

KÜSIMUS

Kas kasutada kõigil bakteriaalse sinusiidi diagnoosiga patsientidel, kellel on vaja antibakteriaalset ravi, fenoksümetüülpenitsilliini või amoksitsilliini või amoksitsilliin-klavulaanhapet parema ravitulemuse saamiseks?

SIHTRÜHM:	parema ravitulemuse saamiseks
SEKKUMINE:	kõigil bakteriaalse sinusiidi diagnoosiga patsientidel, kellel on vaja antibakteriaalset ravi, fenoksümetüülpenitsilliini
VÕRDLUS:	amoksitsilliini või amoksitsilliin-klavulaanhapet
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Kliiniline paranemine/sümptomite taandumine; Subjektivne staatus 3. päeval; penitsilliin vs amoksitsilliin; täiskasvanud; Kliiniline paranemine/sümptomite taandumine; Subjektivne staatus 10. päeval; penitsilliin vs amoksitsilliin; täiskasvanud; Kliiniline paranemine/sümptomite taandumine; Subjektivne staatus 10. päeval; penitsilliin vs amoksitsilliin; täiskasvanud; Kliiniline paranemine (taastumine 14.- 16. päeval, telefoniga järekontroll; penitsilliin vs amoksitsilliin; täiskasvanud; Kliiniline paranemine; Keskmine [SD] kliinilise raskusastme skoor 10. päeval; penitsilliin vs amoksitsilliin; täiskasvanud; Kliiniline paranemine; Keskmine [SD] kliinilise raskusastme skoor 10. päeval; penitsilliin vs amoksitsilliin; täiskasvanud; Kliiniline paranemine; Haiguse mediaankestvus; penitsilliin vs amoksitsilliin; täiskasvanud; Kliiniline paranemine; Haiguse mediaankestvus; penitsilliin vs amoksitsilliin; täiskasvanud; Kliiniline paranemine; Haiguse keskmine kestvus; antibiootikumid (amoksitsilliin ja penitsilliin) vs platseebo; täiskasvanud; Kõrvaltoimete esinemine; penitsilliin vs amoksitsilliin; täiskasvanud; Kõrvaltoimete esinemine; penitsilliin vs amoksitsilliin; täiskasvanud; Kõrvaltoimete esinemine; penitsilliin vs amoksitsilliin; täiskasvanud; Sinusiidiga seotud kordusvisiit; amoksitsilliin vs amoksitsilliin-klavulaanhape; täiskasvanud; Tüsistuste teke; amoksitsilliin vs amoksitsilliin-klavulaanhape; täiskasvanud; Kõrvaltoimete esinemine (gastrointestinaalsed); amoksitsilliin vs amoksitsilliin-klavulaanhape; täiskasvanud; Hospitaliseerimine; amoksitsilliin vs amoksitsilliin-klavulaanhape; täiskasvanud; Kõrvaltoimete esinemine: amoksitsilliin vs amoksitsilliin-klavulaanhape vs tsefalosporiinid vs platseebo; lapsed; Toime paranemisele pärast sekkumist (14. päev) ägeda bakteriaalse rinosinusiidiga lastel; Antibiootikum vs platseebo; EPOS2020; Kõrvaltoimete esinemine ägeda bakteriaalse rinosinusiidiga lastel; Antibiootikum vs platseebo; EPOS2020;
KONTEKST:	Kas kõigil bakteriaalse sinusiidi diagnoosiga patsientidel, kellel on vaja antibakteriaalset ravi, tuleb kasutada fenoksümetüülpenitsilliini või amoksitsilliini või amoksitsilliin-klavulaanhapet parema ravitulemuse saamiseks?
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem		
Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei	Töörühm esitas kliinilise küsimuse nr 6: Kas kõigil sinusiidi diagnoosiga patsientidel, kellel on vaja antibakteriaalset ravi, tuleb kasutada penitsilliini või	

- Pigem jah
- jah
- Varieerub
- Ei oska öelda

amokitsilliini või amokitsilliin-klavulaanhapet parema ravitulemuse saamiseks?

Töörühm soovitas välja selgitada, millist antibiootikumi peaks rinosinusiidi puhul kasutama esmavalikuna arvestades rinosinusiidi tavapäraseid tekitajaid ning tekitajate resistentsusprofiili Eestis. Töörühm ei pea vajalikuks uurida muude antibiootikumide kohta, kuna nimetatute näol on tegemist teadaolevalt efektiivsete antibiootikumidega.

Tulemusnäitajad: kliiniline paranemine, palaviku taandumine, valu taandumine, ravi ebaõnnestumine, kõrvaltoimete esinemine, tüsistuste esinemine

Käesoleva juhendi koostamiseks vaadati läbi 3 ravijuhendit:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ravijuhend "Sinusitis (acute): antimicrobial prescribing guideline" (2017)*
- *Infectious Diseases Society of America (IDSA) ravijuhend "IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults" (2012).*
- *"European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps" (2020) (EPOS)*

NICE'i juhend soovitab rinosinusiidi antibakteriaalse ravi vajaduse korral 1 rea preparaadina fenoksümetüülpenitsilliini nii täiskasvanutele kui lastele. Kui patsient on halvas üldseisundis, siis soovitatakse amokitsilliin/klavulaanhapet nii lastele kui täiskasvanutele.

IDSA juhend soovitab mittekomplitseeritud rinosinusiidi antibakteriaalse ravi kuuriks amokitsilliin/klavulaanhapet (põhjendavad H. influenzae avaldumuse tõusuga).

EPOStest vaadati juurde ägeda bakteriaalse rinosinusiidiga seotud teemad. EPOS

viitas kahele RCT-le, millele viitab ka NICE juhend (1, 2).

- (1) on Norras läbi viidud RCT, mis kaasas ägeda sinusiidiga patsiendid vanuses 16-74 aastat, võrdles penitsilliin V (1320mg x3 10 päeva) vs amoksitsilliin (500mg x3 10 päeva) vs platseebo. Hinnati subjektiivset kaebuste tugevust 3. ja 10. päeval, kliiniliste skoorude tugevust 0. ja 10. päeval, seisund kompuutertomograafial 3. ja 10. päeval ning haigusseisundi kestvust.
- (2) on Norras läbiviidud RCT, mis kaasas ägeda sinusiidiga patsiendid vanuses 28-70 aastat) võrdles penitsilliin V (1320mg x3 10 päeva) vs amoksitsilliin (500mg x3 10 päeva) vs platseebo. Hinnati subjektiivset kaebuste tugevust 10. päeval, VAS skoori erinevust 0 päeval ja 10. päeval, ning haigusseisundi kestvust.

Laste puhul viitas EPOS kahele RCT-le (3, 4),

- (3) RCT, mis uuris lapsi vanuses kuni 12 aastat. Võrreldi amoksitsilliin 100mg/kg/3x päevas koos nina loputamise soolalahuga (n=41) vs platseebo koos nina loputamise soolalahuga (n=43). Hinnati paranemismäära, patsiendi rahulolu ning *total nasal symptoms score* (TNSS) (hindab ninakinnisust, aevastamist, ninasügelust ja rinorröad).
- (4) RCT, mis uuris lapsi vanuses 1 aasta - 10 aastat. Võrreldi amoksitsilliin 90mg/kg + klavulaanhape 6,4mg/kg (n=22) vs platseebo (n=28). Hinnati kliinilist paranemismäära 14. päeval ning kõrvaltoimete esinemissagedust.

Juhendid viitavad samadele randomiseeritud kontrolluuringutele, NICE'i juhendis on küsimuse kohta olemas ka GRADE tabel. NICE'i GRADE'i tabelites on olemas võrdlus penitsilliin vs amoksitsilliin, kuid penitsilliini ja amoksitsilliini võrdlust amoksitsilliin-klavulaanhappega ei esitatud.

Peale juhendites leiduva tõendusmaterjaliga tutvumist tehti tõendusmaterjali süstemaatiline otsing kliinilise küsimuse kohta. Esialgu otsiti süstemaatilisi ülevaateid, metaanalüüse ja randomiseeritud kontrollitud uuringuid (RCT), leiti üks laste antibakteriaalse ravi kõrvaltoimete kohta käiv süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs (5). Seejärel laiendati uuringut jälgimisuuringutele, leiti 1 täiskasvanute kohordis tehtud jälgimisuuring võrdluse amoksitsilliin vs amoksitsilliin-klavulaanhape (6).

	<ul style="list-style-type: none"> • (5) on süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, mis hõlmas 11 uuringut. Eesmärgiks oli hinnata antibiootikumide kõrvaltoimete esinemist. • (6) on retrospektiivne kohortuuring, mis hindas ägeda sinusiidi diagnoosiga täiskasvanutel amoksitsilliin/klavulaanhape (n=42294) vs amoksitsilliin (n=17929) efektiivsust. Hinnati sinusiidiga seotud korduvvisiitide sagedust (ravi ebaõnnestumine), kõrvaltoimetega seotud visiitide sagedust. <p>Kokkuvõttes sisestati GRADE tabelisse NICE'i juhendi tõendusmaterjal, EPOS tõendusmaterjal ning üks süstemaatiline ülevaade ja üks jälgimisuuring.</p>	
--	--	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Tühine ○ Väike ● keskmine ○ Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Kliinilist paranemist/sümptomite taandumist hinnati fenoksümetüülpenitsilliini ja amoksitsilliini vahel 3 RCT-s:</p> <p>Fenoksümetüülpenitsilliini ja amoksitsilliini võrdluses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ükski uuringutest ei leidnud kliinilises paranemises/sümptomite taandumises statistiliselt olulist erinevust 10. päeval ega 14-16. päeval. Samuti ei erinenud kliiniline raskusaste (<i>severity</i>) amoksitsilliini ja fenoksümetüülpenitsilliini vahel 10. päeval. • 1 RCT leidis, et ägeda sinusiidi mediaankestvus on 11 päeva fenoksümetüülpenitsilliini grupis ja 9 amoksitsilliini grupis. (1) • 1 RCT leidis, et mediaankestvus on 13,5 päeva fenoksümetüülpenitsilliini grupis ja 10 amoksitsilliini grupis, kuid erinevus polnud statistiliselt oluline. (2) • 1 RCT võrdles haiguse kestvust antibiootikumide (fenoksümetüülpenitsilliin ja amoksitsilliin) ja platseebo vahel: 6 vs 6,4 päeva, kuid statistiliselt olulist erinevust ei esinenud. (7) • 1 RCT ei leidnud erinevust paranemismääras, patsiendi rahulolus ning <i>total nasal symptoms score</i> (TNSS) (hindab ninakinnisust, aevastamist, ninasügelust ja rinorröad). (3) • 1 RCT leidis, et 14. päeval on antibiootikumrühmas suurem osamäär kliinilises paranemises (50% vs 14%). (4) 	

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none">○ Suur○ keskmine● Väike○ Tühine○ Varieerub○ Ei oska öelda	<p>Amoksitsilliini ja fenoksümetüülpenitsilliini võrdluses:</p> <ul style="list-style-type: none">• Amoksitsilliini ja fenoksümetüülpenitsilliini grupid ei erinenud statistiliselt oluliselt kõrvaltoimete esinemiste osas (RR 1,05, 95% CI:0,73 - 1,52).• (2) kirjeldas uuringus, et 3 osalejat (2 amoksitsilliini grupis ja 1 penitsilliini grupis) lõpetasid mõne päeva möödudes ravi gastrointestinaalsete kõrvaltoimete tõttu.• (7) ei kirjeldanud erinevusi kõrvaltoimete osas. <p>Amoksitsilliini ja amoksitsilliin-klavulaanhappe võrdluses:</p> <ul style="list-style-type: none">• Korduvvisiitides ei esinenud amoksitsilliini ja amoksitsilliin-klavulaanhappe gruppides statistilist erinevust (kohandatud OR 0,96; 95% CI: 0,88..1,04; p = 0,317). (6)• Infektsioossete tüsistuste hindamisel ei leitud kohandatud analüüsis gruppide vahel statistilist erinevust (kohandatud OR 0,78; 95% CI: 0,57..1,07; p = 0,124). kuid mitte kohandatud analüüsis leiti amoksitsilliin-klavulaanhappe grupis suurem risk <i>Clostridium difficile</i> infektsiooni tekkeks: n = 22; 0,03% vs amoksitsilliin, n = 0; 0,00%. (6)• Gastrointestinaalsete kõrvaltoimete hindamisel esines dokumenteeritud gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid amoksitsilliin-klavulaanhappe grupis 481 patsiendi visiidil (0,7%) ning amoksitsilliini grupis 84 patsiendi visiidil (0,5%). Kohandatud analüüsil leiti, et amoksitsilliinravi võrreldes amoksitsilliin-klavulaanhappe raviga saab seostada vähemate gastrointestinaalsete kõrvaltoimetega: kohandatud OR, 0,67; 95% CI: 0,53...0,86; p = 0,002). (6)• Hospitaliseerimises kõigi põhjuste tõttu ei olnud gruppide vahel statistilist erinevust: amoksitsilliini grupis 2,0% ning amoksitsilliin-klavulaanhappe grupis 2,4%: kohandatud OR, 0,92; 95% CI: 0,81..1,04; p = 0,173). (6)• Kaudse tõendusena: kõikides kõrvaltoimetes laste uuringus leiti, et amoksitsilliini-klavulaanhappe grupis oli kõikide kõrvaltoimete avaldumus 28,5% (95% CI: 8,7..53,7%, I2 = 92), amoksitsilliini grupis 25,6% (95% CI:8,4...47,6%, I2 = 94), tsefalosporiinide grupis 8,8% (95% CI:0,6..23,1%, I2 = 83) ja platseebo grupis 18,5% (95% CI:4,5..38,2%, I2 = 89). Uuringu autorid järeldasid, et amoksitsilliin-klavulaanhappe ja amoksitsilliini grupis	<p>Kitsatoimespektriga antibiootikumide kasutamisel väheneb soovimatu mõju mikrobioomile.</p>

	<p>on kõrvaltoimete avaldumus kõrgem võrreldes tsefalosporiini ja platseebogrupiga. (5)</p> <p>(3, 4) leidsid mõlemad, et antibiootikumrühmas esineb rohkem kõrvaltoimeid kui platseeborühmas.</p>	
--	--	--

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ● Väga madal ○ madal ○ keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Kliinilise paranemise osas hinnatud tõendusmaterjali tõendatuse aste oli keskmine kuni kõrge.</p> <p>Haiguse kestvuse osas hinnatud tõendusmaterjali tõendatuse aste oli keskmine.</p> <p>Kõrvaltoimete esinemise osas hinnatud tõendusmaterjali tõendatuse aste oli väga madal kuni keskmine.</p> <p>Kokkuvõttes oli tõendusmaterjali tõendatuse aste väga madal.</p>	

Väärtushinnangud

Kas see, kui võrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ oluline ebakindlus või varieeruvus ● võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ○ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub 	<p>Eraldi tõendusmaterjali otsingut patsientide väärtushinnangute ja eelistuste kohta kliinilisele küsimusele vastamisel ei tehtud.</p>	

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõttu viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust • <input type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Hinnatud tõendusmaterjal näitas, et ägeda rinosinusiidi ravitulemustes ei olnud statistiliselt olulist erinevust fenoksümetüülpenitsilliini ja amoksitsilliini saanud uuritavate vahel.</p>	

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> suur kulu <input type="radio"/> keskmine kulu <input type="radio"/> mitteamvestatav kulu ja sääst • <input type="radio"/> keskmine sääst <input type="radio"/> suur sääst <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Sellel teemal eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.</p>	

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Väga madal <input type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input checked="" type="bullet"/> kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Sellel teemal eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.</p>	
---	--	--

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input checked="" type="bullet"/> kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Sellel teemal eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.</p>	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust <input checked="" type="bullet"/> tõenäoliselt suurendab võrdsust <input type="radio"/> suurendab võrdsust <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	<p>Patsientide võrdsete võimaluste kohta eraldi uuringuid ei otsitud.</p>	

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input checked="" type="radio"/> Pigem jah <input type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	Vastuvõetavust ei olnud käsitletud uuringutes hinnatud.	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	...	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud

	OTSUS						
RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS							puuduvad
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise vastu <input type="radio"/>	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise poolt <input type="radio"/>	Tugev soovitus teha <input type="radio"/>
--	--	---	--	--

JÄRELDUSED

Soovitus

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Morten Lindbaek, Per Hjortdahl, Ulf L-H Johnsen. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxycillin in treatment of acute sinus infections in adults. *BMJ*; 1996.
2. Lindbaek M, Kaastad E, Dolvik S et al. Antibiotic treatment of patients with mucosal thickening in the paranasal sinuses, and validation of cutoff points in sinus CT. *Rhinology*; 1998.
3. Ragab A, Farahat T, Al-Hendawy G, Samaka R, Ragab S, El-Ghobashy A.. Nasal saline irrigation with or without systemic antibiotics in treatment of children with acute rhinosinusitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*; 2015.
4. Wald ER, Nash D, Eickhoff J.. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics*; 2009.
5. Axiotakis LG Jr, Szeto B, Gonzalez JN, Caruana FF, Gudis DA, Overdevest JB. Antibiotic adverse effects in pediatric acute rhinosinusitis: Systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; 2022.
6. Rovelsky SA, Remington RE, Nevers M, Pontefract B, Hersh AL, Samore M, Madaras-Kelly K. Comparative effectiveness of amoxicillin versus amoxicillin-clavulanate among adults with acute sinusitis in emergency department and urgent care settings. *J Am Coll Emerg Physicians Open*; 2021.
7. Varonen H, Kunnamo I, Savolainen S et al. Treatment of acute rhinosinusitis diagnosed by clinical criteria or ultrasound in primary care. A placebo-controlled randomised trial. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*; 2003.