

**Handläggs patienter med akut rinosinuit enligt
Läkemedelverkets riktlinjer för antibiotikabehandling på
Ringens vårdcentral?**

Martin Friberg, ST-läkare, Ringens vårdcentral

2017

martin.friberg@gmail.com

Klinisk handledare: Lars Pålsson, spec. i allmänmedicin Ringens vårdcentral

Vetenskaplig handledare: Elisabeth Bos Sparén, Distriktssköterska, Högskolelektor Med. Dr.

Ersta Sköndal Bräcke högskola

Sammanfattning

Bakgrund:

Antibiotikaresistens är ett växande problem i Sverige och i hela världen. I Sverige behandlas de flesta infektioner inom primärvården och en vanlig infektion är akut rinosinuit som utgör ca 10 % av alla akuta luftvägsinfektioner. Flertalet studier har visat att överbehandling med antibiotika är vanligt.

Syfte:

Att undersöka följsamheten till läkemedelverkets riktlinjer för antibiotikabehandling av vuxna patienter med rinosinuit på Ringens vårdcentral under år 2016.

Material och metod:

Kvantitativ retrospektiv journalstudie. Inkluderades patienter av bägge könen, >18 år som besökte Ringens vårdcentral mellan 160101–161231, och diagnosticerats med J019 (akut rinosinuit), eller J010 (akut maxillarsinuit). Genomgång av journaler och undersökning av hur de kriterier som utgör indikationen för antibiotikabehandling enligt läkemedelverkets rekommendation uppfylldes samt i förekommande fall val av antibiotika. Jämförelse av antibiotikabehandling mellan de som hade indikation för behandling och de som saknade indikation för behandling utfördes med Fischers exakta test, där $p < 0,05$ användes som signifikansnivå.

Resultat:

96 patientfall undersöktes. Av de som uppfyllde kriterierna för antibiotikabehandling fick 100 % behandling. Av de som ej uppfyllde kriterierna för antibiotikabehandling, behandlades 38%. Följsamheten till Kloka listans rekommendationer om val av antibiotikapreparat var 78%. Andelen patienter med indikation för antibiotikabehandling fick i signifikant högre grad antibiotikabehandling jämfört med andelen patienter utan indikation för antibiotikabehandling, $p < 0,0002$.

Konklusion:

Studien visar att det finns en överförskrivning av antibiotika till patienter med akut rinosinuit på Ringens vårdcentral men att den antibiotika som förskrivs till stor del följer Kloka listans rekommendation. Utrymme för förbättringsåtgärder avseende diagnostik finns.

MeSH-termer:

Akut sinuit, antibiotika, vårdprogram, primärvård

Innehåll

Bakgrund	4
Syfte.....	6
Frågeställning	6
Material och metod.....	7
Statistik.....	10
Etiska överväganden	10
Resultat.....	11
Diskussion.....	13
Styrkor och svagheter.....	13
Klinisk nytta	14
Slutsats	14
Referenser:	15

Bakgrund

Antibiotikaresistens är ett växande problem i Sverige och i hela världen (1). I Sverige behandlas de flesta infektioner inom primärvården (2) och en vanlig infektion är akut rinosinuit som utgör ca 10 % av alla akuta luftvägsinfektioner och drabbar 6-15% av befolkningen i Sverige per år (3) (4). Flera studier har visat att det vanligaste agens är virus (5), att spontläkning är vanligt, att antibiotikabehandling har liten eller ingen nytta och att överbehandling är vanligt förekommande (6) (7) (8) (9) (10).

Rinosinuit hos vuxna definieras enligt EPOS (European position paper on Rhinosinusitis and Nasal polyposis) sedan 2012, som en inflammation i näsan och bihålorna. För att uppfylla definitionen krävs antingen nästäppa eller snuva i kombination med minst ett av följande symtom:

- Ansiktssmärta eller tryck över ansiktet.
- Nedsatt eller förlorat luktsinne.

Och/eller:

- Endoskopiska tecken:
- Näspolypos
- Mukopurulent sekret
- Ödem av mellersta näsgången
- Förändringar på datortomografi inom osteomeatala komplex och/eller bihålorna (11).

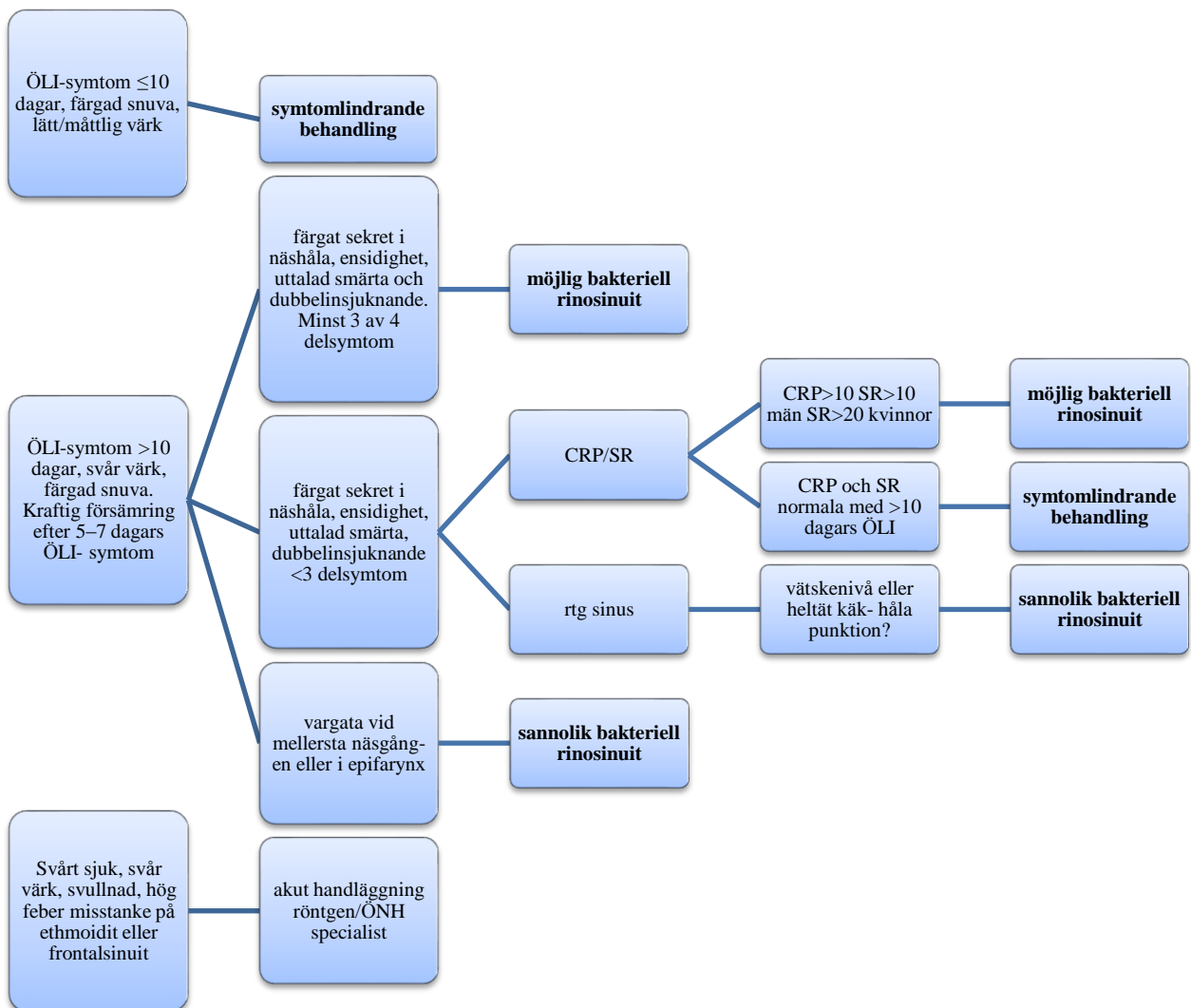
Akut Rinosinuit skiljs från kronisk genom plötslig debut och duration <12 veckor (4). Olika bakomliggande genoser finns beskrivna; anatomiska varianter med nedsatt luftning av bihålorna till följd, virus eller bakteriell kolonisation, allergier eller andra immunologiska defekter (12). De vanligaste bakteriella agens är: *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis* (4)

Läkemedelverket tog 2005 fram riktlinjer avseende diagnostik och behandling av akut rinosinuit och STRAMA (Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens) (12). Dessa riktlinjer är:

- Säkrast diagnos erhålls genom punktion/aspiration. Positiv odling återfinns i ca 60 % av de fall som har bedömts som sannolik bakteriell genes.
- Nasofarynxodling rekommenderas ej pga. lågt prediktivt värde
- Fynd av vätska i maxillar eller frontalsinus vid röntgenologisk undersökning kan ej differentiera mellan viral eller bakteriell genes.

- Frånvaro av patologiska röntgenfynd utesluter bakteriell genes.
- Kliniska undersökningsfynd och de klassiskt beskrivna symtomen; långvarig färgad snuva, huvudvärk, perkussionsömhet över sinus, smärta vid framåtböjning samt smärta i sinusområde eller tänder, kan inte säkert differentiera mellan viral och bakteriell etiologi.

Följande algoritm visar rekommendationen för diagnostik och behandling där patienter med sannolik eller möjlig rinosinuit kan erbjudas antibiotika (12).



Figur 1: Algoritm – Handläggning av rinosinuit hos vuxna och äldre barn, utifrån symtom och fynd

Rekommenderad antibiotikabehandling för patienter där kriterierna är uppfyllda enligt riktlinjer är: Fenoximetylpenicillin (pc-V), t.ex. Kåvepenin 25 mg/kg x 3 (max 1,6 x 3) i 7 dagar. Vid Penicillinallergi typ 1 ges doxycyklin 200 mg x 1 i 3 dygn, sedan 100 mg x 1 i 4 dygn. Vid typ 2 kan cephalosporiner användas. Vid terapivikt eller om patienten får ett recidiv (ny rinosinuit inom fyra veckor) ges Amoxicillin 500 mg x 3. Vid odlingsverifierad förekomst av betalaktamasproducerande patogener rekommenderas amoxicillin/klavulansyra eller ett tetracyklin (3) (12).

Även om det på senare år framkommit ökad kunskap om riskerna med överförskrivning av antibiotika (1), så kvarstår detta problem för patienter som söker för akut rinosinuit både internationellt och i Sverige. I en studie från 2012 där man undersökte hur många patienter med akut rinosinuit som behandlades med antibiotika i sex olika länder låg Sverige i mitten av den undersökningen med 87,5 % av patienter som behandlades (13). I en undersökning från 2013 där 127 vårdcentraler i Stockholm deltog förskrevs antibiotika till 66 % av de patienter som sökt och fått diagnosen rinosinuit. Undersökningen visade att Fenoximetylpenicillin som förstahandsrekommenderat antibiotika stod för 62 %, tetracykliner för 25 %, amoxicillin 8 %, amoxicillin med klavulansyra 2 %, makrolider 2 %, samt övrigt 1 % (3).

Det är idag okänt hur stor andel av patienterna på Ringens vårdcentral med akut rinosinuit som fått behandling med antibiotika och i förekommande fall med vilken typ av antibiotikapreparat som förskrivits. Detta med tanke på för att minska antibiotikaförskrivningen i primärvården för en vanligt förekommande luftvägsinfektion.

Syfte

Syftet med denna studie är att undersöka följsamheten till läkemedelverkets riktlinjer för antibiotikabehandling av vuxna patienter med rinosinuit på Ringens vårdcentral under år 2016.

Frågeställning

Av de patienter som under perioden 160101–161231 sökte på Ringens vårdcentral med diagnos J019 (akut rinosinuit) eller diagnos J010 (akut maxillarsinuit):

1. Hur många patienter?

2. Hur stor andel av de patienter som hade indikation för antibiotikabehandling behandlades med antibiotika?
3. Hur stor andel av de patienter som inte hade någon indikation för antibiotikabehandling behandlades ändå med antibiotika?
4. Fanns det någon statistisk skillnad av antibiotikaföreskrivning mellan den andelen som hade indikation för detta jämfört med den andelen som inte hade indikation?
5. Hur stor andel av de patienter som behandlades med antibiotika fick preparat i enlighet med Kloka listans rekommendationer?

Material och metod

Den här studien är en kvantitativ retrospektiv journalstudie. Ringens vårdcentral är en stor privatdriven vårdcentral i centrala Stockholm och har ca 26000 patienter listade. Under 2016 arbetade 12 specialister i allmänmedicin, 10 ST-läkare och 1 AT-läkare. De listade patienterna bor företrädesvis på Södermalm i Stockholms innerstad och de omkringliggande södra förorterna. Åldern är blandad med mycket äldre patienter men också många barnfamiljer.

Studiepopulation

Inklusionskriterier:

Kvinnor och män > 18 år som mellan 2016-01-01–2016-12-31 sökte på Ringens vårdcentral för rinosinuit och fick diagnoser enligt ICD10; akut sinuit J019 eller akut maxillarsinuit J010. De patienter som fick en ny rinosinuit <4 veckor från den första räknades som recidiv av den första och registrerades endast en gång. De patienter som fick en ny rinosinuit efter >4 veckor från den första registrerades igen som en ny infektion. Antalet inkluderade patienter halverades genom slumpmässigt urval.

Exklusionskriterier:

De patienter som remitterades vidare akut till ÖNH-klinik pga. att de var svårt sjuka, hade olidlig smärta, svullnad, hög feber och/eller misstanke på ethmoidit eller frontalsinuit. Samt även vid ofullständiga journaluppgifter eller där diagnos sattes av annan vårdgivare

Vårdcentralen använder sig av journalsystemet TakeCare (14). Genom utdataprogrammet MedRave (15) har patientjournaler med rätt diagnoser extraherats från den definierade perioden. Patienternas namn och personnummer har avidentifierats och kodats och upprättats i en lista i Excel. Kodnyckel förvarades inlåst och destruerades efter avslutat projekt.

Studieledaren har läst igenom alla journaler och extraherat de kriterier som utgör indikationen för antibiotikabehandling enligt Läkemedelverkets rekommendation samt i förekommande fall val av antibiotika.

Följande uppgifter extraherades från patienternas journaler:

Anamnestiska uppgifter:

- ÖLI-symtom >10 dagar?
- Färgad snuva?
- Värk över bihålor/tänder?
- Kraftig försämring efter 5-7 dagars ÖLI-symtom (dubbelinsjuknande)

Undersökningsfynd:

- Färgat sekret i näshåla?
- Ensidighet?
- Vargata?
- Röntgenologisk undersökning ; slätröntgen, ultraljud eller datortomografi som visat vätskenivå eller heltät käkhåla och/eller punktion som bekräftat diagnos?
- Laboratoriefynd: Crp >10 eller SR >10 för män och >20 för kvinnor.

Behandling:

- Antibiotikabehandling?
- Val av antibiotikapreparat

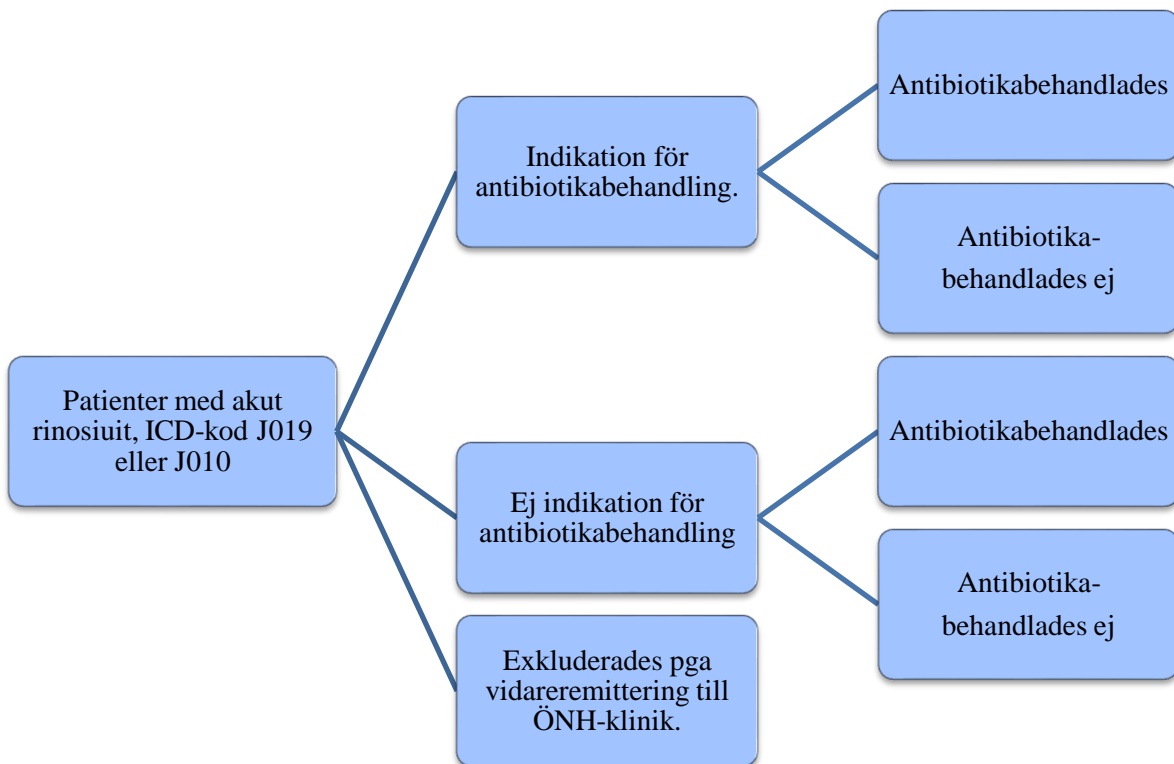
Därefter delades patienterna i 2 grupper, de som fick behandling med antibiotika och de som inte behandlades med antibiotika:

1. Indikation för antibiotikabehandling (enligt figur 1), definierat som sannolik eller möjlig rinosinuit samt vid diagnos från punktion eller där röntgenfynd visat vätskenivå eller heltät käkhåla

- Sannolik rinosinuit:
Vargata vid mellersta näsgången eller epifarynx
- Möjlig rinosinuit:
Purulent sekret påvisat i näshålan, uttalad smärta i tänder eller ansikte, ensidighet och dubbelinsjuknande (minst tre av fyra fynd) alternativt uttalad smärta i tänder eller ansikte och förhöjd CRP (>10) eller SR (>10 för män, >20 för kvinnor).

2. Ej indikation för antibiotikabehandling, definierat som de patienter som ej uppfyllt kriterierna.

Flödesschema över studieprocessen beskrivs i figur 2.



Figur 2. Flödesschema över studieprocessen.

Slutligen har gruppen med patienter som behandlades med antibiotika delats upp i tre grupper efter behandlande läkarens följsamhet till Kloka listans rekommendationer;

- Grupp 1: patienter fick förstahandsalternativ pc-V

- Grupp 2: patienter med allergi eller annan överkänslighet fick Doxyferm eller Cephalosporin vid registrerad eller i journalen angiven allergi. Alt. Amoxicillin vid terapissvikt/recidiv (ny infektion inom 4 veckor) eller amoxicillin/klavulansyra alt. Tetracyklin efter odling.
- Grupp 3: ingen följsamhet till kloka listan kunde påvisas. De patientfall där det i journalen ej har motiverats val av annat preparat än pc-V eller där det inte förekom varning för penicillin-allergi i journalen eller att en odling tagits hamnade i denna grupp.

Statistik

Databas skapades i Excel. Statistikprogrammet PAST (16) användes för statistiska beräkningar. Data är icke-parade och uppdelade enligt nominalskala. Fishers exakta test användes för analys av eventuell statistisk skillnad av antibiotikaföreskrivning mellan den andel som hade indikation för antibiotikabehandling och den andel som inte hade det, ($p < 0,05$) användes som signifikansnivå (17). Poweranalys gjordes i statistikprogrammet G*Power3 (18). Resultat presenteras i tabellform.

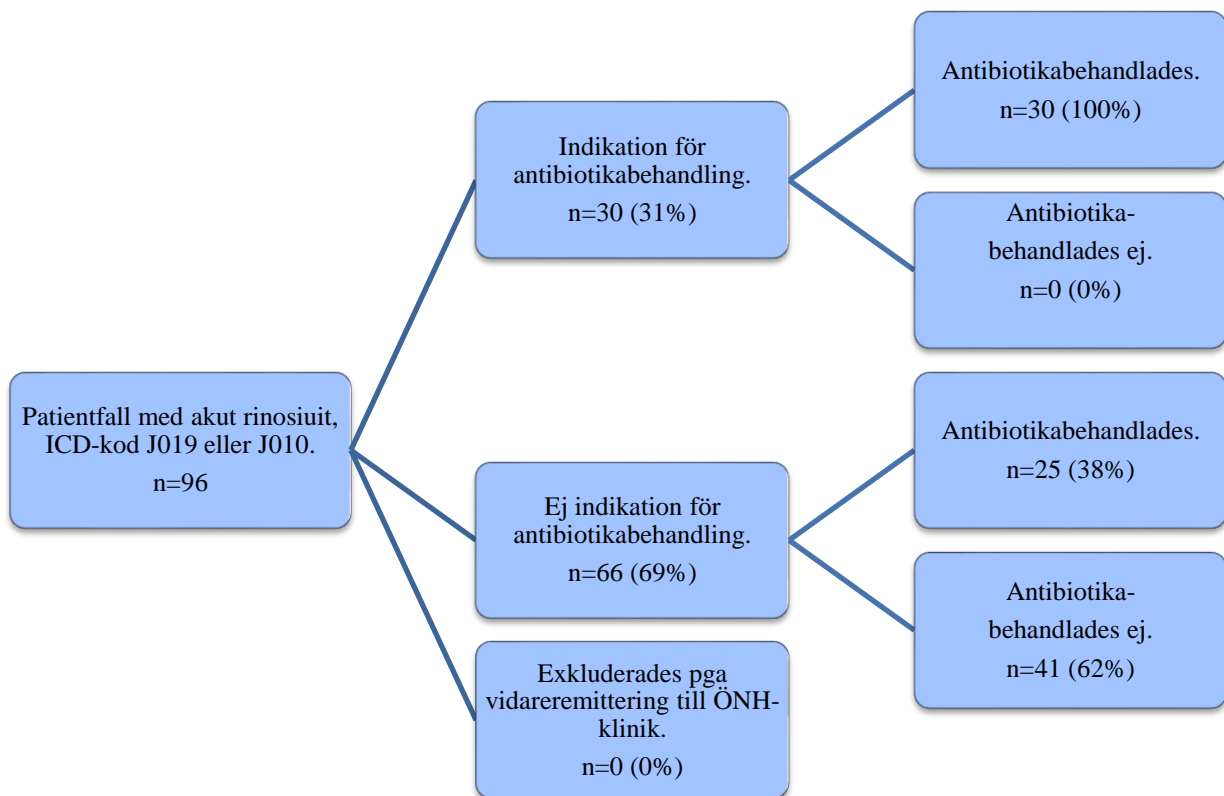
Etiska överväganden

Det fanns en risk för att studiedeltagarna utsattes för integritetsintrång då studieledaren läste igenom journalerna och i de flesta fall ej var behandlande läkare. Det fanns även en risk för integritetsintrång mot läkarkollegor på vårdcentralen då deras journaler lästes igenom (Bilaga 1). Verksamhetschefen gav mig i uppdrag att utföra mitt VESTA-arbete. Läkarkollegorna på vårdcentralen informerades muntligt om att studien genomfördes. I väntrummet på fanns ett anslag om att granskningar av journaler görs i kvalitets och förbättringssyfte för patienterna (Bilaga 2). Bland annat skriftligt samtycke från patienter som önskar delta i denna undersökning enligt Helsingfors-deklarationens etiska principer (19).

Ingenting i journalen extraherades som inte hade med studiesyftet att göra. Patienternas namn och personnummer avidentifierades och kodades och fördes in i ett Excel-dokument. En kodnyckel för identifiering förvarades inlåst och destruerades efter avslutat projekt. Eventuella risker med studien kan uppvägas av nyttan med studien och leda till ett bättre omhändertagande av sinuitpatienter på vårdcentralen och förhoppningsvis mindre föreskrivning av antibiotika.

Resultat

Totalt antal registrerade diagnoser, J019 (akut rinosinuit) eller J010 (akut maxillarsinuit), i studien var 251 varav 24 patienter fick diagnosen mer än en gång. Antalet minskades genom slumpmässigt urval till totalt 123 patienter. Av dessa exkluderades 27 patienter. Sju pga att första vårdkontakten togs genom annan vårdgivare, 6 stycken pga annan samtida infektion, 6 pga för lite information i journalen för att kunna göra en fullständig utvärdering av behandlingsindikation, 4 pga att diagnosen inte stämmer med journalinnehållet och 4 pga att de fått recidiv inom en 4-veckors period. Sammanlagt har efter exklusion 96 patientfall studerats. Medianåldern var 46 år (18-72 år). 70 patienter (73 %) var kvinnor och 26 patienter (27 %) var män. Antal och andel som hade indikation respektive inte hade indikation för antibiotikabehandling samt antal och andel som antibiotikabehandlades redovisas i figur 3.



Figur 3. Antal (n) och andel (%) med diagnoserna J019 (akut rinosinuit) eller J010 (akut maxillarsinuit) som på Ringens vårdcentral under perioden 160101–161231 hade indikation respektive inte hade indikation för antibiotikabehandling samt antal och andel som antibiotikabehandlades.

Trettio patientfall uppfyllde kriterierna för antibiotikabehandling enligt STRAMAS (läkemedelverkets) riktlinjer för antibiotikabehandling av vuxna patienter med rinosinuit och av dem fick alla antibiotikabehandling. Utfall av uppfyllda behandlingskriterier redovisas i tabell 1.

Tabell 1. Utfall av uppfyllda kriterier enligt Läkemedelverkets riktlinjer för indikation antibiotikabehandling av rinosinuit.

Behandlingskriterier	Antal
Minst 3 av 4 delsymtom	19
< 3 delsymtom med förhöjd crp/SR	6
< 3 delsymtom med positivt röntgenfynd	2
Vargata	3

Andelen patienter med indikation för antibiotikabehandling fick i signifikant högre grad antibiotikabehandling jämfört med andelen patienter utan indikation för antibiotikabehandling, $p < 0,0002$

Av de 55 patientfall som antibiotikabehandlades fick 43 (78%) patienter behandling med antibiotika i enlighet med Kloka Listan.

Tabell 2. Följsamheten till Kloka listans rekommendationer av antibiotikabehandling. N=55.

Följsamhet till Kloka Listans val av antibiotika	Antal
1. Följsamhet till Kloka listan: förstahandsalternativ Pc-V.	37
2. Följsamhet till Kloka listan: andrahandsalternativ.	6
3. Ej följsamhet till kloka listan.	12
Totalt	55

De antibiotikapreparat som förskrevs var i 37 fall Fenoximetylpenicillin (pc-V), i 15 fall Doxycyklin och i 3 fall Amoxicillin.

Diskussion

Studien visar att av de 30 patientfall där kriterierna för antibiotikabehandling uppfylldes så behandlades 30 (100 %) med antibiotika. Av de 66 patientfall där kriterierna för antibiotikabehandling ej uppfylldes så behandlades ändå 25 (38 %) patienter med antibiotika. Patienterna som uppfyllde kriterierna fick behandling i en statistiskt signifikant högre grad än de som ej uppfyllde kriterierna. Givet andelarna 100 % behandling i ena gruppen och 38% behandling i den andra hade det räckt med ett studiematerial på 24 patienter för att uppnå 80% power med $\alpha = 0,05$.

När bakteriell rinosinuit har bedömts som troligt diagnos har således samtliga patienter fått antibiotikabehandling på Ringens vårdcentral. Detta resultat har även tidigare studier påvisats i Europa (13) och i Sverige (3) (Stockholms läns läkemedelskommitté), som visat att patienter i en mycket hög grad fått antibiotikabehandling vid rinosinuitdiagnoser. Således på Ringens vårdcentral förskrivs antibiotika i onödan i de fall då virus är en troligare genes. Av de 55 patientfall som antibiotikabehandlades så var följsamheten till Kloka listans rekommendationer om val av antibiotikapreparat 78 % och andelen förskrivning av förstahands rekommenderat pc-V var 67 %, vilket är något högre än tidigare jämförd studie från 2013 där 127 vårdcentraler i Stockholm jämfördes och där motsvarande andel var 62 % (3).

Det finns många tänkbara orsaker till felaktig antibiotikaförskrivning till patienter med rinosinuit. En möjlig orsak att det kan finnas ett starkare önskemål från patienter om att få antibiotikabehandling vid denna diagnos, jämfört med vid andra vanliga luftvägsinfektioner. Man har traditionellt fått behandling tidigare med antibiotika vid denna diagnos. En annan orsak är att de diagnostiska kriterierna är mer omfattande och vagt beskrivna än vid andra vanliga luftvägsinfektioner, vilket skulle kunna försvåra korrekt diagnos och behandling. En annan orsak skulle kunna vara att många patienter söker på akuta tider som ofta präglas av tidsbrist vilket skulle kunna orsaka undermålig undersökning, bristande anamnestagande samt undvikande av provtagning vilket försvårar korrekt diagnosättning.

Styrkor och svagheter

En styrka med studien är att datainsamlingen och journalgenomgången endast gjorts av

studieledaren vilket borde leda till att bedömningen genomgripande gjorts på samma sätt. En annan styrka är att två diagnoser tagits med vilket ökat möjligheten att alla relevanta patienter kommit med.

Svagheter med studien är att många patienter av olika skäl exkluderades. Exempelvis pg a att det funnits för knapphändig information om patienten i journalen för att kunna dra någon slutsats om ifall diagnos och behandling varit korrekt. Detta kan bero på att många patienter med sinuitbesvär söker på jourtid (ex kvällar, helger) eller som akuta korta besök under ordinarie arbetstid och att journalföringen då minimerats. En annan svaghet är att de diagnostiska kriterierna i sin beskrivelse kan tolkas subjektivt av behandlande läkare. Till exempel kriterierna ”uttalad smärta” eller ”kraftig försämring” kan medföra tolkningssvårigheter när patienten uttryckt sig på ett annat sätt, eller det skrivs otydligt i journalen. Liknande tolkningssvårigheter uppkommer av att det bland kriterierna finns tidsduration av symtom uttryckt i dagar (>10 dagar) men där det ibland i journalen beskrivs i veckor (1-2 veckor). Detta skulle kunna medföra att bedömningen om diagnoskriterier blivit uppfyllda eller inte försvåras. Risken för detta borde dock minskas av att det endast är studieledaren som gått igenom journalerna och på ett likartat sätt.

Klinisk nytta

Som förbättringsarbete har jag tänkt utforma ett förenklat vårdprogram för att underlätta diagnossättningen och på så sätt främja korrekt behandling. Det hade varit intressant med en liknande studie på Ringens vårdcentral om ett par år för att se ifall följsamheten till gällande riktlinjer har förbättras.

Slutsats

Studien visar att akut rinosinuit är en vanligt förekommande sökorsak på Ringens vårdcentral, Den visar även att det förekommer en överförskrivning av antibiotika då virus antas vara en mer trolig genes. Andelen patienter med indikation för antibiotikabehandling fick i signifikant högre grad antibiotikabehandling jämfört med andelen patienter utan indikation för antibiotikabehandling. I de fall då Läkemedelverkets kriterier för bakteriell infektion är

uppfylla väljs antibiotikapreparat i hög grad i enlighet med Kloka Listans rekommendationer. Det finns ett behov att på vårdcentralen diskutera förbättringsåtgärder såsom ett förenklat diagnosverktyg för att i framtiden ytterligare minska antibiotikaresistensen inom primärvården.

Referenser:

1. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*. 2005 Feb 18;365(9459):579–87.
2. Lagerström BG Folke. Akuta svåra infektioner – initial behandling | Läkemedelsboken [Internet]. [cited 2017 Apr 3]. Available from: https://lakemedelsboken.se/kapitel/akutmedicin/akuta_svara_infektioner-initial_behandling.html
3. Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för infektionssjukdomar. Rinosinuit: undvik antibiotika de första tio dagarna vid förkylning med purulent snuva och måttlig smärta över bihålorna [Internet]. 2015. Available from: <http://www.janusinfo.se/Behandling/Expertradsutlatanden/Infektionssjukdomar/Undvik-antibiotika-vid-akut-rinosinuit1/>
4. Uddman R, ÖNH kliniken/Skånes Universitetssjukhus, Åke Davidsson Å, Tema sinne. M.V. Örebro Universitet/Universitetssjukhuset Örebro. Rinosinuit [Internet]. 2017. Available from: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=242>
5. Holmström M, ÖNH-kliniken Akademiska sjukhuset, Uppsala. Internationella behandlingsriktlinjer för rinosinuit ger bra vägledning. *Läkartidningen*. 2008 Oct 30;105(45):3202–6.
6. Ahovuo-Saloranta A, Rautakorpi U-M, Borisenko OV, Liira H, Williams JW, Mäkelä M. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 11;(2):CD000243.
7. Sng WJ, Wang D-Y. Efficacy and side effects of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis: a systematic review. *Rhinology*. 2015 Mar;53(1):3–9.
8. Fokkens WJ, Hoffmans R, Thomas M. Avoid prescribing antibiotics in acute rhinosinusitis. *BMJ*. 2014 Oct 17;349:g5703.
9. Kaper NM, Breukel L, Venekamp RP, Grolman W, van der Heijden GJMG. Absence of evidence for enhanced benefit of antibiotic therapy on recurrent acute rhinosinusitis episodes: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2013 Nov;149(5):664–7.
10. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Young J, De Sutter AIM. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD006089.
11. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):1–12.
12. Läkemedelsverket. Behandling av rinosinuit - / Medical Products Agency [Internet]. <https://lakemedelsverket.se>. [cited 2017 Apr 3]. Available from: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Rinosinuit/>
13. Jørgensen LC, Christensen SF, Currea GC, Llor C, Bjerrum L. Antibiotic

prescribing in patients with acute rhinosinusitis is not in agreement with European recommendations. Scand J Prim Health Care. 2013 Jun 1;31(2):101–5.

14. Profdoccare.se. The Stockholm case | TakeCare [Internet]. [cited 2017 Apr 23]. Available from: <http://profdoccare.se/the-stockholm-case/>

15. Medrave Software AB. Medrave Software AB Leverantör av rapportverktyg för primärvården sedan 1996. [Internet]. Available from: <http://www.medrave.se/default.aspx>

16. Øyvind Hammer, Natural History Museum, University of Oslo. PAST [Internet]. 2013. Available from: <http://folk.uio.no/ohammer/past/>

17. Szulkin.R. SDS – Scandinavian Development Services. Översikt: Grundläggande biostatistik för ST-projekt. PowerPoint presented at; 2017 Feb 16.

18. G*Power3.
Available from: <http://psycho.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower/>

19. Världsläkarförbundet. Helsingforsdeklarationen - Läkarförbundet [Internet]. 2014 [cited 2017 Apr 15]. Available from: <https://www.slf.se/Lon--arbetsliv/Etikochansvar/Etik/WMA-dokument/Helsingforsdeklarationen/>