

Antibiotica bij kinderen met otitis media acuta verhogen de kans op een recidief

Roger Damoiseaux, Natálie Bezáková, Arno Hoes, Anne Schilder, Maroeska Rovers

Inleiding

Otitis media acuta (OMA), een van de meest voorkomende infecties op de kinderleeftijd, blijft een belangrijke reden om naar de dokter te gaan en leidt vaak tot het gebruik van antibiotica.¹ De NHG-Standaard Otitis media acuta adviseert antibiotica voor te schrijven bij ernstig zieke kinderen en kinderen met een risico op complicaties. Bij kinderen onder de twee jaar met een dubbelzijdige OMA en bij kinderen met een OMA met een loopoor kan de huisarts antibiotica overwegen. Voor alle andere kinderen met OMA adviseert de standaard in eerste instantie een afwachtend beleid.^{2,3}

Er is weinig bekend over de langetermijneffecten van antibioticagebruik bij OMA. Een initiële behandeling met antibiotica kan de duur van de klachten verkorten.^{4,5} Het blijkt echter ook dat dit bij een toekomstige episode sneller tot een doktersbezoek leidt en meer druk veroorzaakt op de dokter om antibiotica voor te schrijven. Daardoor neemt het antibioticagebruik toe, wat vervolgens tot antibioticaresistentie kan leiden.^{6,7} Het gebruik van antibiotica kan eveneens een ongunstige verschuiving in de bacteriële flora veroorzaken, in het voordeel van resistente bacteriën, die mogelijk een recidief OMA bevorderen.⁸⁻¹¹ Wij onderzochten de

langetermijneffecten van antibiotica op het aantal OMA-recidieven, verwijzingen naar de tweede lijn en kno-operaties.

Methode

We voerden dit onderzoek uit in het kader van een gerandomiseerd, placebogecontroleerd en dubbelblind onderzoek naar het effect van antibiotica (amoxicilline) bij kinderen jonger dan twee jaar met een OMA in de huisartsenpraktijk.⁴ We stelden de diagnose OMA op basis van de aanwezigheid van acute verschijnselen van infectie en het otoscopisch beeld. Het originele onderzoek vond plaats tussen 1996 en 1998 in 53 Nederlandse huisartsenpraktijken. Er namen 240 kinderen aan deel, die we gedurende 6 maanden volgden.^{4,12} Bij de insluiting vertelden we de ouders dat de toegewezen behandeling pas aan het einde van het onderzoek bekend zou worden gemaakt, 3 tot 4 jaar na de eerste insluiting. Alleen bij ernstige complicaties of bijwerkingen zouden we de toegewezen behandeling eerder bekendmaken. In 2000, ongeveer 3,5 jaar na het begin van het onderzoek, stuurden we een vragenlijst naar alle ouders van de deelnemende kinderen. Hierin vroegen wij hen naar OMA-recidieven, verwijzingen naar de kinder- of kno-arts en kno-operaties. We definieerden een reci-

Samenvatting

Damoiseaux RAMJ, Bezáková N, Hoes AW, Schilder AGM, Rovers MM. Antibiotica bij kinderen met otitis media acuta verhogen de kans op een recidief. *Huisarts Wet* 2010;53(2):101-4.

Doel Het vaststellen van de langetermijneffecten van de behandeling van otitis media acuta met antibiotica bij kinderen jonger dan twee jaar.

Methode Wij deden gedurende 3 jaar een prospectief follow-uponderzoek binnen het kader van een gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek in de huisartsenpraktijk. Aan het onderzoek deden 53 huisartsenpraktijken in Nederland mee en 168 kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 2 jaar met otitis media acuta. De interventie bestond uit amoxicilline 40 mg/kg/dag in drie doses, vergeleken met een placebo. De uitkomstparameters waren recidieven van otitis media acuta, verwijzingen naar de tweede lijn en kno-operaties.

Resultaten Otitis media acuta recidiveerde bij 63% (47/75) van de kinderen in de amoxicillinegroep en in 43% (37/86) van de kinderen in de placebogroep (risicoverschil 20%; 95%-BI 5-35%). Dertig procent (24/78 amoxicilline; 27/89 placebo) van de kinderen in beide groepen kreeg een verwijzing naar de tweede lijn. Van de kinderen in de amoxicillinegroep onderging 21% (16/78)

kno-chirurgie; in de placebogroep lag dat percentage op 30% (27/90) (risicoverschil -9%; 95%-BI: -23-4%).

Conclusie De kinderen met otitis media acuta die met amoxicilline waren behandeld, kregen vaker een recidief dan de kinderen in de placebogroep. Dit is een extra reden om consciëntieus om te gaan met het voorschrijven van antibiotica bij otitis media acuta.

Huisartsenpraktijk 'de Hof van Blom', Hof van Blom 7, 8051 JT Hattem: dr. R.A.M.J. Damoiseaux, huisarts. UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde: N. Bezáková, arts; prof. dr. A.W. Hoes, hoogleraar klinische epidemiologie; dr. M.M. Rovers, klinisch epidemioloog. UMC Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, afdeling KNO: prof.dr. A.G.M. Schilder, kno-arts en klinisch epidemioloog. Correspondentie: rdamoiseaux@hotmail.com
Mogelijke belangenverstremgeling: niets aangegeven.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Bezáková N, Damoiseaux RAMJ, Hoes AW, Schilder AGM, Rovers MM. Recurrence up to 3.5 years after antibiotic treatment of acute otitis media in very young Dutch children: a survey of trial participants. *BMJ* 2009;339:b2525. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

dief als ten minste een episode van OMA, optredend tussen de laatste controle na 6 maanden en het moment van invullen van de vragenlijst. Daarnaast vergeleken we tussen beide groepen de percentages van kinderen die naar de tweede lijn waren verwezen en de percentages van kinderen die kno-chirurgie hadden ondergaan (niet uitsluitend aan de oren).

Omdat we de langetermijneffecten van een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek bestudeerden, keken we in eerste instantie alleen naar de risicoverschillen en corrigeerden we niet voor potentiële confounders. Om er zeker van te zijn dat de verschillen niet te verklaren zijn door confounding in de periode na randomisatie, hebben we ook een logistische regressieanalyse uitgevoerd. Daarin corrigeerden we voor de volgende factoren (als mogelijke confounders): leeftijd bij inclusie, geslacht, borstvoeding, aantal broertjes en/of zusjes, seizoenen bij inclusie, crèchebezoek, familiale belasting voor bovensteluchtweginfecties, voorgeschiedenis van OMA, allergie, duur van de symptomen tijdens de episode bij inclusie, antibioticagebruik gedurende zes maanden na inclusie en de klinische uitkomsten op dag vier en dag elf en na zes maanden.

Tot slot deden we een sensitiviteitsanalyse voor de primaire uitkomstmaat door alleen naar die kinderen te kijken die geen antibiotica meer hadden gehad in de eerste zes maanden na insluiting, na beëindiging van de initiële behandeling. Voor alle analyses gingen we uit van het *intention to treat*-principe en maakten we gebruik van SPSS 14.0.

Resultaten

Van de 240 ingesloten kinderen kregen we van 168 (70%) een vragenlijst terug. Op dat moment was nog ongeveer 95% van de ouders niet op de hoogte van de behandeling bij inclusie in het

Wat is bekend?

- ▶ Antibiotica verkorten de duur van klachten ten gevolge van otitis media acuta.
- ▶ Het gebruik leidt echter ook sneller tot een doktersbezoek bij een volgende episode en legt meer druk op de dokter om antibiotica voor te schrijven.
- ▶ Dat kan leiden tot meer antibioticaresistentie.
- ▶ Gegevens over de langetermijneffecten van antibiotica bij kinderen met otitis media acuta ontbreken.

Wat is nieuw?

- ▶ Een recidief van otitis media acuta lijkt vaker op te treden bij kinderen die aanvankelijk een antibioticumbehandeling kregen.
- ▶ Dit is een extra reden om consciëntieus te zijn bij het voorschrijven van antibiotica bij kinderen met otitis media acuta.

interventieonderzoek. De gegevens bij inclusie van de 168 kinderen die in dit onderzoek participeerden waren vergelijkbaar met die van de hele groep bij inclusie (tabel 1).

Drie jaar na randomisatie hadden 47 van de 75 (63%) kinderen in de amoxicillinegroep een recidief OMA doorgemaakt. In de placebogroep betrof het 37 van de 86 (43%) kinderen (risicoverschil 20%; 95%-BI 5-35%) (tabel 2). Logistische regressieanalyse liet zien dat geslacht, allergie en voorgeschiedenis van OMA mogelijk relevante confounders waren. Correctie voor deze factoren resulteerde in een gecorrigeerde oddsratio van 2,5 (95%-BI 1,2-5,0).

Vierentwintig van de 78 (31%) kinderen in de amoxicillinegroep en 27 van de 89 (30%) kinderen in de placebogroep waren verwezen naar de tweede lijn (risicoverschil 0%; 95%-BI -14%-14%) (tabel 2).

Tot slot ondergingen 16 van de 78 (21%) kinderen in de amoxicil-

Tabel 1 Patiëntkenmerken

| Kenmerken | Trial (n = 240) | | | | Vragenlijst (n = 168) | | | |
|---|------------------------|----|-------------------|----|-----------------------|----|------------------|----|
| | Amoxicilline (n = 117) | | Placebo (n = 123) | | Amoxicilline (n = 78) | | Placebo (n = 90) | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Gemiddelde leeftijd bij insluiting (maanden) | 13,3 | | 13,4 | | 13,5 | | 13,1 | |
| Man | 64 | 55 | 66 | 54 | 43 | 55 | 45 | 50 |
| Borstvoeding ≥ 6 maanden | 21 | 18 | 22 | 18 | 17 | 22 | 17 | 19 |
| > 2 kinderen in gezin | 30 | 26 | 25 | 20 | 19 | 24 | 18 | 20 |
| Seizoenen van insluiting (oktober-maart) | 76 | 65 | 79 | 64 | 52 | 67 | 60 | 67 |
| Roken in huis | 46 | 39 | 39 | 32 | 27 | 35 | 24 | 27 |
| Crèchebezoek | 28 | 24 | 19 | 15 | 19 | 24 | 16 | 18 |
| Medische voorgeschiedenis | | | | | | | | |
| Recidiverende BLWI | 37 | 32 | 33 | 27 | 24 | 31 | 19 | 21 |
| Recidiverende OMA in familie | 26 | 22 | 33 | 27 | 15 | 19 | 25 | 28 |
| Allergie | 14 | 12 | 9 | 7 | 7 | 9 | 7 | 8 |
| Recidiverende OMA | 33 | 28 | 50 | 41 | 21 | 27 | 33 | 37 |
| Klinische presentatie | | | | | | | | |
| > 3 dagen klachten | 57 | 49 | 54 | 44 | 39 | 50 | 39 | 43 |
| Oorpijn | 82 | 70 | 82 | 67 | 57 | 73 | 58 | 64 |
| Koorts | 79 | 68 | 80 | 65 | 51 | 65 | 54 | 60 |
| Loopoor | 18 | 15 | 21 | 17 | 13 | 17 | 19 | 21 |
| Tweezijdige OMA | 75 | 64 | 76 | 62 | 51 | 65 | 55 | 61 |
| Bomberend trommelvlies | 26 | 22 | 29 | 24 | 21 | 27 | 18 | 20 |
| Gemiddelde follow-up tijd (maanden) | nvt | | nvt | | 46 | | 45 | |
| Extra gebruik antibiotica binnen 6 maanden na insluiting* | 39/105 | 37 | 44/104 | 42 | 23/73 | 32 | 32/81 | 40 |

BLWI = bovensteluchtweginfectie

OMA = otitis media acuta

nvt = niet van toepassing

* Ten minste één kuur antibiotica binnen zes maanden na einde van de behandeling bij insluiting

Tabel 2 Klinische uitkomsten tussen zes maanden en drie jaar na de start van het gerandomiseerde onderzoek

| Uitkomst | Amoxicilline (n = 78) | | Placebo (n = 90) | | RV | 95%-BI | RR | 95%-BI |
|-------------------|-----------------------|----|------------------|----|-----|--------|-----|---------|
| | n | % | n | % | | | | |
| Recidiverende OMA | 47/75 | 63 | 37/86 | 43 | +20 | 5-35 | 1,5 | 1,1-2,0 |
| Verwijscijfer | 24 | 30 | 27/89 | 30 | 0 | -14-14 | 1,0 | 0,6-1,6 |
| Chirurgie | 16 | 21 | 27 | 30 | -9 | -23-4 | 0,7 | 0,4-1,2 |

RV = risicoverschil; RR = relatief risico; BI = betrouwbaarheidsinterval; OMA = otitis media acuta

lineergroep en 27 van de 90 (30%) kinderen in de placebogroep een kno-operatie (risicoverschil -9%; 95%-BI -23%-4%).

Sensitiviteitsanalyses betreffende de primaire uitkomst, waarbij we alleen kinderen analyseerden die geen antibiotica kregen in de eerste 6 maanden na inclusie (n = 99), liet een risicoverschil zien van 32% (95%-BI 13-51%) en een gecorrigeerde oddsratio van 4,4 (95%-BI 1,7-11,5).

Beschouwing

Gebruikmakend van een vragenlijst over OMA-recidieven vonden wij dat de kinderen die men oorspronkelijk met een antibioticum had behandeld 20% meer kans op een recidief hebben, dan de kinderen die een placebo hadden gekregen. De bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen zijn breed en daarom moeten we de nodige voorzichtigheid betrachten bij de interpretatie van deze resultaten.

Voor zover wij weten is dit het eerste onderzoek dat dergelijke langetermijnresultaten beschrijft. Andere onderzoekers beschrijven de effecten tot 1 jaar en melden geen verschil tussen de groepen.^{7,13} Dit komt overeen met onze resultaten na 6 maanden – op dat moment vonden wij dezelfde percentages recidieven in de

amoxicillinegroep en de placebogroep (51% versus 50%; risicoverschil 1%; 95%-BI -12-15%).¹²

We kunnen onze bevindingen verklaren aan de hand van ongunstige verschuivingen in de kolonisatie van de nasofarynx als gevolg van antibioticagebruik.⁸⁻¹¹ Een andere verklaring, die men ook in het kader van onderzoek naar bacteriële faryngitis heeft geopperd, is dat het gebruik van antibiotica in een vroeg stadium van infectie de immuunrespons verzwakt en daardoor bij volgende episoden een verminderde afweer veroorzaakt.¹⁴⁻¹⁶ Bij beide verklaringen zouden recidieven echter vooral in de eerste periode na het gebruik van antibiotica moeten voorkomen, maar dat was bij ons onderzoek niet het geval. Niettemin zijn onze resultaten erg robuust: ongecorrigeerde, gecorrigeerde en sensitiviteitsanalyses toonden een relevant klinisch verschil aan.

Een sterk punt van ons onderzoek is dat de meeste ouders op het moment van invullen van de vragenlijst nog steeds niet wisten welke behandeling hun kind had gekregen. Dankzij het gebruik van een vragenlijst kregen we zicht op echte recidieven en niet slechts op herbezoeken bij de huisarts.

Anderzijds kent ons onderzoek ook enkele beperkingen. Ten eerste kunnen we onder-, dan wel overrapportage van OMA niet vol-



Foto: Shutterstock/Arvind Balamaran

ledig uitsluiten, omdat we onze resultaten baseren op de vragenlijsten die de ouders hebben ingevuld. Daardoor kunnen de recidiefrisico's vertekend zijn. Het is echter te verwachten dat deze vertekening in beide groepen hetzelfde is, zeker omdat de meeste ouders op het moment dat ze de vragenlijst invulden niet wisten welke behandeling hun kind had gekregen. Ten tweede stuurde 70% van de ouders die aanvankelijk aan het onderzoek deelnamen de vragenlijst terug. Dit kan hebben geleid tot een selectie van kinderen die 'otitis prone' zijn. Maar de gegevens van de kinderen die in dit vervolg participeerden verschilden niet van die van de deelnemers aan het oorspronkelijke onderzoek.

Ten derde hebben we geen Cox regressieanalyse gedaan omdat we alleen voor een periode van drie jaar naar het aantal recidieven hebben gekeken. Omdat de gemiddelde follow-up tijd voor beide groepen gelijk was verwachten we niet dat een Cox regressieanalyse de resultaten zou hebben veranderd.

Ten vierde kan de late rapportage van onze bevindingen door tussentijdse veranderingen in het beleid bij OMA onze resultaten minder actueel maken. In Nederland schrijven artsen echter nog steeds bij ongeveer de helft van de kinderen met OMA antibiotica voor.¹⁷ Wij denken dan ook dat onze resultaten ook vandaag de dag nog van belang zijn.

Conclusie

We kunnen stellen dat een recidief OMA vaker voorkomt bij kinderen die men aanvankelijk met een antibioticum had behandeld. Dit is een extra reden om consciëntieus te zijn bij het voorschrijven van antibiotica aan kinderen met OMA.

Literatuur

- 1 Rovers MM, Schilder AGM, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. *Lancet* 2004;363:465-73.
- 2 Damoiseaux RAMJ, Van Balen FAM, Leenheer WAM, Kolnaar BGM. NHG-Standaard Otitis media acuta bij kinderen. *Huisarts Wet* 2006;49:615-21.
- 3 Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 2006;368:1429-35.
- 4 Damoiseaux RAMJ, Van Balen FAM, Hoes AW, Verheij TJM, De Melker RA. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *Br Med J* 2000;320:350-4.
- 5 Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 1. Art. No.: CD000219.
- 6 Williamson I, Bengte S, Mullee M, Little P. Consultations for middle ear disease, antibiotic prescribing and risk factors for reattendance: a case-linked cohort study. *Br J Gen Pract* 2006;56:170-5.
- 7 Little P, Moore M, Warner G, Dunleavy J, Williamson I. Longer term outcomes from a randomised trial of prescribing strategies in otitis media. *Br J Gen Pract* 2006;56:176-82.
- 8 Ghaffar F, Muniz LS, Katz K, Smith JL, Shouse T, Davis P, et al. Effects of large dosages of amoxicillin/clavulanate or azithromycin on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, nonpneumococcal α -hemolytic *Streptococci*, and *Staphylococcus aureus* in children with acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2002;34:1301-9.
- 9 Dagan R, Leibovitz E, Cheletz G, Leiberman A, Porat N. Antibiotic treatment in acute otitis media promotes superinfection with resistant *Streptococcus pneumoniae* carried before initiation of treatment. *J Infect Dis* 2001;183:880-6.
- 10 Brook I, Gober AE. Antimicrobial resistance in the nasopharyngeal flora of children with acute otitis media and otitis media recurring after amoxicillin therapy. *J Med Microbiol* 2005;54:83-5.
- 11 Heikkinen T, Saeed KA, McCormick DP, Baldwin C, Reisner BS, Chonmaitree T. A single intramuscular dose of ceftriaxone changes nasopharyngeal bacterial flora in children with acute otitis media. *Acta Paediatr* 2000;89:1316-21.
- 12 Damoiseaux RAMJ, Rovers MM, Van Balen FAM, Hoes AW, De Melker RA. Long-term prognosis of acute otitis media in infancy: determinants of recurrent acute otitis media and persistent middle ear effusion. *Fam Pract* 2006;23:40-5.
- 13 Burke P, Bain J, Robinson D, Dunleavy J. Acute red ear in children: controlled trial of non-antibiotic treatment in general practice. *Br Med J* 1991;303:558-62.
- 14 Pichichero ME, Casey JR. Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:851-7.
- 15 Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, De Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *Br Med J* 2000;320:150-4.
- 16 Little P, Williamson I, Warner G, Gould C, Gantley M, Kinmonth AL. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *Br Med J* 1997;314:722-7.
- 17 Kuyvenhoven M, Van Essen G, Schellevis F, Verheij T. Management of upper respiratory tract infections in Dutch general practice; antibiotic prescribing rates and incidences in 1987 and 2001. *Fam Pract* 2006;23:175-9.