



# Acute middenoorontsteking bij kinderen: wel of geen antibiotica?

### Referentie

Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD000219.pub5

### Duiding

Mohamed Ismail Saubry, médecin généraliste, UCLouvain.  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is de risico-batenverhouding van antibiotica voor acute middenoorontsteking bij kinderen en adolescenten?

### Achtergrond

Otitis media acuta (OMA) of acute middenoorontsteking blijft in België een van de meest voorkomende infecties bij kinderen en is een van de voornaamste indicaties voor antibiotica (1). De behandeling van acute middenoorontsteking en in het bijzonder de plaats van een behandeling met antibiotica kwam al verschillende keren aan bod in Minerva (2-6). Deze systematische review met meta-analyses is een update van een systematische review van de Cochrane Collaboration, die in 2015 gepubliceerd en geduid werd in Minerva (7,8).

## Samenvatting

### Methodologie

#### Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL, MEDLINE, Embase, Current Contents, CINAHL, LILACS, WHOICTRP, ClinicalTrial.gov
- bibliografie van gevonden artikels.

#### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
  - gerandomiseerde gecontroleerde studies waarin (1) men antibiotica vergeleek met placebo of (2) onmiddellijk gebruik van antibiotica vergeleek met actieve opvolging
  - pediatrie populatie van 1 maand tot 15 jaar
  - geen restricties qua taal of publicatiedatum
- exclusiecriteria:
  - studies die een korte met een lange behandeling vergeleken
  - specifieke subpopulatie van patiënten met acute middenoorontsteking (zoals geperforeerd trommelvlies, aanwezigheid van trommelvliesbuisjes)
- in totaal includeerde men 19 studies: 13 dubbelblinde RCT's vergeleken een oraal antibioticum met placebo (n=3 401 kinderen en 3 938 episodes van OMA) en 6 open-label RCT's vergeleken onmiddellijke antibioticatherapie met uitgesteld antibioticumvoorschrift of actieve opvolging (n=1 556 kinderen); studies zijn uitgevoerd in verschillende klinische settings, waaronder eerstelijnsvoorzieningen, spoedgevallendiensten, consultaties NKO en pediatrie.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - pijn op verschillende momenten (<24 uur, 2-3 dagen, 4-7 dagen, 10-14 dagen)
  - ongewenste effecten die verband houden met antibioticagebruik
- secundaire uitkomstmaten:
  - afwijkingen bij tympanometrie
  - trommelvliesperforatie
  - evolutie naar een bilaterale acute middenoorontsteking na een initiële unilaterale klacht
  - recidieven van acute middenoorontsteking
  - ernstige complicaties die verband houden met een acute middenoorontsteking
  - effect op lange termijn.
- meta-analyse volgens intention-to-treat (ITT)
- resultaten uitgedrukt als relatief risico (RR).

## Resultaten

- antibiotica versus placebo:
  - geen statistisch significant verschil in afname van pijn met antibiotica na 24 uur, noch tussen dag 4 en 7 maar wel tussen dag 2 en dag 3 alsook tussen dag 10 en dag 12, met een respectievelijke NNTB (number needed to treat to benefit) van 20 en 7; merk op dat na 24 uur ongeveer 60% van de kinderen genezen was ongeacht ze wel of geen antibiotica gekregen hadden
  - met antibiotica waren er meer ongewenste effecten zoals braken, diarree en huiduitslag, met een NNH (number needed to harm) van 14
  - er was met antibiotica een lager risico van afwijkingen bij tympanometrie waargenomen tussen de tweede en de vierde week, met een NNTB van 11, zonder statistisch significant verschil na deze periode
  - in de groep met antibiotica was er een lager risico van trommelvliesperforatie, met een NNTB van 33

*Samenvattende tabel van de resultaten van de meta-analyse uitgedrukt als relatief risico. De statistisch significante resultaten staan vet gedrukt.*

Uitkomstmaat	RR (met 95% BI%)	Heterogeniteit	Aantal studies (aantal deelnemers)
Pijnverlichting na 24 uur	0,89 (0,78 tot 1,01)	Laag	5 (1 394)
<b>Pijnverlichting na 2 tot 3 dagen</b>	<b>0,71 (0,58 tot 0,88)</b>	Laag	7 (2 320)
Pijnverlichting na 4 tot 7 dagen	0,76 (0,50 tot 1,14)	Matig	7 (1 347)
<b>Pijnverlichting na 10 tot 12 dagen</b>	<b>0,33 (0,17 tot 0,66)</b>	N. A.	1 (278)
<b>Ongewenste effecten</b>	<b>1,38 (1,19 tot 1,59)</b>		8 (2 107)
<b>Trommelvliesperforatie</b>	<b>0,43 (0,21 tot 0,89)</b>	Laag	5 (1 075)

N.A.: niet aanwezig.

- onmiddellijk antibioticumvoorschrift versus uitgesteld antibioticumvoorschrift of actieve opvolging:
  - in één studie van 2021 (niet opgenomen in de vorige meta-analyse) met 396 kinderen zag men met een onmiddellijke antibioticatherapie na 2-3 dagen meer pijncontrole (RR 0,53 met 95% BI van 0,35 tot 0,79; NNTB 8); na 3-7 dagen (N=4 studies) en na 11-14 dagen (N=1 studie) was er geen verschil meer tussen beide
  - significant meer ongewenste effecten zoals braken, huiduitslag en diarree met een onmiddellijk antibioticumvoorschrift (RR 1,87 met 95% BI van 1,39 tot 2,51 en een NNH 10; N=3 studies met  $P=0\%$ )
  - geen melding van ernstige ongewenste effecten tussen beide groepen (zeer lage zekerheid); geen verschil in afwijkingen in tympanometrie na 4 weken (N=1), geen verschil in risico van trommelvliesperforatie (N=3) noch recidief acute middenoorontsteking (N=2).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat bij kinderen met een acute middenoorontsteking antibiotica ten opzichte van placebo waarschijnlijk geen effect hebben op pijn na 24 uur, een gering effect op pijn in de volgende dagen en slechts een gering effect op het aantal kinderen met trommelvliesperforaties, contralaterale oorontsteking en afwijkende resultaten bij tympanometrie tussen twee en vier weken. In landen met hoge inkomens gaan de meeste gevallen van acute middenoorontsteking spontaan over zonder complicaties. De voordelen van antibiotica moeten afgewogen worden tegen de mogelijke nadelen: voor 14 kinderen behandeld met antibiotica maakt één kind een ongewenst effect door (zoals braken, diarree of huiduitslag) dat zich niet zou hebben voorgedaan zonder inname van antibiotica. Voor de meeste kinderen met een mild verlopende aandoening in landen met hoge inkomens lijkt een actieve opvolging gerechtvaardigd. Bij de klinische behandeling moet men dan ook de nadruk leggen op adviezen over adequate pijnstilling en de beperkte rol van antibiotica.

### **Financiering van de studie**

Er werd geen financiële steun aangegeven.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Een enkele auteur verklaart een financiering ontvangen te hebben voor de deelname aan een atelier georganiseerd door GSK; de auteurs verklaren dat ze geen belangenconflicten hebben; de hoofdauteur werkt voor Cochrane Collaboration en één auteur meldt te werken voor een voorschrijfgids waarvan de doelstelling is om antibioticaresistentie te vermijden.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration includeerde gerandomiseerde gecontroleerde studies uit landen met hoge inkomens. Twee auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar het risico van bias en de methodologische kwaliteit volgens de richtlijnen van het *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (9). De meeste geselecteerde studies waren van goede methodologische kwaliteit. Voor vier studies met een onmiddellijk antibioticumvoorschrift versus een uitgesteld voorschrift was er een hoog risico van performance bias wegens onduidelijkheid over de blindering (10,11). Merk op dat de recente studie die men toevoegde aan de vorige meta-analyse van onduidelijke methodologische kwaliteit was. Voor 10 van de 13 studies die antibiotica vergeleken met placebo was er een onduidelijk risico van bias voor de rapportering van de resultaten (rapporteringsbias) bij gebrek aan registratie van het onderzoeksprotocol. Een funnel plot om het risico van publicatiebias in te schatten was gepland in het onderzoeksprotocol en vertoonde geen asymmetrie. Voor de evaluatie van de effecten op lange termijn vertoonden de meeste studies een goede opvolging met een percentage *lost to follow-up* dat meestal lager lag dan 5% en nooit hoger dan 15%. We moeten ten slotte opmerken dat de diagnose

van acute middenoorontsteking voornamelijk beruiste op klinische criteria, wat goed strookt met de gangbare klinische praktijk.

### **Bespreking van de resultaten**

De resultaten van antibiotica versus placebo in deze meta-analyse waren identiek aan de publicatie van 2015. Antibiotica bieden bij acute middenoorontsteking een beperkt voordeel dat bovendien beperkt is in de tijd. Dit voordeel lijkt echter groter bij kinderen jonger dan 2 jaar met bilaterale acute middenoorontsteking of met een acute middenoorontsteking die gepaard gaat met otorroe of loopoor. De auteurs hameren op het gebruik van een adequate pijnverlichting. Het onmiddellijke antibioticumvoorschrift lijkt te helpen om de pijn slechts op zeer korte termijn te verlichten met een relatief laag risico van ongewenste effecten. Het is echter belangrijk om het restrictief gebruik van antibiotica niet alleen te rechtvaardigen met het risico van ongewenste effecten, maar ook en vooral met het risico van het ontstaan van antibioticaresistentie en de verandering in bacteriële ecologie. Dat risico is moeilijk in te schatten met de huidige onderzoeksprotocollen.

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

De Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk beveelt het gebruik van een antibioticatherapie bij acute middenoorontsteking niet aan (GRADE 1A) (12), behalve in uitzonderlijke gevallen (bilaterale acute middenoorontsteking bij kinderen jonger dan 2 jaar, voorgeschiedenis van ooroperatie, anatomische afwijkingen in de NKO-zone zoals een hazenlip...). Wanneer een antibioticum noodzakelijk lijkt, gaat de voorkeur in eerste instantie uit naar amoxicilline 75-100 mg/kg gespreid over drie innamen per dag gedurende een periode van 5 dagen.

## **Besluit van Minerva**

Deze update van de systematische review met meta-analyses van de Cochrane Collaboration is van goede methodologische kwaliteit en toont net als in 2015 het beperkte voordeel aan van antibiotica voor de behandeling van een acute middenoorontsteking bij kinderen jonger dan 15 jaar. Het voordeel is meer aangetoond bij kinderen jonger dan 2 jaar met een bilaterale acute middenoorontsteking of met otorroe. Op basis van deze resultaten lijkt het niet nodig om aanpassingen te doen aan de richtlijnen voor de klinische praktijk.

### **Referenties**

1. UpToDate. Acute otitis media in children: epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and complications. Available at: [http://www.uptodate.com/contents/acute-otitis-media-in-children-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-complications?source=search\\_result&search=Otitis+media&selectedTitle=7%7E150](http://www.uptodate.com/contents/acute-otitis-media-in-children-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-complications?source=search_result&search=Otitis+media&selectedTitle=7%7E150); geciteerd door: Keijzer JH, Mokrane S, Van Royen P, et al, Nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'otite moyenne aiguë en soins primaires. *Louvain Med* 2023;142:355-62.
2. Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 2006;368:1429-35. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69606-2
3. Chevalier P. Welke kinderen met OMA hebben baat bij antibiotica? *Minerva* 2007;6(2):32-3.
4. 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
5. 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
6. 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.
7. 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
8. Chevalier P. Risico-batenverhouding van antibiotica voor de behandeling van acute otitis media bij kinderen (update). *Minerva Duiding* 15/04/2016.

9. Higgins JP, Green S (editors). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.4., 2023.
10. Claus B, Michiels B. De waarde van de 'Cochrane risk of bias tool' in een systematische review. *Minerva* 2017;16(4):104-6
11. Chevalier P. Risico's van bias in niet-geblindeerde studies. *Minerva* 2013;12(3):38.
12. Acute middenoorontsteking. BAPCOC. Belgisch gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. BCFI, 2022