

Antibioticabehandeling voor community acquired pneumonie bij kinderen: is een 3-daagse kuur even werkzaam als een langere kuur?

Referentie

Li Q, Zhou Q, Florez ID, et al. Short-course vs long-course antibiotic therapy for children with nonsevere community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2022;176:1199-1207. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.4123

Duiding

Stéphanie Valentin, pharmacienne
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Is een 3-daagse kuur even werkzaam als een langere kuur met antibiotica voor de behandeling van community acquired pneumonie bij kinderen?

Achtergrond

Community acquired pneumonie (CAP) is een van de meest voorkomende en ernstige infectieziekten bij kinderen (1). Hoewel het meestal gaat om een virale etiologie zijn de meeste sterfgevallen te wijten aan een bacteriële infectie (1,2). Een veilige en werkzame antibioticabehandeling is daarom een belangrijk aandachtspunt in het kader van de volksgezondheid (3). Een korte kuur geeft aanleiding tot een betere therapietrouw, minder ongewenste effecten en minder antibioticaresistentie en beperkt ook de kosten van de behandeling. Een te korte kuur daarentegen kan leiden tot therapiefalen, verminderde longfunctie en zelfs overlijden (4). De WHO (5) beveelt momenteel een 3-daagse kuur amoxicilline aan voor de behandeling van pneumonie met tachypneu bij immunocompetente kinderen, en van 5 dagen voor een pneumonie die gepaard gaat met supraclaviculaire intrekkingen. Een systematische review van de verschillende aanbevelingen met betrekking tot de behandeling van community-acquired pneumonie bij kinderen toonde aan dat er grote verschillen bestaan zowel op het vlak van de diagnose (zuurstofsaturatie, inflammatoire eiwitten) als op vlak van de duur van de antibioticabehandeling (6). Een in 2008 verschenen Cochrane review van de Cochrane Collaboration concludeerde dat een 3-daagse antibioticakuur even werkzaam is als een 5-daagse kuur (7). Andere reviews die sindsdien zijn gepubliceerd, tonen aan dat met korte kuren (3 dagen) meer antibioticabehandelingen falen dan met lange kuren (5 tot 10 dagen). Minerva nam in 2021 de duur van antibioticabehandelingen voor community-acquired pneumonie bij volwassenen (8,9) reeds onder de loep en kwam tot het besluit dat een behandeling van 3 dagen niet inferieur is aan een behandeling van 8 dagen, op voorwaarde dat een bevredigende klinische respons wordt waargenomen op dag 3. Met betrekking tot community-acquired pneumonie bij kinderen besloot Minerva (10,11) in 2015 dat meer studies nodig zijn om de non-inferioriteit van een 5-daagse kuur ten opzichte van een 10-daagse kuur te bevestigen. Om deze tegenstellingen uit te klaren, voerden de auteurs een systematische review met meta-analyse uit om te bepalen of een korte antibioticakuur (3 dagen) niet inferieur is aan een langere antibioticakuur (5 of zelfs 10 dagen) bij kinderen met een community-acquired pneumonie (12).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met non-inferioriteit meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Medline
- Embase
- Web of Science
- Cochrane Library

- 3 Chinese databanken
- registers van RCT's zoals ClinicalTrial.org
- Google
- handmatig zoeken naar referenties
- tot 31 maart 2022
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's bij kinderen ≤ 18 jaar die een korte versus een lange kuur van dezelfde antibioticabehandeling vergeleken voor de behandeling van een niet-ernstige CAP
- exclusiecriteria: studies met alleen pasgeborenen; vergelijking van verschillende antibiotica of van hetzelfde antibioticum in verschillende doses; narratieve studies, protocollen, expertopinions, editorials, rapporten
- uiteindelijke selectie van 9 RCT's met 11 143 kinderen.

Bestudeerde populatie

- 11 143 immunocompetente kinderen van 2 maanden tot 10 jaar met een niet-ernstige CAP; voor ernst gebruikte men de volgende criteria: verandering van de algemene toestand, bewustzijnsstoornissen, nood aan ziekenhuisopname of intraveneuze behandeling
- de geïncludeerde populatie bestond uit 58% jongens en 42% meisjes, en 98% was tussen de 2 en 59 maanden oud
- de patiëntjes kregen amoxicilline of cotrimoxazol in monotherapie zoals voorgeschreven door de huidige aanbevelingen, hetzij in een korte kuur (3-5 dagen), hetzij in een lange kuur (5-10 dagen).

Uitkomstmeting

- resultaten worden weergegeven als RR met 95% BI
- men hanteert een non-inferioriteitsgrens van 5%
- primaire uitkomstmaat: falen van de behandeling, gedefinieerd als persisterende pneumonie of optreden van *nieuwe* tekenen van verslechtering, zoals lichaamstemperatuur $>38^{\circ}\text{C}$, bewustzijnsstoornissen, hospitalisatie of overlijden
- secundaire uitkomstmaten:
 - herval
 - optreden van ongewenste effecten
 - antibioticaresistentie
 - afwezigheid op het werk van de patiënt of de primaire verzorger
 - kosten van de behandeling
- statistische heterogeniteit beoordeeld met de I^2 -test
- random effects model
- subgroepanalyse op basis van volgende criteria:
 - methode van diagnosestelling van pneumonie (klinisch bevestigd of bevestigd op RX thorax)
 - kenmerken van de pneumonie (aanwezigheid van tachypneu of supraclaviculaire intrekkingen)
 - leeftijd van de patiënt (2-59 maanden of 5-10 jaar)
 - soort antibioticum (amoxicilline of cotrimoxazol)
 - dosis amoxicilline (laag of hoog)
 - frequentie van toediening (2 of 3 keer per dag).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - 8 van de 9 studies (n=10 662 kinderen) rapporteerden een falen van de behandeling voor 12,8% van de kortdurende antibioticakuren versus 12,6% van de langdurige antibioticakuren: een kortdurende antibioticakuur was niet inferieur aan een langdurige antibioticakuur (RR van 1,01; 95% BI van 0,92 tot 1,11 en een risicoverschil (RD) van 0,00; 95% BI van -0,01 tot 0,01; I^2 0%); er werd voldaan aan het non-inferioriteitscriterium
 - in de subgroepanalyse werd aan het non-inferioriteitscriterium voldaan in de subgroep van kinderen van 2 tot 59 maanden (RR van 1,01; 95% BI van 0,91 tot 1,11 en een RD van 0,00; 95% BI van -0,01 tot 0,01), maar niet in de subgroep van kinderen ouder dan 5 jaar (RR van 2,07; 95% BI van 0,76 tot 5,63 en DR van 0,15; 95% BI van -0,05 tot 0,36).
 - wat betreft het falen van de behandeling was een 3-daagse antibioticakuur niet inferieur aan een 5-daagse kuur (RR van 1,01; 95% BI van 0,91 tot 1,12), en was een 5-daagse antibioticakuur niet inferieur aan een 10-daagse kuur (RR van 0,87; 95% BI van 0,50 tot 1,53); non-inferioriteit werd niet vastgesteld voor de vergelijking van de 3-daagse antibioticakuur met de 10-daagse antibioticakuur (RR van 6,55; 95% BI van 0,41 tot 105,10)
- secundaire uitkomstmaten:
 - 6 studies (n=9 447 patiënten) rapporteerden herval: de korte antibioticakuur was niet inferieur (RR van 1,12; 95% BI van 0,94 tot 1,34 en DR van 0,00; 95% BI van 0,00 tot 0,01); in de groep kinderen van 2 tot 59 maanden werd aan het non-inferioriteitscriterium voldaan (RR van 1,10; 95% BI van 0,92 tot 1,32 en DR van 0,00; 95% BI van 0,00 tot 0,01), maar niet in de subgroep van kinderen ouder dan 5 jaar (RR van 6,43; 95% BI van 6,43 en DR van 0,07; 95% BI van -0,04 tot 0,19).
 - 5 studies (n=4 475 patiënten) rapporteerden ongewenste effecten: bij de korte antibioticakuur lag het risico van gastro-intestinale symptomen significant lager (RR van 0,79; 95% BI van 0,66 tot 0,95), alsook het risico van de ontwikkeling van rash (RR van 0,79; 95% BI van 0,65 tot 0,97)
 - 4 studies (n=2 876 patiënten) beschreven antibioticaresistentie, maar de resultaten varieerden naargelang de studie en het gebruikte antibioticum
 - slechts één studie onderzocht de verschillen op het vlak van afwezigheid op het werk van de ouder (5-daagse behandeling versus 10-daagse behandeling) (RR van 0,74; 95% BI van 0,65 tot 0,84); afwezigheid van het kind op school was vergelijkbaar in beide groepen (RR van 0,95; 95% BI van 0,71 tot 1,27)
 - zoals te verwachten correleerden de kosten van de behandeling met de duur van de behandeling, maar dit werd slechts door één studie gerapporteerd
 - volgens het GRADE-systeem is de kwaliteit van het bewijs hoog voor de groep kinderen tussen 2 en 59 maanden en laag voor kinderen ouder dan 5 jaar.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een korte antibioticakuur (3 dagen) niet inferieur is aan een langere kuur (5 tot 10 dagen) voor de behandeling van een niet-ernstige community-acquired pneumonie bij kinderen van 2 tot 59 maanden.

Financiering van de studie

Deze studie werd financieel gesteund door een subsidie van het General Project van het National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China), het Youth Project van het National Clinical Research Center for Child Health and Disorders en het General Basic Research Project van het Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen vermeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Twee groepen van onderzoekers extraheerden de gegevens om ze te rapporteren volgens het PRISMA-protocol. Het literatuuronderzoek was exhaustief, met gebruik van verschillende databanken en dit zonder taalbeperkingen. De auteurs selecteerden 9 RCT's en vermelden in een flowdiagram de redenen voor de exclusie van bepaalde studies. Ook de selectie van studies gebeurde door 2 groepen van 3 onderzoekers en meningsverschillen werden opgelost via consensus of door het raadplegen van een derde onafhankelijke onderzoeker. Het risico van bias werd beoordeeld met behulp van de *Cochrane Risk of Bias tool*. Slechts één studie had een hoger risico van bias. Heterogeniteit werd beoordeeld met behulp van de I^2 -test. De verschillende gerapporteerde resultaten hadden een I^2 van 0%. De mate van zekerheid van de resultaten is hoog voor kinderen van 0 tot 59 maanden en matig voor kinderen van 5 tot 10 jaar. De non-inferioriteitsdrempel werd vastgelegd op 5%, hetgeen lager is dan de aanbevelingen van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Beoordeling van de resultaten

Deze studie suggereert dat een korte antibioticakuur niet inferieur is aan een langere kuur voor de behandeling van CAP bij kinderen tussen 2 en 59 maanden. Uit de resultaten blijkt dat een 3-daagse kuur niet inferieur is aan een 5-daagse kuur en dat een 5-daagse kuur niet inferieur is aan een 10-daagse kuur. Deze non-inferioriteit werd ook aangetoond in een systematische review van de Cochrane Collaboration uit 2008 waar men de diagnose CAP uitsluitend stelde op basis van de aanwezigheid van tachypneu (7). Daardoor konden ook andere niet-bacteriële etiologieën zoals astma, bronchitis en andere geïnccludeerd worden, weliswaar in beide studiearmen. De radiografische diagnose liet hier toe de resultaten te verfijnen. Men bereikte immers ook non-inferioriteit in de groep patiënten met een radiografisch bevestigde pneumonie.

De meeste geïnccludeerde kinderen waren tussen 2 en 59 maanden oud (98%), en de korte kuur was in deze leeftijdsgroep niet inferieur aan de lange kuur. De non-inferioriteit van de korte antibioticakuur bij kinderen ouder dan 5 jaar moet echter verder onderzocht worden. De auteurs rapporteren dat korte behandelingskuren (3-5 dagen) eveneens werkzaam zijn wanneer ze in een lage dosis (25-50 mg/kg/dag) en minder frequent (twee keer per dag) worden toegediend. Dat strookt met de aanbevelingen van de WHO en heeft als voordeel dat hierdoor de therapietrouw bevorderd kan worden. Niettemin is het aan de arts om de juiste dosis amoxicilline te bepalen volgens de lokale aanbevelingen en rekening houdend met de resistentiegegevens voor verschillende pneumokokkenstammen. Met betrekking tot de behandelingsduur maakt de WHO een onderscheid tussen pneumonie gekenmerkt door tachypneu (3 dagen) en pneumonie gekenmerkt door supraclaviculaire intrekkingen (5 dagen) (5). Dit onderscheid is gebaseerd op gegevens uit studies die orale toediening vergeleken met parenterale toediening in het ziekenhuis. De huidige studie bij ambulante patiënten toont de non-inferioriteit van een 3-daagse kuur aan, zelfs bij een pneumonie met supraclaviculaire intrekkingen. De auteurs stellen derhalve voor om, ongeacht de klinische kenmerken van CAP, de duur van de behandeling voor alle gevallen van CAP terug te brengen op 3 dagen. Dit geldt alleen voor lage- en middeninkomenslanden omdat we uit subgroepanalyses met hoge-inkomenslanden geen aparte gegevens hebben. Amerikaanse richtlijnen (met name de Pediatric Infectious Disease Society) bevelen een behandelperiode van 7 tot 10 dagen aan en dit op basis van bewijs van lage kwaliteit (13). Deze studie toont met een hoge mate van zekerheid aan dat een behandeling van 5 dagen zou kunnen volstaan. De auteurs moedigen klinici aan om progressief de voorkeur te geven aan een korte antibioticakuur zonder hiervoor een standaardduur te specificeren. Tegelijk manen ze ook aan om voorzichtig te blijven en rekening te houden met de aanwezige ziekteverwekker en de klinische respons op de behandeling. Merkwaardig genoeg selecteerden de auteurs twee studies met cotrimoxazol in plaats van met amoxicilline. Prescrire beveelt amoxicilline als eerste keuze aan wanneer een antibioticum gerechtvaardigd is en dit in een dosis van 50-100 mg/kg/dag gedurende 5 dagen (14). Prescrire stelt bovendien dat cotrimoxazol moet worden vermeden vanwege de zeldzame, maar ernstige ongewenste effecten ter hoogte van huid en lever.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Belgische antibioticagids beveelt amoxicilline aan in een dosis van 100 mg/kg/dag in 3 doses gedurende 5 dagen bij een "*sterk vermoeden van bacteriële pneumonie, gebaseerd op klinische symptomen (hoest met dyspneu, tachypneu, wheezing; vaak gecombineerd met koorts; soms gepaard met thoracale en abdominale pijn, braken en hoofdpijn)*" (15). De WHO beveelt momenteel een 3-daagse amoxicillinekuur aan voor de behandeling van pneumonie met tachypneu bij immunocompetente kinderen, en een 5-daagse kuur voor pneumonie met supraclaviculaire intrekkingen (5).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses, van goede methodologische kwaliteit, toont aan dat een 3-daagse antibioticakuur niet inferieur is aan een 5-daagse antibioticakuur voor de behandeling van community acquired pneumonie bij kinderen tussen 2 maanden en jonger dan 5 jaar op het vlak van genezing en optreden van ongewenste effecten.

Referenties zie website