

# Antibiotica voor otitis media met effusie bij kinderen

## Referentie

Venekamp RP, Burton MJ, van Dongen TM, et al.  
Antibiotics for otitis media with effusion in children.  
Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 6. DOI:  
10.1002/14651858.CD009163.pub3

## Duiding

Ingeborg Dhooge en Ina Sintobin, Dienst Neus-,  
Keel- Oorheelkunde, Universitair Ziekenhuis  
Gent

## Klinische vraag

Wat is het effect op genezing en wat zijn de ongewenste effecten van perorale antibiotica voor unilaterale of bilaterale otitis media met effusie (OME) bij kinderen tot 18 jaar?

## Achtergrond

Vijftig tot 80% van de kinderen maken vóór hun vierde levensjaar minstens één episode door van otitis media met effusie (OME) (1-3). OME is tevens de meest frequente reden voor heelkunde (trommelvliesbuisjes, adenoïdectomie) op vroege kinderleeftijd (1,4). Bij een derde van de kinderen ziet men nochtans een spontane resolutie binnen de 3 maanden na het stellen van de diagnose (5). Ook herval komt echter frequent voor en wordt geschat op 50% binnen de 24 maanden na genezing (6). Sommige studies suggereren een bacteriële origine voor OME (7,8). Vandaar dat het effect van antibiotica voor de behandeling van OME in meerdere studies onderzocht werd.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane ENT Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, Ovid EMBASE, Ovid CAB Abstracts, EBSCO CINAHL, LILACS, KoreaMed, IndMed, PakMediNet, Web of Knowledge/Web of Science, ClinicalTrials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, ISRCTN, Google Scholar, Google, tot april 2016; BIOSIS Previews tot februari 2012
- referentielijsten van gevonden publicaties, auteurs van uitgevoerde studies
- geen restrictie op vlak van taal, publicatiejaar en publicatiestatus.

### Geselecteerde studies

- 23 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die orale antibiotica van gelijk welke soort en gedurende eender welk tijdsinterval ingenomen, vergelijken met placebo, geen behandeling of een behandeling zonder bewezen effect (antihistaminica, decongestiva, mucolytica, intranasale corticosteroiden)
- exclusie van quasi- en clustergerandomiseerde studies, alsook van studies die twee antibiotica met elkaar vergelijken.

### Bestudeerde populatie

- 3 258 kinderen van 18 jaar of jonger (gemiddelde leeftijd 4,7 jaar), 54% jongens, met unilaterale of bilaterale (73%) OME, gediagnosticeerd op basis van tympanometrie alleen of in combinatie met otoscopie, aanwezig sinds gemiddeld 10,6 weken
- exclusie van kinderen met trommelvliesbuisjes, met chronische suppuratieve otitis media (loopoor), gekende immuundeficiëntie, syndroom van Down, craniofaciale afwijkingen (zoals palatoschisis).

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: volledige resolutie van OME 2 tot 3 maanden na randomisatie op basis van tympanometrie alleen of in combinatie met otoscopie; ongewenste effecten (diarree, braken en huiduitslag)
- secundaire uitkomstmaten: volledige resolutie van OME op elk mogelijk tijdstip, gehoor, taal- en spraakontwikkeling, cognitieve ontwikkeling, levenskwaliteit, plaatsens van trommelvliesbuisjes, afwijkingen van het trommelvlies, episodes van acute otitis media (OMA).

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
  - met perorale antibiotica was er versus controle statistisch significant meer kans op volledige resolutie van OME 2 tot 3 maanden na randomisatie (RR 2,00 met 95% BI van 1,58 tot 2,53; NNT 5; N=6 studies; n=484 kinderen; I<sup>2</sup> 33%; matige kwaliteit van bewijs) en was er meer kans op ongewenste effecten (RR 2,15 met 95% BI van 1,29 tot 3,60; NNH 20; N=5 studies; n=742 kinderen; I<sup>2</sup> 0%; lage kwaliteit van bewijs)
- secundaire uitkomstmaten:
  - statistisch significant grotere kans op volledige resolutie van OME met perorale antibiotica versus controle, zowel op korte termijn (2 tot 4 weken) (RR 1,98 met 95% BI van 1,47 tot 2,67; NNT 5; N=14 studies; n=2 091 kinderen; I<sup>2</sup> 71%; lage kwaliteit van bewijs) als op langere termijn (6 maanden) (RR 1,75 met 95% BI van 1,41 tot 2,18; NNT 6; N=5 studies; n=606 kinderen; I<sup>2</sup> 71%; lage kwaliteit van bewijs)
  - versus controle was er statistisch significant een grotere kans op volledige resolutie van OME na een perorale antibioticakuur zowel van 10 tot 14 dagen (N=6 studies) als van 4 weken (N=4 studies) en 3 maanden (N=2 studies), maar niet van 6 maanden (N=2 studies)
  - statistisch significant minder risico op OMA met perorale antibiotica versus controle, zowel binnen 4 tot 8 weken (RR 0,60 met 95% BI van 0,42 tot 0,85; NNT 18; N=5 studies; n=1 086 kinderen; I<sup>2</sup> 0%; lage kwaliteit van bewijs) als binnen 6 maanden (RR 0,56 met 95% BI van 0,40 tot 0,80; NNT 5; N=2 studies; n=199 kinderen; I<sup>2</sup> 61%; lage kwaliteit van bewijs) na behandeling
  - geen verschil in trommelvliesperforaties na 6 maanden (N=1 studie)
  - geen verschil in aantal kinderen bij wie men trommelvliesbuisjes plaatste (N=2 studies)
  - geen gegevens over taal- en spraakontwikkeling, cognitieve ontwikkeling of levenskwaliteit.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze systematische review aantoont dat er zowel voor- als nadelen geassocieerd zijn met het gebruik van orale antibiotica om OME bij kinderen tot 16 jaar te behandelen. Hoewel er bewijs bestaat dat het gebruik van orale antibiotica geassocieerd is met een hogere kans op complete resolutie van OME op verschillende tijdstippen, is er ook evidentie dat deze kinderen meer kans hebben op het doormaken van diarree, braken of huidrash. De impact van antibiotica op het gehoor op korte termijn is onzeker en bewijs van lage kwaliteit toont aan dat antibiotica niet gepaard gaan met het minder plaatsens van trommelvliesbuisjes. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de impact van antibiotica op spraak- en taalontwikkeling, cognitieve ontwikkeling of levenskwaliteit. Het voordeel van antibioticagebruik in bepaalde omstandigheden moet bovendien zorgvuldig afgewogen worden tegenover ongewenste effecten en de ontwikkeling van bacteriële resistentie. Bacteriële resistentie wordt specifiek gelinkt aan het wijdverspreide gebruik van antibiotica voor veelvoorkomende aandoeningen zoals otitis media.

## Financiering van de studie

The National Institute for Health Research, Cochrane Infrastructure, Cochrane Programme Grant en Cochrane Incentive funding for Cochrane ENT.

## Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur heeft honorarium ontvangen van GlaxoSmithKline voor workshops en evenals fondsen voor onderzoek. Voor de andere auteurs konden geen belangenconflicten geïdentificeerd worden.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration includeerde uitsluitend gerandomiseerde gecontroleerde studies. Men raadpleegde een zeer uitgebreid aantal bronnen. Er was geen restrictie op vlak van taal, publicatiestatus en publicatiedatum. De methodologische kwaliteit van de studies werd beoordeeld door twee onafhankelijke onderzoekers. De methode van randomisatie en **concealment of allocation** zijn slechts correct beschreven in respectievelijk 8 en 6 studies. Blindering van deelnemers en onderzoekers verliep correct in 11 studies, terwijl alle studies blindeerden voor de effectmeting. Tympanometrie werd globaal gebruikt om de resolutie van OME te beoordelen. In tweedelijnsonderzoeken bleek tympanometrie een hoge sensitiviteit (84 tot 93%) en lage specificiteit (70 tot 79%) te hebben. Dat komt dus neer op 20 tot 30% vals-positieven (9). Ook de dataextractie gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. De studies vertoonden een grote klinische heterogeniteit in deelnemers (zoals ernst van de aandoening), uitkomstmaten, opvolgmomenten, interventies (type antibiotica, duur van de behandeling) en controles. Naast placebo gebruikte men als controle in bijna de helft van de gevallen antihistaminica (10), decongestiva (10), mucolytica (11) of intranasale corticosteroïden (1,12,13), waarvan de ineffectiviteit voor de behandeling van OME is aangetoond.

### Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont aan dat er op korte en middellange termijn een hogere kans is op complete resolutie van OME na peroraal antibioticagebruik. Er is echter eveneens een significant hoger risico op ongewenste effecten ten gevolge van dit antibioticagebruik. Door methodologische tekortkomingen van de studies (*zie hoger*), maar ook door inconsistentie van de resultaten wordt de kwaliteit van deze evidentie als matig tot laag beoordeeld. Ook de klinische relevantie van dit resultaat kan in twijfel getrokken worden. Het merendeel van de studies had een follow-up van 4 tot 8 weken, wat kort is voor een aandoening met hoge recidiefkans. De enige 2 studies die het effect onderzochten op gehoor gaven tegenstrijdige resultaten. Men zag bovendien geen daling in de plaatsing van trommelvliesbuisjes en ook gegevens over het effect op spraak- en taalontwikkeling ontbreken. Daarnaast is extrapolatie naar de eerste lijn moeilijk omdat het voornamelijk gaat om patiënten die zich presenteerden in de tweede lijn waarbij de kans op persisterende OME op moment van randomisatie groter zal zijn.

## Besluit van Minerva

Uit deze correct uitgevoerde systematische review kunnen we besluiten dat het gebruik van antibiotica bij kinderen met otitis media met effusie (OME) gepaard gaat met een grotere kans op complete resolutie. Dit gaat echter ten koste van een groter risico op ongewenste effecten zoals diarree, braken en huiduitslag. Daarnaast kan deze winst zich niet vertalen in een verbetering van gehoor, taal- en spraakontwikkeling en cognitieve ontwikkeling. Ook de plaatsing van trommelvliesbuisjes lijkt met het gebruik van antibiotica niet af te nemen.

## Voor de praktijk

Het gebruik van antibiotica voor de behandeling van otitis media met effusie (OME) bij kinderen wordt door sommige richtlijnen niet vermeld (14) en door andere richtlijnen, zowel in de eerste lijn (9) als in de tweede lijn (15), afgeraden. Deze studie toont aan dat het gebruik van antibiotica bij OME gepaard gaat met een hogere kans op complete resolutie van OME maar dat dit moet worden afgewogen tegenover een groter risico op ongewenste effecten. Er is bovendien geen evidentie dat

deze winst leidt tot minder nood aan trommelvliesbuisjes en ook het effect op gehoor, taal- en spraakontwikkeling en cognitieve ontwikkeling blijft onduidelijk. Over het potentiële risico op de ontwikkeling van bacteriële resistentie bestaan er geen gegevens.

## Referenties

1. Williamson I. Otitis media with effusion in children. Clinical Evidence. Web publication date: 27 November 2015. Search date January 2014.
2. Casselbrant ML, Brostoff LM, Cantekin EI, et al. Otitis media with effusion in preschool children. *Laryngoscope* 1985;95:428-36. DOI: 10.1288/00005537-198504000-00011
3. Zielhuis GA, Rach GH, Van den Broek P. The occurrence of otitis media with effusion in Dutch preschool children. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990;15:147-53. DOI: 10.1111/j.1365-2273.1990.tb00448.x
4. The treatment of persistent glue ear in children. *Effect Health Care* 1992;1:1-16.
5. Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope* 2003;113:1645-57. DOI: 10.1097/00005537-200310000-00004
6. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989;160:83-94.
7. Poetker DM, Lindstrom DR, Edmiston CE, et al. Microbiology of middle ear effusions from 292 patients undergoing tympanostomy tube placement for middle ear disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:799-804. DOI: 10.1016/j.ijporl.2005.01.012
8. de Ru JA, Grote JJ. Otitis media with effusion: disease or defense? A review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:331-9. DOI: 10.1016/j.ijporl.2003.11.003
9. Venekamp RP, Damoiseaux RA, Schoch AG, et al. NHG-Standaard Otitis media met effusie bij kinderen (Derde herziening). *Huisarts Wet* 2014;57:649.
10. Griffin G, Flynn CA. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD003423.pub3
11. Pignataro O, Pignataro LD, Gallus G, et al. Otitis media with effusion and S- carboxymethylcysteine and/or its lysine salt: a critical overview. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;35:231-41. DOI: 10.1016/0165-5876(95)01315-6
12. Simpson SA, Lewis R, van der Voort J, Butler CC. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD001935.pub3
13. Chevalier P. Corticosteroïden als preventie van gehoorverlies door otitis media met effusie bij kinderen? *Minerva bondig* 28/02/2012.
14. Trommelvliesbuisjes. *Duodecim Medical Publications*. Laatste update: 12/03/2012. Laatste contextuele review: 12/03/2012.
15. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis media with effusion executive summary (update). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154:201-14. DOI: 10.1177/0194599815624407