs AZE; Study MP4004: n = 776, [§]p = 0.038 vs FP; ^p = 0.032 vs AZE; Study MP4006: n = 1,791, [#]p = 0.029 vs FP; [¨]p = 0.016 vs AZE; Meta-analysis: n = 3,398, ^zz_p < 0.001 vs FP; ^{§§}p < 0.001 vs AZE.



สามารถลดอาการรวมทางจมูกได้ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1-2 ซึ่งได้รับยาเดี่ยว ทั้งนี้เมื่อแยกดูในแต่ละอาการทั้งอาการทางจมูกและทางตา จะพบว่า MP-AzeFlu สามารถลดอาการต่าง ๆ ได้ดีกว่ายาเดี่ยว azelastine nasal spray และดีกว่ายาเดี่ยว fluticasone propionate nasal spray เช่นเดียวกัน สำหรับผลข้างเคียงนั้นพบว่าผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่มสามารถให้ยาได้ดีและไม่มีผลข้างเคียง⁶

Carr และคณะ ได้รายงานผลการรักษาที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) จำนวน 3 การศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ที่มีอาการระดับปานกลางถึงรุนแรงจำนวน 3,398 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับยา azelastine nasal spray กลุ่มที่ 2 ได้รับยา fluticasone propionate nasal spray กลุ่มที่ 3 ได้รับยา MP-AzeFlu กลุ่มที่ 4 ได้รับยาหลอก โดยให้ยานาน 14 วัน (**ภาพที่ 4**) ซึ่งพบว่าผลการรักษาสอดคล้องกับการศึกษาของ Hampel และคณะ ทั้งนี้ผลการรักษาของ MP-AzeFlu ที่เหนือกว่ายาเดี่ยวทั้ง 2 กลุ่มสามารถเห็นได้ตั้งแต่วันแรก⁷

หลักฐานเชิงประจักษ์จากการวิเคราะห์อภิธานของยา MP-AzeFlu ในการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้

Seresirikachorn และคณะ ได้ทำการปริทัศน์เป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์อภิธาน (meta-analysis) เพื่อศึกษาประสิทธิผลการรักษาและผลข้างเคียงในการใช้ยาพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาต้านฮิสตามีนรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้เปรียบเทียบกับยาพ่นสเตียรอยด์อย่างเดียว นอกจากนี้ยังได้ศึกษาการใช้ยาพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทานเปรียบเทียบกับการใช้ยาพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทานด้วย โดยสืบค้นฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์คือ Medline และ EMBASE เพื่อรวบรวมการศึกษาคุณภาพสูงที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) การสืบค้นข้อมูลพบ 14 บทความที่ตีพิมพ์การศึกษา 16 เรื่อง และมีการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์อภิธานได้ทั้งสิ้น 13 เรื่อง โดยเป็นข้อมูลที่รวบรวมจากผู้ป่วย 4,026 ราย เป็นเพศชาย 1,691 ราย อายุเฉลี่ย 35 ปี

เมื่อนำข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมดของการศึกษารวมกันและทำการวิเคราะห์อภิธานพบว่าการใช้ยาพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาต้านฮิสตามีนชนิดพ่นจมูกมีประโยชน์ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้เหนือกว่ายาพ่นสเตียรอยด์สูตรเดี่ยวในการลดอาการทางจมูก (SMD -0.18, 95% CI -0.27 to -0.09, p < 0.001, 4RCTs, n = 1,998) และลดอาการทางตา (SMD -0.12, 95% CI -0.22 to -0.03, p < 0.001, 3RCTs, n = 1,694) ส่วนการใช้ยาพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทานไม่มีประโยชน์ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้เหนือกว่ายาพ่นสเตียรอยด์สูตรเดี่ยว⁸

สรุป

Next-generation ARIA guideline มีการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้เพื่อให้คำแนะนำโดยใช้หลักวิธีของ The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation และคำแนะนำตามหลักฐานของการรักษาตามความเป็นจริง (Real world evidence) ซึ่งให้คำแนะนำให้ใช้ visual analogue scale (VAS) ในการประเมินความรุนแรงของอาการ โดยสามารถใช้ VAS เพื่อเลือกยาเมื่อรักษาผู้ป่วยครั้งแรก และเลือกยาที่จะปรับยาสูงขึ้น (step up), ปรับลดยาลง (step down) รวมทั้งผู้ป่วยใช้ประเมินตนเองผ่านเทคโนโลยีโทรศัพท์มือถือ สำหรับการเลือกใช้ยาควรพิจารณาว่าที่ออกฤทธิ์เร็ว โดยยารักษาจมูกอักเสบภูมิแพ้ที่ออกฤทธิ์เร็วที่สุดคือ MP-AzeFlu โดยออกฤทธิ์ภายใน 5 นาที สำหรับการให้ยา MP-AzeFlu แพทย์สามารถใช้ยานี้ตั้งแต่การรักษาครั้งแรก (initial treatment) หรือใช้ยาเพื่อ step up การรักษาถ้า VAS มากกว่า 5 คะแนน โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ที่มีอาการระดับปานกลางถึงรุนแรง¹ ยา MP-AzeFlu สามารถลดอาการทางจมูกและอาการทางตาได้ดีกว่ายาพ่นสเตียรอยด์สูตรเดี่ยวและดีกว่ายาต้านฮิสตามีนเพียงอย่างเดียว ทั้งการวิเคราะห์อาการโดยรวมทั้งหมดและเมื่อวิเคราะห์แยกในแต่ละอาการทั้งอาการทางจมูกและทางตา ยา MP-AzeFlu นี้มีความปลอดภัยและไม่มีผลข้างเคียง^{6,7}

References

1. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J Allergy Clin Immunol 2020;145(1):70-80.
2. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, Koltun A, Kopietz F, Munzel U, et al. Onset of action of the fixed combination intranasal azelastine-fluticasone propionate in an allergen exposure chamber. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:1726-32.
3. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: an evidence-based focused 2017 guideline update. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;119:489-511.e41.

4. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017;140:950-8.
5. Thai SmPC Dymista®.
6. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105(2):168-73.
7. Carr W, Ratner P, Munzel U, et al. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2012;33(6):450-8.
8. Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, et al. Effects of H1 antihistamine addition to intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;00:1-10.

