

Hebben volwassenen met acute rhinosinusitis baat bij behandeling met antibiotica?

Ted van Essen en An De Sutter

Inleiding

In de VS staat een bovensteluchtweginfectie op de derde plaats van de redenen om de huisarts te bezoeken.¹ In ongeveer eenderde van de gevallen krijgt de patiënt de diagnose acute rhinosinusitis en 80% van deze patiënten krijgt een recept voor antibiotica.² In Europa krijgt 72-92% van de patiënten met acute rhinosinusitis in de huisartsenpraktijk een recept voor antibiotica.³⁻⁵

Huisartsen schrijven te veel antibiotica voor bij rhinosinusitis omdat ze moeilijk kunnen differentiëren tussen een virale en een bacteriële infectie.^{2,6} Er is geen symptoom of test of combinatie daarvan die met voldoende zekerheid kan voorspellen of een patiënt baat zou kunnen hebben bij een antibioticum.⁷ Resistentie tegen antibiotica komt vaker voor in landen waar men meer antibiotica gebruikt en leidt wereldwijd tot verhoogde morbiditeit, mortaliteit en extra kosten.⁸⁻¹²

Richtlijnen adviseren veelal om met behandeling te wachten tot de symptomen 7 tot 10 dagen duren.^{13,14} Deze aanbeveling is niet op evidence gebaseerd, maar op de aanname dat het meestal zo lang duurt voordat een virale infectie overgaat in een bacteriële.

Samenvatting

Van Essen GA, De Sutter A. Hebben volwassenen met acute rhinosinusitis baat bij behandeling met antibiotica? *Huisarts Wet* 2008;51(6):270-4.

Inleiding Huisartsen schrijven nog steeds te veel antibiotica voor bij acute rhinosinusitis. Wij verrichtten een individuele patiënten data meta-analyse (IPDMA) van gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken om een subgroep van patiënten te identificeren die wellicht wel baat heeft bij antibiotica.

Methoden We controleerden en analyseerden opnieuw de individuele patiëntengegevens van 2547 volwassenen uit 9 onderzoeken. Wij bepaalden het effect van behandeling met antibiotica en de prognostische waarde van symptomen en klinische bevindingen. De uitkomsten zijn weergegeven als het aantal patiënten dat moet worden behandeld om een extra patiënt te genezen (number needed to treat - NNT).

Resultaten Vijftien patiënten met rhinosinusitisklachten moeten worden behandeld met antibiotica om 1 patiënt extra te genezen (95%-BI NNT [voordeel] 7 tot NNT [schade] 190). Patiënten bij wie de dokter pus in de keelholte ziet, genezen eerder met antibiotica, maar men moet nog steeds 8 van dit soort patiënten behandelen om 1 extra patiënt te genezen (95%-BI NNT [voordeel] 4 tot NNT [schade] 47). Bij oudere patiënten en bij patiënten met langduriger of ernstiger symptomen duurt de genezing

Als patiënten met een bacteriële infectie meteen zouden kunnen starten met antibiotica, zou dit wellicht de klachten verkorten en een tweede bezoek aan de huisarts voorkomen.

Wij verrichtten een individuele patiënten data meta-analyse (IPDMA) van gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken om te zien of we een subgroep van patiënten kunnen identificeren die wellicht baat heeft bij antibiotica.

Methoden

Selectie van de onderzoeken

Wij verzamelden de individuele patiëntgegevens uit alle bekende gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken waarin de werkzaamheid van een behandeling met antibiotica werd onderzocht bij volwassen patiënten met rhinosinusitis-klachten. De gegevens betroffen klachten zoals purulente afscheiding uit de neus, eenzijdige aangezichtspijn, pijn in tanden of kiezen, kauwpijn, pus in de keelholte, pijn bij vooroverbuigen, na een voorafgaande verkoudheid of met een bifasisch ziekteverloop. Een systematisch literatuuronderzoek in de Cochrane Library, in MED-

langer, maar zij hebben niet meer baat bij behandeling met antibiotica dan anderen.

Beschouwing Patiënten met rhinosinusitisklachten hebben geen baat bij antibiotica. Wij konden aan de hand van de gewone symptomen en klinische bevindingen geen subgroep van patiënten identificeren die wel baat zouden hebben bij antibiotica. Het is onnodig om patiënten met antibiotica te behandelen, ook niet als de klachten langer dan 7-10 dagen bestaan.

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMCU, Postbus 85060, 3508 AB Utrecht: dr. G.A. van Essen, huisarts. Afdeling Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent: dr. A. De Sutter, huisarts.

Correspondentie: G.A.vanEssen@umcutrecht.nl

Mogelijke belangenverstremming: niets aangegeven.

Dit is een bewerkte vertaling van: Young J, De Sutter A, Merenstein D, Van Essen GA, Kaiser L, Varonen H, Williamson I, Bucher HC. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2008;371:908-14. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

De Nederlandse tekst wordt gelijktijdig gepubliceerd in *Huisarts Nu*. Alle niet Nederlands sprekende auteurs van de originele publicatie zagen af van naamvermelding bij deze Nederlandse dubbelpublicatie.

Wat is bekend?

- ▶ Bij een acute rhinosinusitis is behandeling met antibiotica niet zinvol.

Wat is nieuw?

- ▶ Vijftien patiënten met acute rhinosinusitis moeten met antibiotica behandeld worden om één additionele patiënt te genezen.
- ▶ Patiënten die langer of ernstiger symptomen hebben en patiënten die ouder zijn, genezen langzamer, maar hebben niet meer baat bij antibiotica.
- ▶ Patiënten bij wie de dokter pus in de keelholte ziet, genezen langzamer; de huisarts moet acht van dit soort patiënten met antibiotica behandelen om één additionele patiënt te genezen.

LINE, in EMBASE en in de daarmee gevonden literatuurreferenties leverde bruikbare onderzoeken op.¹⁵ Onderzoeken waarin de diagnose rhinosinusitis werd gesteld met röntgenfoto's, laboratoriumonderzoek of bacteriële kweek namen we niet op omdat huisartsen deze aanvullende onderzoeken gewoonlijk niet gebruiken voor deze diagnose.¹³

Wij controleerden de gegevens van ieder onderzoek aan de hand van de gepubliceerde resultaten en zonodig deden we navraag bij de onderzoekers. Vervolgens maakten we de gegevens voor alle onderzoeken vergelijkbaar. Daardoor kunnen de hier gepresenteerde genezingspercentages ietwat verschillen van de oorspronkelijke publicaties.

Uitkomsten

De intention-to-treatpopulatie bestond uit alle gerandomiseerde patiënten die tenminste één dosis van de medicatie hadden gebruikt. De uitkomst is de proportie van patiënten die waren genezen op het moment dat voor het eerst de genezing werd

bepaald. Wij definieerden tevoren genezing in overleg met de oorspronkelijke onderzoeker. De prognostische waarde van een symptoom werd enkel bepaald voor die symptomen die in vier of meer onderzoeken werden gebruikt.

Statistische analyse

Wij rapporteren het resultaat als het aantal patiënten dat behandeld moet worden om een extra patiënt te genezen (number needed to treat – NNT).¹⁶ In een Markov-model simuleerden wij behandeling bij 10.000 nieuwe patiënten en berekenden daarmee het risicoverschil en daaruit een 95%-BI van het NNT.¹⁷ Daaraan voorafgaand voerden we een klassieke meta-analyse op geaggregeerde gegevens uit.¹⁸

Wij definieerden de prognostische waarde van een symptoom of bevinding als een kans (odds) op genezing zonder behandeling. Als die kans kleiner is dan 1, dan zijn patiënten met dit symptoom waarschijnlijk zieker en genezen zij langzamer. Wij rapporteren de toegevoegde waarde van behandeling met antibiotica als een oddsratio (OR). Deze heeft een waarde groter dan 1 indien antibiotica bij dit symptoom werkzaam zijn. Voor een precieze beschrijving van het model verwijzen wij naar het oorspronkelijke artikel.

Resultaten

Wij vonden 10 onderzoeken die aan onze criteria voldeden (tabel 1).¹⁹⁻²⁸ Eén onderzoek was uitgevoerd in de jaren '70¹⁹ en één onderzoek was niet gepubliceerd.²⁸ Gegevens van individuele patiënten waren voor alle onderzoeken beschikbaar, behalve voor het oudste onderzoek.¹⁹ Onze intention-to-treatpopulatie bestond uit 2640 patiënten. Wij excludeerden 2 patiënten omdat de behandeling onbekend was.²⁴ In 1 onderzoek waren er 4 armen en werd op gerandomiseerde wijze naast de werkzaamheid van antibiotica ook de werkzaamheid van nasale inhalatiesteroïden onderzocht.²⁷ Wij splitsten dit onderzoek in tweeën: (a) antibio-

Tabel 1 Geïnccludeerde onderzoeken

Eerste auteur	Jaar publicatie	Land	Patiënten N	Antibioticum	Inclusiecriteria	
					Lft	Klinisch diagnose
Norrelund ¹⁹	1978	Denemarken	140	pivampicilline	≥ 14	Tenminste PAN** of verstopte neus en nasale stem
Stalman ²⁰	1997	Nederland	192	doxycycline	≥ 15	Tenminste twee van de volgende symptomen: PAN, voorafgaande verkoudheid, pijn bij vooroverbuigen
Kaiser ²¹	2001	Zwitserland	269	azitromycine	≥ 18	BLWI*** (verkoudheid of acute sinusitis)
De Sutter ²²	2002	België	416*	amoxicilline	≥ 12	BLWI en PAN
Bucher ²³	2003	Zwitserland	252*	amoxicilline-clavulaanzuur	≥ 18	PAN en frontale of maxillaire pijn
Varonen ²⁴	2003	Finland	150	amoxicilline, fenoxymethylpenicilline of doxycycline	≥ 18	Klinische diagnose van acute maxillaire sinusitis
Meltzer ²⁵	2005	internationaal	503†	amoxicilline	≥ 12	Symptoomscore (PAN, postnasal drip, neusverstopping, pijn in de holttes, aangezichtspijn)
Merenstein ²⁶	2005	VS	135	amoxicilline	≥ 18	Symptomen gedurende minstens 7 dagen en PAN of pus in de neusholte of eenzijdige aangezichtspijn
Williamson ²⁷	2007	VK	240	amoxicilline	≥ 16	Minstens twee van de volgende symptomen: PAN, eenzijdige aangezichtspijn, pus in neusholte
Schering-Plough ²⁸	‡	internationaal	485†	amoxicilline	≥ 12	Zelfde als bij Meltzer ²⁵

* 1 patiënt gerandomiseerd maar niet behandeld; † alleen de patiënten die gerandomiseerd zijn naar antibioticum of placebo; ‡ niet gepubliceerd.

** PAN = purulente afscheiding uit de neus; *** BLWI = bovensteluchtweginfectie.

Tabel 2 Resultaten van de geïncludeerde trials

	Interval (dagen) tot het bepalen van de uitkomst	Aantal genezen/totale aantal, percentage van wie de uitkomst bekend is				Genezing onbekend	
		Placebo		Antibiotica		Placebo	Antibiotica
		n/n	%	n/n	%	n	n
Norrelund ¹⁹	8	33/64	52	40/71	56	3	2
Stalman ²⁰	10	59/93	63	63/95	66	1	3
Kaiser ²¹	8	72/132	55	76/133	57	1	3
De Sutter ^{22*}	10	60/201	30	79/198	40	7	9
Bucher ^{23*}	14	83/126	66	89/124	72	1	0
Varonen ^{24†}	14	39/57	68	70/85	82	3	3
Meltzer ²⁵	15	161/248	65	185/251	74	4	0
Merenstein ²⁶	14	25/60	42	32/56	57	8	11
Williamson (a) ^{27‡}	10	26/51	57	36/54	67	12	6
Williamson (b) ^{27‡}	10	35/56	63	30/46	65	8	7
Schering-Plough ²⁸	15	161/245	66	162/236	69	0	4

* 1 patiënt gerandomiseerd maar niet behandeld; † 2 patiënten geëxcludeerd omdat behandeling onbekend is; ‡ (a) zonder en (b) met bijkomende behandeling met nasale steroïden in beide gerandomiseerde groepen.

tica versus placebo bij patiënten zonder nasale steroïden en (b) antibiotica versus placebo bij patiënten met nasale steroïden. Genezing werd vastgesteld op dag 8 tot 10, of na 14 tot 15 dagen (zie tabel 2). Genezing bleek uit een telefonisch contact,^{23,24,26} uit een dagboekje,^{20,26-28} uit lichamelijk onderzoek²¹ of uit een vragenlijst.¹⁹ In totaal konden we genezing bepalen bij 2547 patiënten (96% van de intention-to-treatpopulatie).

Het effect van antibiotica

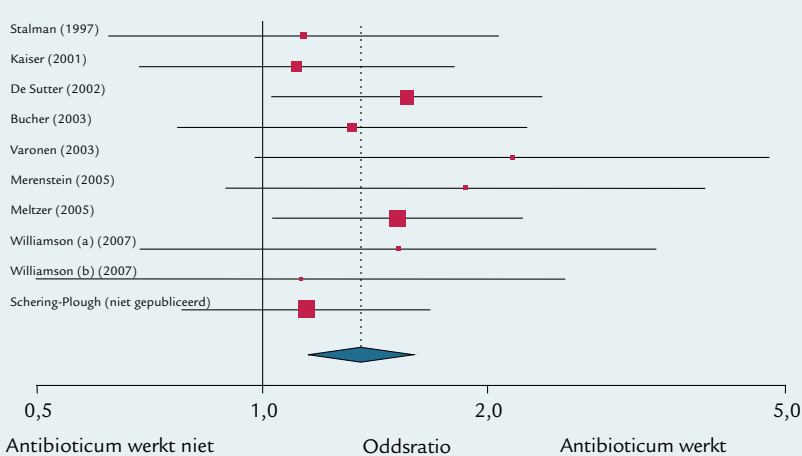
In de klassieke meta-analyse van geaggregeerde gegevens (figuur 1), bleek de OR voor behandeling met antibiotica 1,35 (95%-BI 1,15-1,59). Uit de analyse van de individuele patiëntgegevens (en dus zonder het oudste onderzoek¹⁹), bleek de OR 1,37 (95%-BI 1,13-1,66). Dat betekent dat antibiotica een significante verbetering geven bij de behandeling van rhinosinusitis. Of de grootte van deze verbetering ook relevant is, is uit de OR moeilijk op te maken. Daarvoor is het NNT berekend. Bij een

enkelvoudige trial volgt dat getal automatisch uit het absolute risicoverschil. Via een specifiek voor meta-analyses ontworpen statistische methode konden we berekenen dat het NNT 15 is (95%-BI NNT [voordeel] 7 tot NNT [schade] 190; figuur 2). Dit betekent dat 15 patiënten moeten worden behandeld met antibiotica om 1 additionele patiënt te genezen. Dit aantal kan variëren van 7 tot oneindig (NNT = ∞). In feite kan de behandeling zelfs een schadelijk effect opleveren zodat één patiënt minder wordt genezen voor elke 190 patiënten die behandeld worden.²⁹ Dat de 95%-BI door oneindig heen gaat, suggereert dat het NNT niet significant is. Dat is niet van betekenis, aangezien de werking van de antibiotica door de significantie van de OR is aangetoond. Het NNT is nauwelijks afhankelijk van de ernst van de klachten. Het op dezelfde manier berekende NNT in het onderzoek met het laagste percentage spontane verbetering (32%, dus met de ernstigste klachten)²² was 13. In het onderzoek met het hoogste percentage spontane genezing (71%)²⁴ was het NNT 18.

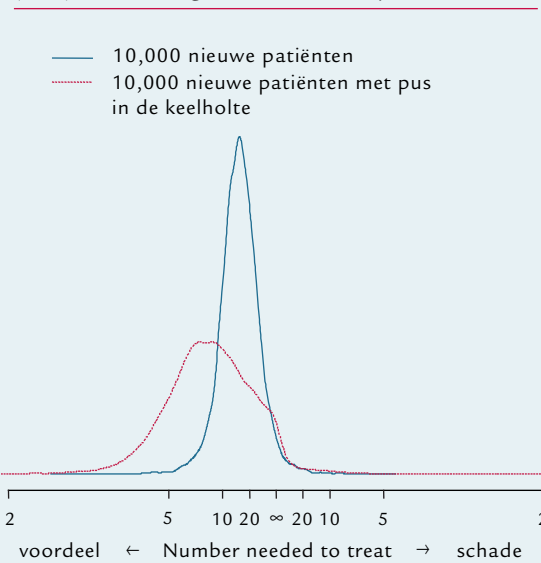
Prognose

In tabel 3 geven we voor ieder symptoom of bevinding de multivariate odds voor genezing zonder behandeling en de OR voor genezing met behandeling met antibiotica. Patiënten die langer symptomen hebben, genezen trager (0,90; 95%-BI 0,81-0,99), maar hebben niet meer baat bij behandeling dan andere patiënten (0,95; 95%-BI 0,82-1,10).

Figuur 1 Een meta-analyse van de oddsratio (OR) voor genezing met geaggregeerde gegevens. Het vierkantje geeft de geschatte OR in ieder onderzoek en de horizontale lijn door het vierkantje geeft het 95%-BI daarbij. De grootte van het vierkantje is evenredig met precisie in elke schatting. De verticale stippellijn geeft de geschatte OR voor alle onderzoeken samen en de uiteinden van de ruit (onderin het plaatje) geven het 95%-BI voor deze schatting.



Figuur 2 De verdeling van het number needed to treat (NNT) voor 10.000 gesimuleerde nieuwe patiënten.



Tabel 3 Het multivariate effect van symptomen en klinische bevindingen op de kans (odds) op genezing zonder behandeling en op de oddsratio (OR) bij behandeling met antibiotica

Symptomen en klinische bevindingen; leeftijd*	Geëxcludeerde onderzoeken	Effect op de odds van genezing zonder behandeling		Effect op de OR voor genezing met antibiotica	
		Gemiddelde	95%-BI	Gemiddelde	95%-BI
<i>Door de patiënt gerapporteerd</i>					
Duur van de symptomen (per week)	24	0,90	0,81-0,99	0,95	0,82-1,10
Duur van de symptomen > 6 dagen†	-	0,84	0,63-1,11	0,95	0,64-1,36
Ernst (per 10% van de ridit score‡)	-	0,93	0,90-0,97	0,99	0,93-1,05
Voorafgaande verkoudheid	21,23,25,26,28	1,19	0,80-1,87	1,00	0,54-1,84
Pijn bij voorover buigen	21,24-26,28	1,30	0,83-2,01	0,69	0,38-1,30
Eenzijdige gelaatspijn	25,28	1,16	0,85-1,58	0,78	0,51-1,20
Pijn in tanden en kiezen	23,25,26,28	0,83	0,58-1,20	1,08	0,65-1,81
Purulente afscheiding uit de neus	-	1,02	0,79-1,32	1,09	0,76-1,55
<i>Klinische bevindingen</i>					
Purulente afscheiding uit de neus	-	1,04	0,81-1,33	1,06	0,75-1,50
Pus in de keelholte	25-28	0,65	0,45-0,96	1,60	0,95-2,76
Temperatuur (per graad °C)	20,21,24	0,93	0,71-1,21	1,28	0,87-1,88
Temperatuur boven 37,5 °C	20	0,72	0,43-1,20	1,05	0,51-2,18
<i>Andere</i>					
Leeftijd (per 10 jaar)	-	0,88	0,81-0,96	1,04	0,92-1,18

* bij continue variabelen staan de eenheden tussen haakjes; † 24 patiënten geëxcludeerd met symptomen meer dan 30 dagen; ‡ binnen elk onderzoek, van laag naar hoog.³⁰

Wij bepaalden de ernst van de symptomen met een zogenaamde riditscore.³⁰ Patiënten met ernstiger symptomen genezen langzamer (0,93; 95%-BI 0,90-0,97) maar hebben niet meer baat bij antibiotica dan anderen (0,99; 95%-BI 0,93-1,05). Geen van de andere symptomen heeft een voorspellende waarde.

Het constateren van pus in de keelholte heeft wel enige voorspellende waarde. Patiënten met dit klinisch teken genezen langzamer (0,65; 95%-BI 0,45-0,96) en lijken meer baat te hebben bij behandeling met antibiotica (1,60, 95%-BI 0,95-2,76). Het NNT voor patiënten met pus in de keelholte is 8 (95%-BI NNT [voordeel] 4 tot NNT [schade] 47). *Figuur 2* illustreert dat met deze berekening de piek van de curve verschuift naar een lager NNT, maar tegelijkertijd het 95%-BI toeneemt, omdat deze bevinding slechts op 5 onderzoeken met in totaal 1269 patiënten berust.

Omdat risicofactoren vaak clusteren in ouderen, gingen we ook het effect van de leeftijd na.³¹ De mediane leeftijd was 35 jaar (kwartielgrenzen 26 en 45 jaar). Net als bij de duur en de ernst van de symptomen duurt genezing bij oudere patiënten langer (0,88; 95%-BI 0,81-0,96), maar hebben ze niet meer baat bij antibiotica dan andere patiënten (1,04; 95%-BI 0,92-1,18).

Ridit

Ridit is een acronym van "Relative to an Identified Distribution Integral Transformation". Met de riditscore is het mogelijk om gegevens die in subjectieve categorieën zijn onderverdeeld te analyseren. De ernstscores in de diverse onderzoeken worden daarbij getransformeerd naar een uniforme verdeling van 0-100%.

Beschouwing

Uit onze analyse van 2547 patiënten uit 9 trials blijkt dat 15 patiënten met rhinosinusitisklachten met antibiotica moeten worden behandeld om 1 additionele patiënt te genezen. Wij vonden geen subgroep van patiënten voor wie behandeling met antibiotica voordeel heeft. Alhoewel pus in de keelholte enige voorspellende waarde heeft, is het nog steeds nodig om 8 patiënten met deze bevinding te behandelen met antibiotica om één

additionele patiënt te genezen. Het voorschrijven van antibiotica wanneer de klachten langduriger of ernstiger zijn leidt niet vaker tot genezing.

Wij includeerden geen onderzoeken waarbij röntgenfoto's, bacteriële kweken of ander laboratoriumonderzoek werden gebruikt om de diagnose te stellen.³²⁻³⁵ In dergelijke onderzoeken zitten waarschijnlijk meer patiënten met een bacteriële infectie en in die onderzoeken bleek het effect van antibiotica groter (met een NNT van ongeveer 7). Onze resultaten zijn realistischer voor behandeling in de huisartsenpraktijk, aangezien de patiënten die zijn opgenomen in dit onderzoek nog het meest lijken op de 'gewone' rhinosinusitispatiënt uit de dagelijkse praktijk.³⁶ Door de patiënt geen antibiotica te geven, loopt deze geen groot risico: er kwam één ernstige complicatie (een hersenabces) voor bij de 1381 patiënten met placebo maar in werkelijkheid zijn ernstige complicaties waarschijnlijk nog veel zeldzamer.^{23,37}

Uit onze resultaten blijkt dat symptomen en klinische bevindingen niet helpen om genezing te voorspellen. Purulente afscheiding uit de neus wordt vaak geassocieerd met bacteriële infectie (en dus met positief effect van antibiotica),³⁸ maar de voorspellende waarde is onvoldoende om patiënten met dit verschijnsel te behandelen met antibiotica.

Alhoewel patiënten met ernstiger symptomen niet meer baat hebben bij antibiotica dan anderen, moeten we dit voorzichtig interpreteren. Hoge koorts, periorbitale zwelling, erytheem of intense aangezichtspijn kunnen een aanwijzing zijn voor een ernstige complicatie en dan is behandeling met antibiotica geïndiceerd.^{39,40} Alle onderzoeken sluiten dit soort patiënten uit van deelname aan het onderzoek.

Onze conclusie is dat in de huisartsenpraktijk antibiotica niet zinvol zijn voor patiënten met acute rhinosinusitisklachten. Deze conclusie sluit aan bij de richtlijn in de NHG-Standaard Rhinosinusitis.⁴¹ Aan de hand van symptomen of klinische bevindingen is er geen subgroep te identificeren bij wie antibiotica wel zinvol zouden kunnen zijn. Wij achten de behandeling met antibiotica van vijftien patiënten om één additionele patiënt te genezen niet

zinnig, mede gezien de kosten, bijwerkingen en resistentieproblemen die dit kan opleveren. Ook als de rhinosinitisklachten langer dan een week duren, zijn antibiotica niet zinvol. De ernst van de symptomen is niet van belang, behalve als deze wijzen in de richting van een ernstige complicatie. De resultaten van ons onderzoek gelden voor volwassenen en niet voor kinderen⁴² of voor patiënten met verminderde weerstand. *Watchful waiting* en symptomatische behandeling zijn aangewezen voor vrijwel alle patiënten met rhinosinitisklachten.¹⁴

Literatuur

- Cherry DK, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2005 summary. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2007.
- Gill JM, Fleischut P, Haas S, Pellini B, Crawford A, Nash DB. Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: a national ambulatory network study. *Fam Med* 2006;38:349-54.
- Varonen H, Rautakorpi UM, Huikko S, Honkanen PO, Klaukka T, Laipala P, et al. Management of acute maxillary sinusitis in Finnish primary care. Results from the nationwide MIKSTRA study. *Scand J Prim Health Care* 2004;22:122-27.
- Ashworth M, Charlton J, Ballard K, Latinovic R, Gulliford M. Variations in antibiotic prescribing and consultation rates for acute respiratory infection in UK general practices 1995-2000. *Br J Gen Pract* 2005;55:603-08.
- Kuyvenhoven M, Van Essen G, Schellevis F, Verheij T. Management of upper respiratory tract infections in Dutch general practice; antibiotic prescribing rates and incidences in 1987 and 2001. *Fam Pract* 2006;23:175-79.
- Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann Intern Med* 2001;37:690-97.
- Hickner JM. Acute sinusitis, antibiotics, and the Holy Grail. *J Fam Pract* 2005;54:152-3.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007;298:1763-71.
- Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992;257:1050-55.
- Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs – a worldwide calamity. *Ann Intern Med* 1993;118:557-61.
- Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res* 2005;36:697-705.
- Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hoffman JR, Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001;37:703-10.
- Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, et al. Clinical practice guideline: Adult sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:S1-S31.
- De Sutter AIM, Lemiengre M, Merenstein D, Young J, Van Driel ML. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults (protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3. CD006089.
- Walter SD. Choice of effect measure for epidemiological data. *J Clin Epidemiol* 2000;53:931-9.
- Sturtz S, Ligges U, Gelman A. R2WinBUGS: a Package for Running WinBUGS from R. *J Stat Softw* 2005;12:1-16.
- Normand SL. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Stat Med* 1999;18:321-59.
- Norrelund N. Behandling af sinusitis i almenpraksis. En kontrolleret undersøgelse over pivampicillin. *Ugeskr Laeger* 1978;140:2792-5.
- Stalman W, Van Essen GA, Van der Graaf Y, De Melker RA. 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* 1997;47:794-9.
- Kaiser L, Morabia A, Stalder H, Ricchetti A, Auckenthaler R, Terrier F, et al. Role of nasopharyngeal culture in antibiotic prescription for patients with common cold or acute sinusitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:445-51.
- De Sutter AI, De Meyere MJ, Christiaens TC, Van Driel ML, Peersman W, De Maeseneer JM. Does amoxicillin improve outcomes in patients with purulent rhinorrhea? A pragmatic randomized double-blind controlled trial in family practice. *J Fam Pract* 2002;51:317-23.
- Bucher HC, Tschudi P, Young J, Périat P, Welge-Lüsssen A, Züst H, et al. Effect of amoxicillin/clavulanate in clinically diagnosed, acute rhinosinusitis: A placebo controlled double-blind randomised trial in general practice. *Arch Intern Med* 2003;163:1793-8.
- Varonen H, Kunnamo I, Savolainen S, Mäkelä M, Revonta M, Ruotsalainen J, et al. Treatment of acute rhinosinusitis diagnosed by clinical criteria or ultrasound in primary care. A placebo-controlled randomised trial. *Scand J Prim Health Care* 2003;21:121-6.
- Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1289-95.
- Merenstein D, Whittaker C, Chadwell T, Wegner B, D'Amico F. Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints? A randomized double-blind clinical trial. *J Fam Pract* 2005;54:144-51.
- Williamson I, Rumsby K, Bengt S, Moore M, Smith PW, Cross M, et al. Antibiotics and topical nasal steroids for treatment of acute maxillary sinusitis: a double blind randomized placebo controlled trial. *JAMA* 2007;298:2487-96.
- Schering-Plough Research Institute. Efficacy and Safety of 200 mcg QD or 200 mcg BID mometasone furoate (MFNS) vs amoxicillin vs placebo as primary treatment of subjects with acute rhinosinusitis (protocol D02692). 2003.
- Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317:1309-12.
- Bross IDJ. How to use ridit analysis. *Biometrics* 1958;14:18-38.
- Kent DM, Hayward RA. Limitations of applying summary results of clinical trials to individual patients: the need for risk stratification. *JAMA* 2007;298:1209-12.
- De Ferranti SD, Ioannidis JP, Lau J, Anninger WV, Barza M. Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *BMJ* 1998;317:632-7.
- Williams Jr JW, Aguilar C, Cornell J, Chiquette ED, Makela M, Holleman DR, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 2. CD000243.
- Ip S, Fu L, Balk E, Chew P, Devine D, Lau J. Update on acute bacterial rhinosinusitis. Evidence Report/Technology Assessment No. 124. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, 2005.
- Rosenfeld RM, Singer M, Jones S. Systematic review of antimicrobial therapy in patients with acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:S32-S45.
- Ah-See K. Sinusitis (acute). *Clin Evid* 2005:646-53.
- Lau J, Zucker D, Engels EA, Balk E, Barza M, Terrin N, et al. Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Evidence Report/Technology Assessment No. 9. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, 1999.
- Lindbaek M. Acute sinusitis: guide to selection of antibacterial therapy. *Drugs* 2004;64:805-19.
- Klossek JM, Federspil P. Update on treatment guidelines for acute bacterial sinusitis. *Int J Clin Pract* 2005;59:230-38.
- Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology* 2007; Suppl 20:1-139.
- De Sutter A, Burgers JS, De Bock HG, Dagnelie CF, Labots-Vogelans SM, Oosterhuis WWV, et al. NHG-Standaard Rhinosinusitis. www.nhg.org.
- Morris P, Leach A. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 4. CD001094.