

Welke kinderen met acute sinusitis kunnen baat hebben bij een behandeling met antibiotica?

Referentie

Shaikh N, Hoberman A, Shope TR, et al. Identifying children likely to benefit from antibiotics for acute sinusitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:349-58. DOI: 10.1001/jama.2023.10854.
Erratum in: *JAMA* 2024;332:173. DOI: 10.1001/jama.2024.11869

Duiding

An De Sutter, huisarts, em. Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Beïnvloedt de kleur van de neusloop of de aanwezigheid van bacteriële pathogenen de effectiviteit van antibiotica versus placebo op vlak van ernst en duur van symptomen en ongewenste effecten bij kinderen tussen 2 en 11 jaar met een klinische diagnose van acute sinusitis?

Achtergrond

Slechts drie kleinschalige placebogecontroleerde studies onderzochten het effect van antibiotica bij kinderen met acute sinusitis (1-3). De resultaten waren niet eenduidig. In de grootste studie (n=161) vond men na 14 dagen geen verschil in verbetering van symptomen tussen antibiotica (amoxicilline of amoxicilline-clavulaanzuur) en placebo (1). In de oudste (n=93) en de meest recente (2009) (n=56) studie zag men wel meer symptoomverlichting en een snellere genezing met antibiotica (amoxicilline of amoxicilline-clavulaanzuur) (2,3). Op basis van deze laatste twee genoemde studies beveelt men in de richtlijn van de American Academy of Pediatrics uit 2013 aan om bij kinderen met acute sinusitis antibiotica voor te schrijven bij ernstige symptomen of symptomen die in ernst toenemen (4). In geval van persisterende symptomen laat men de keuze tussen antibiotica of een afwachtend beleid van 3 dagen (4). De onderzoekers van een nieuwe RCT met bijna twee keer zoveel kinderen dan de drie eerder genoemde studies samen hadden als doel om deze brede en weinig specifieke indicaties voor antibiotica te verfijnen in de hoop om het aantal antibioticavoorschriften bij kinderen te verminderen (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: kinderen tussen 2 en 11 jaar die zich aanmeldden op de eerstelijnsdienst van 6 ziekenhuizen in de VS met persisterende symptomen (neusklachten en/of hoest zonder verbetering in een periode van 11 tot 30 dagen) of verslechterende symptomen (neusklachten en hoest overdag na een initiële periode van verbetering of opnieuw optredende koorts op dag 6 tot 10) van acute sinusitis en een score van minstens 9 op de **Pediatric Rhinosinusitis Symptom Scale (PRSS)**
- exclusiecriteria: ernstige acute sinusitis (aanwezigheid van zowel gekleurde neusafscheiding als koorts $\geq 39^{\circ}\text{C}$ gedurende ≥ 3 opeenvolgende dagen), voorgeschiedenis van astma en piepende ademhaling, alleen hoesten als klacht, voorgeschiedenis van allergische rhinitis zonder acute verergering van ademhalingsklachten, primaire ciliaire dyskinesie, mucoviscidose, immunodeficiëntie, allergie voor amoxicilline en clavulaanzuur, andere gelijktijdige infecties, systemisch antibioticagebruik tijdens de voorbije 15 dagen, eerder doorgemaakte sinuschirurgie, geen telefonisch bereik, geen Engels of Spaans kunnen lezen
- uiteindelijke inclusie van 510 kinderen; 64% met een leeftijd tussen 2 en 5 jaar; 46% meisjes; 68 tot 71% had persisterende symptomen (>10 dagen); 71% had een positieve neuswisser voor *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* of *Moraxella catarrhalis*; 67% had gekleurde nasale afscheiding.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met 2 onderzoeksgroepen:

- interventiegroep (n=254): kreeg dagelijks amoxicilline-clavulaanzuur (resp. 90 mg/kg/d en 6,4 mg/kg/d) in 2 giften gedurende 10 dagen
- controlegroep (n=256): kreeg tweemaal per dag placebo gedurende 10 dagen
- stratificatie op basis van kleur neusloop (geel of groen)
- voor de follow-up werd aan de ouders gevraagd om de PRSS elke avond elektronisch in te vullen van dag 2 tot dag 11.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het verschil in gemiddelde symptoomlast (PRSS) tussen gebruik van antibiotica en placebo over een periode van 10 dagen in twee subgroepen: enerzijds de aanwezigheid van gekleurde versus heldere neusloop en anderzijds een positieve versus negatieve kweek van *H. influenzae*, *S. pneumoniae* of *M. catarrhalis* op de neuswisser bij aanvang van de studie
- secundaire uitkomstmaten:
 - therapiefalen gedefinieerd als $\geq 20\%$ toename van PRSS of < 2 punten vermindering in PRSS op dag 3 of $< 20\%$ vermindering in PRSS op dag 4 of $< 20\%$ vermindering in PRSS tijdens twee opeenvolgende metingen tussen dag 5 en 11 of $< 50\%$ vermindering in PRSS op het einde van de follow-up
 - ontstaan van acute otitis media
 - voorschrift voor een systemisch antibioticum (ander dan de toegewezen studiemedicatie)
 - ongewenste effecten: optreden van diarree (≥ 3 waterige ontlastingen voor 1 dag of 2 waterige ontlastingen gedurende 2 opeenvolgende dagen), rash, resistentie voor *S. pneumoniae* of *H. influenzae* (tijdens een follow-up bezoek na 12 tot 18 dagen)
- intention-to-treatanalyses.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat: statistisch significant minder symptoomlast in de interventiegroep versus de placebogroep; er was geen statistisch significant verschil in effectgrootte tussen een subgroep met versus zonder gekleurde neusloop bij aanvang van de studie; de effectgrootte was groter in een subgroep met een positieve kweek van pathogenen op de afgenomen neuswisser bij aanvang van de studie (zie tabel); patiënten in de interventiegroep waren gemiddeld 2 dagen vlugger symptoomvrij (≤ 3 op PRSS) dan patiënten in de controlegroep (7 dagen versus 9 dagen; $p=0,003$)

Tabel. Gemiddelde PRSS-score in de groep met amoxicilline en de groep met placebo, met verschil in gemiddelde tussen beide groepen en p-waarde voor de interactie tussen effectgrootte en positieve versus negatieve neuswisser en gekleurde versus heldere neusloop.

	Gemiddelde PRSS-score (met 95% BI)		Verschil in gemiddelde PRSS-score (met 95% BI)	p-waarde voor interactie
	amoxicilline-clavulaanzuur	placebo		
Volledige groep	9,04 (8,71-9,37) (n=246)	10,6 (10,27-10,93) (n=250)	-1,69 (-2,07 tot -1,31)	
Resultaat op basis van de aanwezigheid van pathogenen op de neuswisser bij aanvang van de studie				
Subgroep met positieve neuswisser	8,90 (8,5-9,3) (n=173)	10,89 (10,50-11,27) (n=182)	-1,95 (-2,4 tot -1,51)	0,02

Subgroep met negatieve neuswisser	9,38 (8,76-10,0) n=73	9,85 (9,20-10,51) n=65	-0,88 (-1,63 tot -0,12)	
Resultaat op basis van de kleur van de neusloop bij aanvang van de studie				
Subgroep met gekleurde neusloop	9,30 (8,89-9,71) n=166	10,66 (10,26-11,06) n=167	1,62 (-2,09 tot -1,16)	0,52
Subgroep met heldere neusloop	8,49 (7,9-9,08) n=80	10,50 (9,92-11,07) n=83	-1,7 (-2,38 tot -1,03)	

- van de secundaire uitkomstmaten:
 - minder therapiefalen met amoxicilline-clavulaanzuur versus placebo: 76/254 (30%) versus 111/256 (43%); RR 0,69 met 95% BI van 0,54 tot 0,88; p= 0,003
 - minder nood aan een voorschrift voor een ander antibioticum in de interventiegroep versus de placebogroep: 34/251 (14%) versus 66/256 (26%); RR 0,52 met 95% BI van 0,36 tot 0,76; p<0,001
 - minder acute otitis media in de interventiegroep versus de placebogroep: 0/251 versus 8/256; p=0,007
 - meer diarree in de interventie- versus de controlegroep: 11,4% versus 4,7%); RR 2,40 met 95% BI van 1,26 tot 4,59; p=0,005
 - geen verschil tussen interventie-en de controlegroep in optreden van rash (0,8% versus 0,4%) en aanwezigheid van resistente *S. pneumoniae* of *H. influenzae* (13% versus 12%).

Besluit van de auteurs

Bij kinderen met acute sinusitis had behandeling met antibiotica een minimaal effect wanneer er bij aanvang van de behandeling geen bacteriële pathogenen in de nasofarynx aanwezig waren, onafhankelijk van de kleur van de neusloop. Het testen op specifieke bacteriën bij aanvang kan een strategie zijn om het antibioticagebruik bij deze aandoening te verminderen.

Financiering van de studie

Grant van het National Institute of Allergy and Infectious Diseases

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur meldde aandelen te bezitten in en als consultant te werken voor het bedrijf Kaizen Bioscience, een tweede meldde patenten te hebben op een pediatrie orale suspensieformulering van amoxicilline-clavulaanzuurkalium en de gebruiksmethode, die in licentie zijn gegeven aan Kaizen Bioscience, een derde meldde als consultant te werken voor Merck Sharp and Dohme; twee auteurs en één ouder (mevrouw Andrasko) meldden subsidies te ontvangen van Merck, een zesde meldde subsidies te ontvangen van Merck en GlaxoSmithKline; er werden geen andere belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een correct uitgevoerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie. De auteurs voerden a priori een steekproefgrootteberekening uit. Er waren 344 kinderen per studiegroep nodig om een interactie tussen de effectiviteit van de behandeling en twee vooraf gedefinieerde variabelen (kleur van neusloop en aanwezigheid van pathogenen) aan te tonen. De auteurs hielden rekening met een klinisch relevant verschil van 1 punt op de PRSS, 11 herhaalde metingen per kind, een standaarddeviatie van 2,85 voor PRSS en een studie-uitval van 6%. Met 510 geïncludeerde patiënten had deze studie uiteindelijk te weinig power om een interactie aan te tonen. De rekrutering liep niet zoals verwacht wegens de covid19-pandemie. Desondanks blijft dit nog steeds op afstand de grootste studie die ooit bij kinderen in dit onderzoeksdomein werd uitgevoerd. Ondanks het feit dat de inclusie van 510 patiënten onder het vooropgestelde aantal lag, werd er toch een interactie tussen een

positieve cultuur bij aanvang van de studie en het effect van antibiotica vastgesteld. De onderzoekers waren dus mogelijk te conservatief bij de poweranalyse. We zien alleszins dat de studie-uitval lager was dan verwacht. De in- en exclusiecriteria zijn goed beschreven en stemmen overeen met de criteria van de richtlijn van WOREL voor het stellen van een diagnose van acute rhinosinusitis (6). De randomisatie en de blinding van ouders, artsen en studiepersoneel zijn op een correcte manier uitgevoerd.

Beoordeling van de resultaten

De populatie bestond voornamelijk uit jonge kinderen met aanslepende of verergerende bovenste luchtwegsymptomen, een groep kinderen waarbij we ons als huisarts inderdaad vaak de vraag stellen of antibiotica aangewezen zijn. Om in aanmerking te komen voor deelname aan de studie moest het kind minstens een score hebben van 9 op 40 op de PRSS. De lat voor symptoomlast werd dus eerder laag gelegd wanneer je bedenkt dat elk kind met een banale verkoudheid makkelijk een score van 9 haalt. In tegenstelling tot de huidige richtlijnen (6) kozen de onderzoekers amoxicilline-clavulaanzuur als antibioticum om de belangrijkste respiratoire pathogenen zeker in het spectrum te hebben, ook in geval van penicillinase-productie. De kinderen in de studie hadden een gemiddelde PRSS-score van 24 tot 25 op 40 bij aanvang van de studie. Bij alle kinderen zag men in de 10 dagen die daarop volgden een snelle verbetering van de symptomen, weliswaar iets sneller in de groep met actieve behandeling. Voor de volledige studiepopulatie bedroeg het verschil in gemiddelde symptoomlast over 10 dagen uiteindelijk 2 punten. Deze effectgrootte zag men alleen in de subgroep die een positieve wisser had bij aanvang van de behandeling. Volgens de auteurs gaat het hier om een klinisch relevant effect. Als argument geven ze het voorbeeld van een kind dat bijna 2 punten minder scoort op ‘ prikkelbaarheid’. Niemand zal ontkennen dat een kind dat minder lastig is een groot verschil voor een ouder kan uitmaken. Maar omdat men gebruikmaakt van een symptoomscore waarbij alle symptomen opgeteld worden weten we eigenlijk niet welk van de symptomen precies verbeterd zijn en ongetwijfeld zal dit ook verschillend zijn van kind tot kind. En het maakt klinisch wel degelijk een verschil uit over welke symptomen het gaat: een puntje minder op ‘neusloop’ en ‘hoest’ overdag is mogelijk minder belangrijk dan 2 punten minder op ‘slecht slapen’. Deze onduidelijkheid haalt het argument van de onderzoekers voor een klinisch relevant verschil onderuit. De vraag of antibiotica een klinisch relevant effect heeft bij kinderen met acute sinusitis wordt door deze studie dus niet bewezen. Voegen we hier meteen aan toe dat zowel in de interventie- als in de placebogroep geen enkel kind een ernstige complicatie ontwikkelde. Slechts 8 kinderen in de placebogroep ontwikkelden een acute otitis media. Uiteindelijk was ook 50% van de placebogroep symptoomvrij op dag 9.

De subgroepanalyses geven wel enkele interessante inzichten. Niet onverwacht zijn antibiotica enkel actief indien er bacteriën in het spel zijn. Maar de studie toont meteen ook aan dat we dit niet op klinische basis kunnen inschatten: gekleurde neusloop voorspelt geen effect van antibiotica. Wil men dus weten welke kinderen een beetje baat kunnen hebben bij antibiotica, zou men dus telkens een nasofaryngeale cultuur moeten afnemen. We kunnen ons de vraag stellen in hoeverre dit haalbaar is in de dagelijkse praktijkvoering.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In 2022 werd de Belgische richtlijn voor acute rhinosinusitis door WOREL volledig herzien (4). Bij kinderen jonger dan 9 jaar stelt men de diagnose van klinische acute rhinosinusitis (KARS) bij 2 of meer van de volgende acuut opkomende klachten: neusobstructie/-congestie en/of gekleurde neusloop en/of hoest (overdag en 's nachts) en bij meer dan 10 dagen aanhoudende klachten of na 5 dagen verergerende klachten of initieel erg ziek zijn (Good Practice Point). Het gebruik van antibiotica voor de behandeling van niet-ernstige KARS bij kinderen wordt sterk afgeraden (GRADE 1B). Bij een beperkte groep kinderen die ernstig ziek zijn of met langer dan 5 dagen koorts of opnieuw met koorts na initiële verbetering of bij kinderen met een verhoogd risico van een ernstiger beloop zijn antibiotica wel geïndiceerd.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij een grote groep kinderen met een klinische diagnose van rhinosinustis toont aan dat een behandeling met antibiotica (amoxicilline-clavulaanzuur) een beperkt effect heeft op de ernst en de evolutie van de symptomen, alleen bij kinderen waarbij op basis van een bacteriële cultuur de aanwezigheid van *H. influenzae* of *S. pneumoniae* werd aangetoond. Het effect van antibiotica werd niet beïnvloed door de kleur van de neusloop. Gezien het klinisch weinig relevante effect en omdat het praktisch niet realistisch is om bij elk kind met rhinosinuitis een nasofaryngeale cultuur af te nemen, blijft de aanbeveling gelden om bij kinderen met klinische rhinosinuitis in de eerste plaats waakzaam af te wachten zonder antibiotica.

Referenties zie website.