

Hoelang antibiotica toedienen bij kinderen van 6 tot 23 maanden met acute otitis media?

Referentie

Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media in young children. *N Engl J Med* 2016;375:2446-56. DOI: 10.1056/NEJMoa1606043

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid, de tolerantie en de veiligheid van amoxicilline + clavulaanzuur gedurende een kortere periode van 5 versus een langere periode van 10 dagen bij kinderen van 6 tot 23 maanden met acute otitis media?

Achtergrond

Los van de discussie over de gevalideerde indicaties om een antibioticum voor te schrijven bij kinderen met acute otitis media (1,2), stelt zich de vraag naar de optimale behandelingsduur rekening houdend met de werkzaamheid, de tolerantie en de ongewenste effecten (onder andere het optreden van resistente kiemen). De richtlijn van BAPCOC (2001) raadde aan om de antibioticumbehandeling te beperken tot 5 dagen, behalve bij kinderen met een klinisch ongunstige evolutie (3). Deze aanbeveling was gebaseerd op verschillende elementen. De resultaten van studies wezen op een snelle bacteriële eradicaatie (minder dan 4 dagen) en op de effectiviteit van een kuur van 5 dagen (4,5). Daarnaast was er een hoger risico vastgesteld van resistentie (dragerschap van resistente pneumokokken) bij behandeling met bèta-lactamantibiotica gedurende meer dan 5 dagen (6). Ook de beschikbare verpakkingen van antibiotica voor kinderen speelden een rol bij deze aanbeveling. Op basis van voorgaande elementen en de resultaten van een nieuwe meta-analyse van de Cochrane Collaboration (7) beveelt de BAPCOC-gids voor anti-infectieuze behandeling (editie 2012) een behandeling aan van 5 tot 7 dagen, indien er weliswaar een antibioticum nodig is (8). Deze nieuwe meta-analyse (7), die ook in Minerva kort besproken is (9), was de basis voor de jury van de consensusconferentie van het RIZIV over het rationeel gebruik van antibiotica bij kinderen in de ambulante praktijk (10) om te besluiten dat het nuttiger is om minstens 7 dagen te behandelen om herhal binnen de maand te voorkomen, behalve bij immuungecompromitteerde kinderen bij wie een langere behandeling nodig is (GRADE A-B, gering niveau van aanbeveling). Brengt de hier besproken studie van een onderzoeksgroep aan de universiteit van Pittsburgh nieuwe elementen aan voor kinderen van 6 tot 23 maanden?

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 520 kinderen tussen 6 en 23 maanden met acute otitis media; diagnose op basis van 3 criteria: ontstaan van symptomen in de voorbije 48 uur met een **AOM-SOS-score** van minstens 3, middenooreffusie en bomberend trommelvlies of erytheem van het trommelvlies; gevaccineerd met minstens 2 doses van het geconjugeerde pneumokokkenvaccin; rekrutering in 3 ziekenhuizen of pediatrie centra in de V.S.
- exclusiecriteria: trommelvliesperforatie, andere aandoening, allergie voor amoxicilline, meer dan 1 antibioticumdosering in de voorbije 96 uur.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, **non-inferioriteitsstudie**, met vergelijking van antibiotica gedurende 5 dagen versus een andere behandelingsduur

- stratificatie bij aanvang in functie van de leeftijd (6 tot 11 maanden, 12 tot 17 maanden, 18 tot 23 maanden) en in functie van het contact met minstens 3 andere kinderen gedurende minstens 10 uur per week (ja of neen)
- interventie: amoxicilline + clavulaanzuur (90 mg amoxicilline + 6,4 mg clavulaanzuur per kg lichaamsgewicht en per dag) gedurende 5 dagen (+ 5 dagen placebo) versus 10 dagen; het aantal toedieningen per dag is niet vermeld; paracetamol was toegelaten bij kinderen met hoofdpijn of koorts
- telefonische opvolging op dag 4, 5 of 6; controlebezoek op het einde van de behandeling (dag 12,13 of 14); verdere opvolging om de 6 weken tot het einde van het respiratoire infectie seizoen (oktober tot mei); 1 bezoek op het einde van de studie (september); gemiddelde opvolgingsduur van ongeveer 4 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage kinderen met klinisch falen na behandeling van de indexepisode (evaluatie op dag 12, 13, of 14)
- definitie van klinisch falen: verergering van symptomen of otoscopische tekenen van infectie (vooral bomberend trommelvlies), geen of bijna geen verlichting van symptomen en tekenen van acute otitis media op het einde van de behandeling
- **drempel voor non-inferioriteit:** vastgelegd op 10 % (rekening houdend met 15% klinisch falen bij een behandeling van 10 dagen)
- secundaire uitkomstmaten: ernst van de symptomen (AOM-SOS-score) van dag 6 tot dag 14 van de indexepisode; aantal recidieven van acute otitis media; resultaten van de behandeling van herhal van acute otitis media (nieuwe episode van acute otitis media na dag 16 van de indexperiode); aantal dagen antibioticumbehandeling tijdens het respiratoire infectie seizoen; nasopharyngeale kolonisatie; gebruik van andere gezondheidszorgdiensten; werkverzuim door ziekte van het kind of specifieke opvang voor het zieke kind; tevredenheid van de ouders
- intention-to-treat-analyse en per protocolanalyse.

Resultaten

- evaluatie op het einde van de behandeling bij 93% van de kinderen met 10 dagen behandeling en bij 89% met 5 dagen behandeling
- therapietrouw (inname van minstens 80% van alle doses): 89%
- vroegtijdige beëindiging van de studie omdat het streefdoel bereikt was
- primaire uitkomstmaat (klinisch falen): 34% bij behandeling van 5 dagen versus 16% bij behandeling van 10 dagen met een verschil van 17% (95% BI van 9 tot 25 en NNT van 6); de vooropgestelde drempel voor non-inferioriteit van 5 dagen behandeling is niet bereikt: de bovenste grens van het 95% BI is 25% versus de vooropgestelde grens van 10%
- secundaire uitkomstmaten:
 - in de groep met 10 dagen antibiotica: geen statistisch significante gemiddelde lagere symptoomscore (AOM-SOS) van dag 6 tot dag 14 ($p=0,07$), maar wel van dag 12 tot dag 14 ($p=0,001$)
 - aantal kinderen met een vermindering in symptoomscore (AOM-SOS) van minstens 50% vanaf het begin tot het einde van de behandeling was lager bij de kinderen die 5 dagen behandeld werden (80%) dan bij de kinderen die 10 dagen behandeld werden (91% met $p=0,003$ voor het verschil, met een NNT van 9)
 - geen verschil voor: aantal kinderen met herhal, ongewenste effecten, nasopharyngeale kolonisatie met kiemen die resistent zijn tegen penicilline
 - gemiddeld aantal dagen met antibiotica tijdens het respiratoire infectie seizoen (243 dagen): 21 (± 13) bij de kinderen met 10 dagen behandeling en 15 (± 12) bij de kinderen met 5 dagen behandeling
- bij de totale studiepoulatie: meer klinisch falen bij de kinderen die minstens 10 uur per week contact hadden met minstens 3 andere kinderen en bij de kinderen met een infectie in beide oren

- de auteurs vermelden dat de resultaten van de per protocolanalyse gelijklopend waren met de resultaten van de intention-to-treat-analyse.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij kinderen van 6 tot 23 maanden oud met acute otitis media een kortere antibioticumkuur tot minder gunstige resultaten leidt dan een behandeling met standaardduur; bovendien is het aantal ongewenste effecten of het aantal gevallen van bacteriële resistentie niet lager bij een kortere behandeling.

Financiering van de studie

National Institute of Allergy and Infectious Diseases; University Pittsburgh; National Center for Research Resources; geen commerciële financiering.

Belangenconflicten van de auteurs

2 van de 19 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen voor consultancy van een firma die vaccins ontwikkelt (Genocea Biosciences); 1 van hen heeft lopende octrooiaanvragen in verband met de ontwikkeling van amoxicilline + clavulaanzuur aan een verminderde concentratie clavulaanzuur; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is correct opgezet. Het protocol is volgens de website van Clinicaltrials.gov slechts 5 maal veranderd. Dezelfde auteursgroep publiceerde in 2011 een RCT (11) waarop Minerva ook commentaar gaf (12) waaraan 73 wijzigingen zijn aangebracht. Bij de randomisatie stratificeerden de auteurs de deelnemers op een relevante manier, namelijk in functie van de leeftijd van de kinderen en van het aantal contacten met andere kinderen. De randomisatie gebeurde correct, op toevallige wijze en in blokken van 4. De placebobehandeling leek in alle opzichten op de actieve behandeling.

De vragenlijst om de symptomen van acute otitis media te evalueren (Acute Otitis Media Severity of Symptoms – AOM-SOS) is ontwikkeld en gevalideerd door dezelfde onderzoeksgroep van de universiteit van Pittsburgh, maar de auteurs vermelden niet of de vragenlijst ook extern gevalideerd is. De hoofdauteur heeft een octrooiaanvraag lopende voor de associatie van amoxicilline en clavulaanzuur (de actieve medicatie in de hier besproken studie) in een verhouding van amoxicilline versus clavulaanzuur (in mg/ml) van 14/1, terwijl de preparaten die in België beschikbaar zijn een verhouding hebben van 4/1.

Interpretatie van de resultaten

Alleen kinderen met minstens 2 doses van het geconjugerd pneumokokkenvaccin konden deelnemen aan de studie. We weten dat dit vaccin het spectrum van de kiemen verantwoordelijk voor een acute otitis media kan wijzigen (13). Het pneumokokkenvaccin vermindert immers de frequentie van pneumokokken, maar verhoogt deze van *H. influenzae*. Dat kan de werkzaamheid van amoxicilline + clavulaanzuur beïnvloeden, een associatie die niet effectiever is dan amoxicilline bij pneumokokken (zelfs bij intermediaire resistentie), maar wel effectiever bij *H. influenzae* resistent aan penicilline. De verandering in bacteriologische etiologie kan ook belangrijk zijn als we rekening houden met het feit dat een spontane bacteriële eradicatie bij acute otitis media veel groter is bij aanwezigheid van *H. influenzae* dan bij aanwezigheid van een pneumokok (14).

De auteurs vermelden ook dat in hun studies meer klinisch falen voorkomt in de groep met een korte antibioticumkuur dan in vroegere studies.

Er is geen verschil vastgesteld in ongewenste effecten tussen een korte en een langere antibioticumkuur. Bij de interpretatie van deze vaststelling moeten we echter rekening houden met het feit dat 30% van de kinderen met 10 dagen antibioticum en 29% van de kinderen met 5 dagen antibioticum, last hadden van diarree en respectievelijk 33 en 34% van luierslag waarvoor een lokaal antimycoticum toegediend moest worden. 47% van de kinderen met 10 dagen antibioticum en

44% van de kinderen met 5 dagen antibioticum ontwikkelden tijdens de indexepisode nasopharyngeale kolonisatie met kiemen die resistent zijn tegen penicilline. We willen er nog op wijzen dat de dosis clavulaanzuur die in deze studie gebruikt werd voor de associatie van amoxicilline en clavulaanzuur, veel lager is dan de beschikbare dosis clavulaanzuur in België, en dat kan de frequentie van de gerapporteerde ongewenste effecten beïnvloed hebben.

Resultaten in perspectief

Hoberman et al. wilden met deze RCT niet nagaan in hoeverre antibiotica effectief zijn voor de behandeling van acute otitis media. In hun vroegere RCT (11) en ook in een Finse studie die beide in 2011 werden gepubliceerd (15) was dat wel de bedoeling. Minerva publiceerde in 2011 een korte bespreking van deze beide RCT's en besloot dat de bevindingen geen aanleiding waren om de Belgische aanbevelingen over het gebruik van antibiotica bij acute otitis media (*zie Voor de praktijk*) in vraag te stellen (12).

Hoberman et al. voerden hun vroegere RCT van 2011 (11) uit bij dezelfde populatie en met dezelfde dosis amoxicilline + clavulaanzuur als in de hier besproken studie. Toen bedroeg het klinisch falen op dag 10 tot 12 in de amoxicillinegroep 16% en in de placebogroep 51%, wat overeenkomt met een NNT van ongeveer 3.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2015 een meta-analyse van alle RCT's die het effect evalueerden van antibiotica voor de behandeling van acute otitis media bij kinderen (2). Minerva gaf in 2016 kort commentaar op deze meta-analyse (1). We besloten dat het voordeel van antibiotica in vergelijking met placebo zich beperkt tot een vermindering in duur van de oorpijn (bijvoorbeeld NNT van 7 voor pijn op dag 10 tot 12 en NNT van 20 voor pijn op dag 2 tot 3) en dat ten koste van de ongewenste effecten. Bij een voorwaardelijk uitgestelde antibioticumbehandeling bleken antibiotica even effectief te zijn, maar deden zich minder ongewenste effecten voor dan bij een onmiddellijke antibioticumbehandeling. Mogelijk hadden kinderen jonger dan 2 jaar (dezelfde populatie als in de hier besproken studie) met een bilaterale acute otitis media (in de hier besproken studie gedefinieerd als kinderen met risico van klinisch falen) en kinderen met een acute otitis media met otorree meer baat bij een antibioticumbehandeling.

Over de duur van de antibioticumbehandeling publiceerde de Cochrane Collaboration een meta-analyse in 2010 (7) en deze kwam eveneens kort aan bod in Minerva (9). We besloten dat deze meta-analyse geen harde argumenten aanbrengt voor de optimale duur van een antibioticumbehandeling omdat er bij de vergelijking van een korte en een langere behandelingsduur verschillende antibiotica geëvalueerd werden. Bij de korte behandelingen (dikwijls 3 dagen) gebruikte men meestal azithromycine en bij de lange behandelingen (10 dagen) amoxicilline + clavulaanzuur. Slechts 1 studie vergeleek een verschillende behandelingsduur (3 dagen versus 10 dagen) met hetzelfde antibioticum (amoxicilline), zonder enig statistisch significant verschil vast te stellen (16). Talrijke studies onderzochten ceftriaxon (intramusculaire toediening), cefaclor (op zich minder actief tegen pneumokokken dan amoxicilline), of een ander cefalosporine gedurende 5 dagen.

De hier besproken RCT van Hoberman et al. laat geen opmerkelijk voordeel zien van een kortere behandeling, maar een (zeer) beperkt voordeel voor de primaire uitkomst van klinisch falen (*definitie: zie Uitkomstmeting*) voor een langere antibioticumbehandeling.

Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont aan dat bij kinderen van 2 tot 23 maanden met acute otitis media en die al gevaccineerd waren met het geconjugeerd pneumokokkenvaccin, een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur (een veel kleinere dosis clavulaanzuur dan de gebruikte dosis in België) van 5 dagen niet inferieur is aan een behandeling van 10 dagen behandeling op het vlak van therapiefalen en symptoomscore en dat er geen verschil is in ongewenste effecten en ontwikkeling van penicillineresistente kiemen.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica (3) en de Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk van BAPCOC (8) vermelden dat antibiotica over het algemeen niet onmiddellijk aangewezen zijn bij acute otitis media, behalve in sommige omstandigheden zoals bij kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar met een erg verslechterde algemene toestand. De voorkeur gaat naar amoxicilline aan een dosis van 75-100 mg per kg lichaamsgewicht in 3 tot 4 giften gedurende 5 tot 7 dagen.

De resultaten van de hier besproken studie bevatten onvoldoende argumenten om deze aanbevelingen in vraag te stellen.

Referenties

1. Chevalier P. Risico-batenverhouding van antibiotica voor de behandeling van acute otitis media bij kinderen (update). Minerva bondig 15/04/2016.
2. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD000219.pub4
3. Chevalier P, Janssens de Varebeke S, Van Lierde S. Acute middenoorontsteking. In: Aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica. WVVH-SSMG-BAPCOC, 2001.
4. Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, et al. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics : a meta-analysis. JAMA 1998;279:1736-42. DOI: 10.1001/jama.279.21.1736
5. De Melker R. Acute otitis media: effectiviteit van een korte antibioticakuur. Minerva 1999;28(2):89-92.
6. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. JAMA 1998;279:365-70. DOI: 10.1001/jama.279.5.365
7. Kozyrskyj AL, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. Cochrane Database Syst Rev 2010, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD001095.pub2
8. Chevalier P, De Sutter A, Leconte S. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling. BAPCOC, 2012.
9. Chevalier P. Antibiotica voor acute otitis media: korter of langer dan zeven dagen? Minerva bondig 28/03/2011.
10. RIZIV. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering van 02-06-2016. Conclusies - Juryrapport - Lange tekst.
11. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. N Engl J Med 2011;364:105-15. DOI: 10.1056/NEJMoa0912254
12. Chevalier P. Amoxicilline/clavulaanzuur voor OMA bij kinderen van 6 tot 23 maanden en van 6 tot 35 maanden? Minerva 2011;10(4):45-8.
13. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. JAMA 2010;304:2161-9. DOI: 10.1001/jama.2010.1651
14. Klein JO. Otitis media. Clin Infect Dis 1994;19:823-33.
15. Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. N Engl J Med 2011;364:116-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1007174
16. Chaput de Saintonge DM, Levine DF, Savage IT, et al. Trial of three-day and ten-day courses of amoxicillin in otitis media. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;284:1078-81.