



# Geen nut van antibiotica voor lage luchtweginfecties bij kinderen in de huisartsenpraktijk?

### Referentie

Little P, Francis NA, Stuart B, et al. Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care in England (ARTIC PC): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;398:1417-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01431-8

### Duiding

Julie Domen, huisarts, vakgroep Huisartsgeneeskunde UAntwerpen  
Geen belangenconflict met het onderwerp.

## Klinische vraag

Vermindert amoxicilline in vergelijking met placebo de duur van matig erge symptomen bij kinderen die zich presenteren met een ongecompliceerde luchtweginfectie in de eerste lijn?

## Achtergrond

Er is een duidelijke relatie tussen antibioticagebruik in de eerste lijn en antibioticaresistentie op individueel (1,2) en maatschappelijk vlak (3). Wetende dat 80% van de antibiotica worden voorgeschreven in de eerste lijn zou een reductie van het gebruik van antibiotica in deze setting een grote impact kunnen hebben op de antibioticaresistentie (4). Minerva haalde reeds verschillende keren het beperkte nut aan van antibiotica als behandeling van luchtweginfecties bij volwassenen (5-10). Aangezien antibiotica bij minstens 40% van de kinderen met een lage luchtweginfectie wordt voorgeschreven (11) is het belangrijk om ook in deze groep het effect van antibiotica op de symptomen van een lage luchtweginfecties grondig te onderzoeken (12). Ook het belang van klinische factoren zoals abnormale longgeluiden, koorts, gekleurd sputum, gerapporteerde ademnood en druk van de patiënt bij de keuze om antibiotica voor te schrijven is nog onvoldoende onderzocht (13).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 432 kinderen tussen 6 maanden en 12 jaar (mediane leeftijd van 3,2 (IQR 1,6 tot 5,7) jaar), 54% jongens, die zich in 56 huisartsenpraktijken in Engeland aanmeldden met acute hoest, minder dan 21 dagen aanwezig, die volgens de huisarts door een infectie veroorzaakt was en gepaard ging met andere symptomen of ziektekenen die kunnen wijzen op een lage luchtweginfectie (dyspnoe, sputum, of pijn)
- exclusiecriteria: niet-infectieuze oorzaak (zoals hooikoorts of een niet-infectieuze astma opstoot) of zo goed al zeker virale oorzaak (zoals kroep) volgens de huisarts, immuungecompromitteerde patiënten, antibioticagebruik in de laatste 30 dagen; ook wanneer de huisarts vond dat een pneumonie waarschijnlijk was of oordeelde dat het kind ernstig ziek was, werd het kind uitgesloten.

### Studieopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met twee parallele groepen:

- interventiegroep (n=221): oraal amoxicilline 50 mg/kg per dag in 3 doses gedurende 7 dagen
- controlegroep (n=211): oraal placebo in 3 doses gedurende 7 dagen.

## **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: duur tot het verdwijnen van symptomen die men als matig slecht of slechter ervoer; voor deze opvolging gebruikte men gedurende 28 dagen een gevalideerd dagboek
- secundaire uitkomstmaten:
  - ernst van symptomen (hoest, sputum, verstoorde slaap, algemeen onwelzijn, koorts, en beperking van de normale activiteiten) gescoord van 0 (geen probleem) tot 6 (ergst mogelijk) gedurende de eerste 2 tot 4 dagen
  - totale symptoomduur, gedefinieerd als de tijd vanaf de start van de symptomen tot vermindering van de ernst tot een score <2
  - opnieuw consulteren met nieuwe of verergerende symptomen of complicaties
  - ongewenste effecten zoals diarree, huiduitslag of nausea
  - gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen
  - therapietrouw (aantal dosissen ingenomen)
- intention-to-treatanalyse.

## **Resultaten**

- statistisch significant geen verschil in mediane duur van symptomen die men als matig slecht of slechter ervoer tussen de groep die antibiotica kreeg (mediaan 5 (IQR 4-11) dagen) en de groep die placebo kreeg (mediaan 6 (IQR 4-15) dagen) (HR 1,13 met 95% BI van 0,90 tot 1,42), ook niet in de verschillende vooraf gespecificeerde subgroepen (patiënten met afwijkend klinisch onderzoek van de thorax, koorts, door de arts gescoord als onwel, sputum of ronchi en kortademigheid)
- statistisch significant verschil tussen beide groepen in de ernst van symptomen 2 tot 4 dagen na de consultatie (score 1,8 (SD 1,0) in de antibioticagroep versus score 2,1 (SD 1,1) in de placebogroep; gemiddeld verschil van -0,28 (95% BI van -0,51 tot -0,04) punten) wat neerkomt op minder dan één kind op drie dat symptomen als een licht probleem scoorde in plaats van een zeer licht probleem
- geen statistisch significant verschil tussen beide groepen in totale symptoomduur, in opnieuw consulteren, in ongewenste effecten en in gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen.

## **Besluit van de auteurs**

Het is onwaarschijnlijk dat amoxicilline voor ongecompliceerde lage luchtweginfecties bij kinderen klinisch doeltreffend is, noch in het algemeen, noch in de belangrijkste subgroepen waar antibiotica gewoonlijk voorgeschreven worden. Tenzij pneumonie wordt vermoed, zouden artsen voor de meeste kinderen die zich met een lage luchtweginfectie presenteren een vangnet moeten voorzien in plaats van antibiotica voor te schrijven.

## **Financiering van de studie**

National Institute for Health Research.

## **Belangenvermenging van de auteurs**

Twee auteurs vermelden financiering door overheidsorganisaties (Southampton NIHR Biomedical Research Centre, EU en het Nederlandse ZonMw) tijdens deze studie ; een van hen meldt ook financiering door farmaceutische firma's (Abbott, Becton Dickinson, bioMérieux, Janssen Pharmaceuticals) buiten de studie ; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

De onderzoekers voerden een door de computer gegenereerde blokrandomisatie uit en respecteerden **concealment of allocation**. De basiskenmerken waren gelijk verdeeld tussen beide groepen. Het effect van antibiotica kon in deze studie dus niet beïnvloed worden door gekende confounders zoals 'de duur van de klachten'. De keuze van de behandeling met amoxicilline, de dagelijkse dosis en de duur van de behandeling werden op een transparante manier gerapporteerd. Zowel patiënten als onderzoekers waren blind voor de toegewezen behandeling. Men maakte gebruik van een

gevalideerd dagboek (14) om de primaire uitkomst te evalueren. Ook de keuze van de secundaire uitkomstmaten werd uitvoerig beargumenteerd.

Rekening houdend met het risico van antibioticaresistentie oordeelden de onderzoekers dat een verschil in symptoomduur van 3 dagen in het voordeel van antibiotica klinisch relevant was. Elke vooraf gedefinieerde subgroep had voldoende power om een verbetering van 3 dagen in duur van matig erge symptomen te kunnen aantonen. Er was echter niet voldoende power om ook naar kleinere effecten te kijken in subgroepen die mogelijk meer baat hebben van antibiotica. De studie-uitval bedroeg ongeveer 25% en was gelijk verdeeld over beide groepen. De reden voor deze uitval is niet bekend. Men imputeerde ontbrekende gegevens in een intention-to-treatanalyse om voor potentiële **attrition bias** te corrigeren. Er kon echter geen verschil met de resultaten van een per protocol-analyse, die men als een sensitiviteitsanalyse gebruikte, aangetoond worden.

### **Beoordeling van de resultaten van de studie**

Deze studie toont geen klinisch relevant voordeel van het voorschrijven van antibiotica aan kinderen met een acute lage luchtweginfectie. De onderzoekers merken op dat de studiepopulatie een iets ernstigere klinische presentatie had in vergelijking met grotere observationele cohorten (15). Het kleine effect van antibiotica op de ernst van symptomen twee tot vier dagen na het consult is dus mogelijk nog een overschatting. Men vond tussen de antibiotica- en de placebogroep geen verschil in ongewenste effecten, maar de studie was niet gepowerd om dit verschil aan te tonen. Bovendien kon men voor slechts de helft van de kinderen de therapietrouw bepalen. In deze groep nam 82% minstens 11 doses antibiotica gedurende 1 tot 5 dagen.

Dezelfde onderzoeksgroep voerde enkele jaren geleden een gelijkaardige en grotere studie uit bij volwassenen (6). Naar analogie met de hier besproken studie vonden ze geen effect van amoxicilline op de duur van matig erge symptomen. In tegenstelling tot deze studie bij kinderen vonden ze evenmin een effect op de ernst van de symptomen 2 tot 4 dagen na de consultatie. Daartegenover zagen ze bij volwassenen dan weer wel een statistisch significant verschil in de proportie nieuwe of verergerende symptomen. Dit ging echter gepaard met een NNT van 30, terwijl de NNH voor ongewenste effecten (nausea, allergische rash, diarree) 21 bedroeg. De resultaten van de huidige RCT liggen in lijn met een systematische review en meta-analyse van de Cochrane Collaboration van 2014 die keek naar het effect van antibiotica bij acute bronchitis (16). Men includeerde 17 RCT's met een totaal van 3 936 patiënten met een lage luchtweginfectie zonder vermoeden van pneumonie. In slechts één studie waren ook een 100-tal kinderen van 12 jaar of jonger opgenomen (17). Ook hier kon geen verschil in symptoomduur en symptoomernst tussen wel en geen gebruik van antibiotica aangetoond worden. Ten slotte kon men in de huidige RCT, net zoals in een studie bij volwassenen (8), evenmin een verschil zien in subgroepen waarvan men dacht dat ze het meeste baat hadden met het gebruik van antibiotica.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Volgens de BAPCOC-richtlijn zijn antibiotica niet geïndiceerd bij acute bronchitis bij een vooraf gezond kind (GRADE 1B) (18). Antibiotica zijn wel geïndiceerd bij een sterk vermoeden van bacteriële pneumonie op basis van klinische symptomen (hoest met dyspnee, tachypnee, wheezing; vaak gecombineerd met koorts; soms gepaard met thoracale en abdominale pijn, braken en hoofdpijn) (GRADE 1C).

## **Besluit van Minerva**

Deze dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat het geven van amoxicilline 50 mg/kg 3 dag driemaal per dag gedurende een periode van 7 dagen bij kinderen met een ongecompliceerde lage luchtweginfectie niet leidt tot een vermindering in duur van matig erge symptomen. Evenmin was er een klinisch relevante winst in de ernst van de symptomen. De studie had onvoldoende power om een verschil in ongewenste effecten vast te stellen.

## Referenties

1. Malhotra-Kumar S, Van Heirstraeten L, Coenen S, et al. Impact of amoxicillin therapy on resistance selection in patients with community-acquired lower respiratory tract infections: a randomized, placebo-controlled study. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:3258-67. DOI: 10.1093/jac/dkw234
2. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007;369:482-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60235-9
3. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365: 579-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17907-0
4. Bruyndonckx R, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Consumption of antibiotics in the community, European Union/European Economic Area, 1997-2017. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:ii7-ii13. DOI: 10.1093/jac/dkab172
5. Adriaenssens N. Geen nut van amoxicilline voor ongecompliceerde lage luchtweginfecties bij gezonde 60-plussers. *Minerva Duiding* 28/06/2013.
6. Little P, Stuart B, Moore M, et al; GRACE consortium. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:123-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70300-6
7. Adriaenssens N. Geen nut van amoxicilline voor ongecompliceerde lage luchtweginfecties bij potentiële risicogroepen. *Minerva Duiding* 15/10/2014.
8. Moore M, Stuart B, Coenen S, et al; GRACE consortium. Amoxicillin for acute lower respiratory tract infection in primary care: subgroup analysis of potential high-risk groups. *Br J Gen Pract* 2014;64:e75-80. DOI: 10.3399/bjgp14X677121
9. Adriaenssens N. Leidt minder snel antibiotica voorschrijven voor lage luchtweginfecties tot meer hospitalisaties? *Minerva Duiding* 15/07/2018.
10. Little P, Stuart B, Smith S, et al. Antibiotic prescription strategies and adverse outcome for uncomplicated lower respiratory tract infections: prospective cough complication cohort (3C) study. *BMJ* 2017;357:j2148. DOI: 10.1136/bmj.j2148
11. Redmond NM, Turnbull S, Stuart B, et al. Impact of antibiotics for children presenting to general practice with cough on adverse outcomes: secondary analysis from a multicentre prospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2018;68:e682-93. DOI: 10.3399/bjgp18X698873
12. Little P, Francis NA, Stuart B, et al. Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care in England (ARTIC PC): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;398:1417-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01431-8
13. O'Brien K, Bellis TW, Kelson M, et al. Clinical predictors of antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care: an observational study. *Br J Gen Pract* 2015;65:e585-92. DOI: 10.3399/bjgp15X686497
14. Watson L, Little P, Moore M, et al. Validation study of a diary for use in acute lower respiratory tract infection. *Fam Pract* 2001 Oct;18(5):553-4. DOI: 10.1093/fampra/18.5.553
15. Hay AD, Redmond NM, Turnbull S, et al. Development and internal validation of a clinical rule to improve antibiotic use in children presenting to primary care with acute respiratory tract infection and cough: a prognostic cohort study. *Lancet Respir Med* 2016;4:902-10. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30223-5
16. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub4
17. Little P, Rumsby K, Kelly J, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:3029-35. DOI: 10.1001/jama.293.24.3029
18. Acute infecties van de lage luchtwegen bij kinderen. BAPCOC, Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk, 2021.