

Amoxicilline/clavulaanzuur voor OMA bij kinderen van 6 tot 23 of

Achtergrond Acute otitis media (OMA) is de belangrijkste reden waarom artsen antibiotica voorschrijven bij kinderen (zeker in de V.S.). In 78% van de gevallen geneest OMA spontaan binnen de 3 dagen. Men moet ongeveer 16 kinderen (van elke leeftijd) met een antibioticum behandelen om bij één kind de pijn sneller te milderen. Ongewenste effecten komen voor bij 1 op 24 kinderen¹. Voor een klinische genezing op dag 14 bedraagt de NNT 9 (95% BI van 6 tot 20) met

Samenvatting studie 1

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.

Klinische vraag

Wat is het voordeel van 10 dagen amoxicilline/clavulaanzuur op de symptomatische en otoscopische genezing vergeleken met placebo bij kinderen van 6 tot 23 maanden, met otoscopisch bevestigde acute otitis media en gevaccineerd tegen pneumokokken?

Bestudeerde populatie

- 291 kinderen met bevestigde OMA, gevaccineerd (minstens 2 doses) met het geconjugeerd pneumokokkenvaccin, gerekruteerd in een kinderziekenhuis en een pediatrisch centrum in Pennsylvanië (V.S.)
- criteria voor OMA: symptomen in de voorbij 48 u met een score van minstens 3 op de 'Acute Otitis Media Severity of Symptoms – AOM-SOS'-schaal (score van 0 tot 14, hoogste symptoomscore wijst op de meeste ernst) (geëvalueerd door de ouders), aanwezigheid van effusie in het middenoor, matig tot ernstig gebombeerd trommelvlies of licht gebombeerd trommelvlies met oorpijn of met duidelijk erytheem; onderzoek door ervaren otoscopist
- exclusie: andere acute infectie (bv. pneumonie), chronische aandoening (bv. mucoviscidose), allergie voor amoxicilline, gebruik van andere antibiotica in de voorbij 96 u, oorpijn gedurende meer dan 48 u, perforatie van het trommelvlies
- stratificatie in functie van wel of geen voorgeschiedenis van recidieven van OMA of van wel of geen contact met minstens 3 kinderen gedurende meer dan 10 u per week.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, **parallelgroepen** studie
- interventie: amoxicilline 90 mg/kg/dag en clavulaanzuur 6,45 mg/kg/dag in 2 giften per dag (n=144) versus placebo (n=147) gedurende 10 dagen
- paracetamol toegelaten indien nodig omwille van pijn of koorts
- bij therapiefalen: toediening van amoxicilline (90 mg/kg/dag) + cefixime (8 mg/kg/dag)
- symptomen: dagelijkse telefonische rapportering tot aan het eerste bezoek en bij elk volgend bezoek (D4 of 5, D10 tot 12, D21 tot 25), eveneens rapportering door ouders in dagboek
- laatste opvolgbezoek: tussen D21 en D25.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ tijd tot verdwijnen van de symptomen (=tijd tot de eerste AOM-SOS-score van 0 of 1 en tijd tot de tweede van 2 opeenvolgende AOM-SOS-scores van 0 of 1)
 - ~ symptomen: gemiddelde AOM-SOS-score gedurende eerste 7 dagen van de follow-up (in het oorspronkelijke protocol was dit een secundaire uitkomstmaat)
- secundaire uitkomstmaten: algemene klinische werkzaamheid, nood aan paracetamol, ongewenste effecten, nasofaryngeale kolonisatiegraad, gebruik van gezondheidszorg

- therapiefalen op en vóór D4 of D5: geen merkbare verbetering van de symptomen, verergering van otoscopische letsels, of beiden
- therapiefalen op en vóór D10 tot D12: geen volledig of bijna volledig verdwijnen van de symptomen en otoscopische letsels, onafgezien van een persisterende of genezen middenoor-effusie
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- 96% van de kinderen voltooide de studie en 85% kreeg minstens 80% van de doses
- primaire uitkomstmaten:
 - ~ tijd tot verdwijnen van de symptomen bij 1 meting van de AOM-SOS-score voor amoxicilline/clavulaanzuur (AC) versus placebo: 35% vs 28% op D2, 61% vs 54% op D4, 80% vs 74% op D7, geen significant verschil voor het totaal
 - ~ tijd tot verdwijnen van de symptomen bij 2 opeenvolgende metingen van de AOM-SOS-score voor AC versus placebo: 20% vs 14% op D2, 41% vs 36% op D4, 67% vs 53% op D7, p=0,04 voor het verschil van het totaal
 - ~ gemiddelde AOM-SOS-score: lager met AC gedurende de eerste 7 dagen op elk meetmoment (p=0,02); op D10 of D12 verschil van 0,87 met 95% BI van 0,29 tot 1,45, p=0,003; **gemiddeld gewogen verschil** 0,63 (95% BI van 0,15 tot 1,10; p=0,01); bij stratificatie in functie van de aanvankelijke ernst was er bij een AOM-SOS-score ≤8 geen significant verschil en bij een score van >8 wel een significant verschil (p=0,02)
- secundaire uitkomstmaten met significante verschillen: significant minder therapiefalen met AC op en vóór D4-5 (4% versus 23%, p<0,001) en op en vóór D10-12 (16% versus 51%, p<0,001).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij kinderen van 6 tot 23 maanden met acute otitis media een behandeling van 10 dagen AC de tijd tot het verdwijnen van de symptomen neigt te verminderen, evenals de globale symptoombelasting en de aanwezigheid van persisterende tekenen van acute infectie bij otoscopisch onderzoek.

Financiering van de studie: National Institute of Allergy and Infectious Diseases

Belangenconflicten: twee auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van GlaxoSmithKline en één auteur van GlaxoSmithKline en Merck.

ongewenste effecten bij 4 tot 10% van de kinderen². De aanbevelingen raden aan om 48 tot 72 u te wachten vooraleer eventueel antibiotica te starten, behalve in bepaalde duidelijk omschreven omstandigheden³. Sommige experts menen dat vroegere studies die geen duidelijk klinisch nut konden aantonen van antibiotica, teveel methodologische beperkingen hadden om betrouwbare conclusies te kunnen formuleren over de omstandigheden waarin men best onmiddellijk een antibioticum start⁴.

Klinische vraag

Wat is het voordeel van 7 dagen amoxicilline/clavulaanzuur op het symptomatische en otoscopische vlak in vergelijking met placebo bij kinderen van 6 tot 35 maanden met acute otitis media?

Samenvatting studie 2

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.

Bestudeerde populatie

- 319 kinderen van 6 tot 35 maanden (gemiddeld 16) met acute otitis media op basis van 3 inclusiecriteria:
 - ~ bij pneumatische otoscopie minstens 2 van volgende tekenen: bomberend trommelvlies, beperkte of geen mobiliteit van het trommelvlies, abnormale kleur of niet-doorschijnend (niet door littekenvorming), lucht/vochtniveau
 - ~ minstens 1 teken van acute ontsteking: erythemateuze vlekken of strepen of toegenomen vascularisatie op gebombeerd of geel trommelvlies
 - ~ acute symptomen (koorts, oorpijn of respiratoire symptomen)
- exclusiecriteria (vermeld op website): o.a. noodzakelijke of lopende antibioticatherapie, trommelvliesperforatie of trommelvliesbuisje, behandeling met systemische of nasale corticosteroïden of antihistaminica, oseltamivir, infectie met het EBV-virus in de voorbije 7 dagen, Down-syndroom of andere faciliterende factor voor OMA, veelvuldig braken, twijfelachtige therapietrouw bij de ouders.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, **parallelgroepen** studie
- interventie: amoxicilline 40 mg/kg/dag en clavulaanzuur 5,7 mg/kg/dag in 2 giften per dag (n=162) versus placebo (n=160) gedurende 7 dagen
- op dag 1: nasofaryngeale kweek
- toegelaten geneesmiddelen: pijnstillers en koortswerende middelen, pijnstillende oordruppels en decongestieve neusdruppels
- controlebezoeken op D2 en D8: controle van dagboek en van therapietrouw en klinisch onderzoek (indien mogelijk door dezelfde arts)
- laatste opvolging: D8.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd tot therapiefalen
- therapiefalen gedefinieerd op basis van één van de volgende (onafhankelijke) criteria (de eerste 2 criteria op basis van het oordeel van de ouders): geen algemene verbetering op D3, verergering van de toestand van het kind op elk mogelijk tijdstip, geen verbetering van de otoscopische letsels op D8, trommelvliesperforatie, ernstige infectie met nood aan systemische antibiotica (o.a. mastoïditis, pneumonie), iedere aanleiding om te stoppen met de studie (ongewenste effecten, geen therapietrouw voor het onderzochte geneesmiddel)

- secundaire uitkomstmaten (geëvalueerd door de arts): tijd tot het noodzakelijk instellen van een andere behandeling, contralaterale otitis media
- symptomen, gebruikte geneesmiddelen, afwezigheid in kinderopvang of op het werk, ongewenste effecten vermeld in het dagboek van de ouders
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: therapiefalen op D8 bij 18,6% van de kinderen met AC en bij 44,9% in de placebogroep (p<0,001), het verschil was reeds merkbaar op D3; risicoreductie voor therapiefalen van 62%: **HR 0,38** (95% BI van 0,25 tot 0,59, p<0,001)
- secundaire uitkomstmaten: AC leidde tot significant minder nood aan een andere behandeling (p<0,001) en tot minder contralaterale otitis (p=0,007); geen verschil tussen beide interventies voor analgetica en koortswerende middelen
- ongewenste effecten: 52,8% met AC en 36,1% met placebo: verschil van 16,7% (95% BI van 5,8 tot 27,6, p=0,003); geen kinderen met mastoïditis; in de placebogroep 1 kind met pneumokokkenbacteriëmie en 1 kind met pneumonie; AC gaf significant frequenter diarree (21,2% meer, 95% BI van 10,6 tot 31,9), exantheem en luierdermatitis.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat antibiotica een voordeel hebben bij kinderen met acute otitis media in vergelijking met placebo maar tot meer ongewenste effecten kunnen leiden. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen welke kinderen het meeste baat hebben bij antibiotica om de kans op onnodig antibioticagebruik en op de ontwikkeling van bacteriële resistentie te vermijden.

Financiering van de studie: European Society for Paediatric Infectious Diseases en verschillende particuliere en openbare fondsen.

Belangenconflicten (op website N Eng J Med): verschillende auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van universiteiten en verschillende instellingen; 1 auteur verklaart vergoedingen te hebben ontvangen voor 'consultancy' bij 2 firma's die niet bij de hier besproken studie betrokken waren.

Bespreking studie 1 (kinderen van 6 tot 23 maanden)

Methodologische beschouwingen

De oorspronkelijke methodologie van deze studie is correct en strikter dan bij vroegere studies, die methodologisch een onvoldoende kregen⁴. Op de website van de N Engl J Med merkt een lezer op dat het originele protocol (gepubliceerd op Clinicaltrials.gov) niet volledig overeenkomt met de publicatie van de studie. Een belangrijke discrepantie situeert zich op het vlak van de uitkomstmaten. Ziekte last, een secundaire uitkomstmaat in het initiële protocol, wijzigde in de gepubliceerde versie naar een primaire uitkomstmaat. Voor deze uitkomstmaat werd een significant verschil aangetoond. In tegenstelling tot de initieel primaire uitkomstmaat waar er voor het eerste luik (tijd tot normaliseren van symptoomscore) geen significant verschil was, terwijl er wel een verschil was voor het tweede luik (tijd tot de tweede normale symptoomscore). Op Clinicaltrials.gov staan trouwens 73 wijzigingen vermeld ten opzichte van het oorspronkelijke protocol. De auteurs berekenden de power van de studie op de originele primaire uitkomstmaat en ze vermelden geen aanpassingen volgend op een wijziging van de eindpunten. De auteurs verklaren nergens in hun publicatie waarom ze voor de inclusie van de kinderen 3 punten kozen als afkappunt op de AOM-SOS-schaal en ze zeggen evenmin iets over de klinische relevantie om voor de uitkomstmeting een score van 1 (of 0) te gebruiken. Een ervaren otoscopist stelde de diagnose, wat de extrapoleerbaarheid van de resultaten van deze studie bemoeilijkt. Het is immers niet gemakkelijk om een otoscopie uit te voeren bij (zeer) jonge kinderen. We willen er op wijzen dat de referentiecriteriën voor OMA niet gewijzigd zijn: de auteurs van een meta-analyse (2010²) nemen een analyse van gevoeligheid en specificiteit uit 1989 over (ook opgenomen in de Belgische aanbeveling over acute otitis³). De auteurs berekenden een power van 80% om in de placebogroep een daling van de symptomen te kunnen vaststellen van <66%. De hierboven vermelde resultaten konden een dergelijk verschil echter niet aantonen.

Interpretatie van de resultaten

Alle kinderen in deze Amerikaanse studie waren gevaccineerd tegen pneumokokken. De pathogene stammen die verantwoordelijk zijn voor OMA kunnen dus verschillen van de stammen die men vindt bij een (over het algemeen) niet-gevacceerde populatie, met mogelijk een verschil in virulentie. Door de toename van pneumokokkenvaccinatie bij pasgeborenen in België ligt de populatie van deze Amerikaanse studie waarschijnlijk dicht bij deze van de Belgische. Uit een meta-analyse van 2010² bleek dat in de weinige studies die de evolutie van de kiemen tussen pre- en postpneumokokkenvaccinatie onderzochten, de frequentie van pneumokokken daalde en deze van H. influenzae steeg. De dosis amoxicilline in deze Amerikaanse studie was hoog (90 mg/kg/dag) waardoor het risico van ongewenste effecten sterk toenam. De auteurs geven zelf toe dat de verschillen in symptoomscores matig zijn. We kunnen de klinische relevantie van deze verschillen in vraag stellen. Therapiefalen berust nooit louter op symptomen. Deze symptomen vormen nochtans meestal de basis voor de beoordeling van therapiefalen in de eerste lijn waar men niet altijd systematisch een otoscopie uitvoert. Een initiële stratificatie in functie van de ernst van de symptomen toont aan dat het verschil zich vooral voordeed bij kinderen die aanvankelijk ook ernstiger symptomen hadden. Dat brengt ons weer terug bij de vraag welke kinderen de arts het beste kan helpen met antibiotica (zie ook de bespreking van de studie van Tähtinen et al. hieronder).

Er waren geen significante verschillen na de behandeling tussen beide groepen op het vlak van faryngeale kolonisatie met resistente pneumokokken (onvoldoende power van de studie). Deze vraag blijft dus onbeantwoord.

Bespreking studie 2 (kinderen van 6 tot 35 maanden)

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze RCT is over het algemeen correct en goed beschreven. Toch is de selectie van de kinderen merkwaardig: op verwijzing van een verpleegkundige of een arts, waren het vaak de ouders die telefonisch contact namen met het eerstelijnsziekenhuis om de inclusievoorwaarden van de studie te kennen. Deze inclusiemethode kan leiden tot selectiebias. De auteurs berekenden dat de studie 90% power had om 15% minder therapiefalen te bekomen met AC dan met placebo. Daarbij veronderstelden ze dat er 25% therapiefalen zou optreden met placebo (in de realiteit was het meer). De kenmerken van deze Finse studiepoblakie verschillen met deze van de Amerikaanse studie: slechts 1,9 tot 2,5% van de Finse kinderen was gevaccineerd tegen pneumokokken ten opzichte van alle kinderen in de Amerikaanse studie. Dat verschil leidde zeer waarschijnlijk ook tot een verschil in pneumokokkenstammen die de infectie veroorzaakten (ongeveer 60% van de kinderen had pneumokokken bij afname van een nasofaryngeale kweek), met geen enkele initiële resistentie tegen AC.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs berekenden voor de primaire uitkomstmaat dat men, om bij één extra kind therapiefalen te vermijden, 3,8 kinderen moest behandelen met AC (95% van 2,7 tot 6,2). Voor therapiefalen waren echter verschillende argumenten mogelijk waaronder alleen nog otoscopische tekenen op D8. Dit beantwoordt niet aan de realiteit op het terrein en is evenmin gebaseerd op een we-

tenschappelijk onderbouwd eindpunt (minder goede gezondheid voor deze kinderen op korte of lange termijn?). De analyse van de resultaten voor de verschillende uitkomstmaten toont aan dat er geen significant verschil was voor de algemene toestand op D3, maar wel een significant verschil voor de algemene toestand van het kind tijdens de volledige observatieperiode (beperkt tot 8 dagen), een eindpunt dat verantwoordelijk was voor de meeste gevallen van therapiefalen (15/30 in de AC-groep versus 32/71 in de placebogroep). Het feit dat er geen verschil was in nood aan analgetica en antipyretica lijkt in tegenstelling tot het verschil dat men vaststelde op het vlak van de algemene toestand van het kind: zouden meer klachten (koorts, huilen) niet moeten leiden tot meer gebruik van analgetica of antipyretica? AC doet de koorts sneller dalen (vanaf 6 u na de eerste dosis), de eetlust en activiteit sneller verbeteren en de geïrriteerdheid sneller afnemen (vanaf de tweede dag). De auteurs merken op dat ze dergelijke resultaten niet hadden voorzien. Vermits de studie onvoldoende power had om de verschillende elementen van de primaire uitkomstmaat te evalueren, vragen deze resultaten om bevestiging. Antibiotica hadden echter geen effect op oorspijn. Bij 1 kind in de antibioticagroep stelde men bij een nasofaryngeaal uitstrijkje een pneumokok vast die aanvankelijk intermediair en nadien volledig resistent was tegen penicilline. Ook hieruit kunnen we echter geen betrouwbare conclusie trekken. De lage dosis amoxicilline (40 mg/kg/dag) is geschikt in het kader van een studie, maar in de praktijk kan men deze alleen aanbevelen in regio's waar men pneumokokken met intermediaire resistentie tegen penicilline moet dekken.

Damoiseaux et al. includeerden in hun RCT (2000) alleen kinderen van 6 tot 24 maanden⁵. Amoxicilline had een positief effect op de verbetering van de symptomen (oorpijn, koorts $\geq 38^\circ$, huilen, geïrriteerdheid) met een NNT van 7-8 op D4. In de amoxicillinegroep trad 1 geval van meningitis op en geen enkel geval van mastoïditis. In de studie van Hoberman et al. deed zich bij 1 kind mastoïditis voor in de placebogroep. In de placebogroep van Tähtinen et al. had 1 kind pneumokokkenbacteriëmie en 1 kind een pneumonie. Omdat deze complicaties zo zeldzaam zijn, kunnen we nog steeds geen betrouwbare conclusie trekken over het nut van antibiotica om deze complicaties te vermijden. Het voorschrijven van AC ontslaat de arts niet om attent te blijven. Complicaties van OMA komen ook voor bij kinderen die antibiotica nemen. De symptomen zijn soms minder ernstig. Dat kan een doeltreffende diagnostiek verhinderen⁶.

In vergelijking met andere studies die het effect van antibiotica evalueerden voor de behandeling van OMA, was het belangrijkste verschil dat Hoberman et al. vaststelden meer therapiefalen in de placebogroep. Dat heeft vooral te maken met de gekozen parameters die therapiefalen bepaalden. Het zijn de otoscopische criteria die het verschil maakten. Volgens de auteurs waren symptomen alleen nooit verantwoordelijk voor therapeutisch falen. Een verschil dat alleen gebaseerd is op otoscopische criteria roept echter vragen op: de prognose van kinderen die asymptomatisch zijn geworden, maar nog otoscopische tekenen vertonen met vermoeden van infectie, is onbekend. Hebben deze kinderen meer kans om later ziek te worden? Dat is niet bewezen.

De auteurs motiveren onvoldoende waarom ze kozen voor AC. Zoals vermeld in de Belgische aanbeveling³ en in de antibioticagids van BAPCOC⁷, is de pneumokok de potentieel gevaarlijkste kiem. AC heeft geen enkel voordeel ten opzichte van amoxicilline voor de eradicatie van een resistent geworden pneumokok (intrinsieke resistentie tegen penicilline). In theorie kan er een voordeel zijn bij betalactamaseproducerende H. influenzae, maar H. influenzae is zeker niet de meest frequente kiem (de relatieve frequentie stijgt echter bij kinderen die gevaccineerd zijn tegen pneumokokken (cfr. de studie van Hoberman et al.)). H. influenzae is echter zelden resistent tegen amoxicilline, behalve na herhaalde en/of langdurige antibioticabehandelingen (bv. bij COPD). In de studie van Hoberman et al. wijzigde AC het nasofaryngeale dragerschap van betalactamase-producerende H. influenzae niet (12% bij aanvang en 12% na 21-25 dagen). Het verschil tussen de door onszelf berekende NNT voor symptomatische verbetering op D4 in de studie van Hoberman et al. en de NNT in de bovenvermelde studie van Damoiseaux et al. met amoxicilline bij dezelfde leeftijdsgroep, is zo klein dat een voorkeur voor AC niet te verdedigen is: NNT van 14 met amoxicilline/clavulaanzuur en NNT van 7-8 met amoxicilline, beide versus placebo. We moeten echter voorzichtig zijn bij het interpreteren van dergelijke indirecte vergelijkingen.

De resultaten van Tähtinen et al. zijn voor de globale leeftijdsgroep duidelijk meer in het voordeel van antibiotica dan de resultaten van vroegere studies en systematische reviews^{1,2}. De auteurs geven zelf aan dat het grotere verschil te maken heeft met de stringenter inclusiecriteria die ze hanteerden (diagnostiek) en met de inclusie van kinderen met ernstiger symptomen of otoscopische tekenen. Het grotere verschil is ook te wijten aan de hogere graad van therapiefalen in de placebogroep van Tähtinen et al., wat zeer waarschijnlijk verband houdt met bovenvermelde inclusiecriteria. De algemene toestand in de placebogroep is op D8 niet verbeterd of zelfs verergerd bij 29,7% van de

kinderen. De vraag blijft: hoe kunnen we de kinderen opsporen die het meeste baat zullen hebben van een antibioticum (werkzaamheid in verhouding tot de ongewenste effecten waaronder microbiële resistentie op het individuele en/of het collectieve vlak)? Rovers⁸ onderzocht voor deze vraag in 2006 reeds de literatuur in een meta-analyse met individuele patiëntgegevens. De resultaten van deze meta-analyse toonden aan dat antibiotica bij OMA een positief effect hebben op pijn en koorts bij kinderen jonger dan twee jaar met bilaterale OMA of bij kinderen met otoree⁹. Men moet minder kinderen met deze karakteristieken behandelen om bij één kind de symptomen te doen verdwijnen (NNT 3-4).

Besluit van Minerva

De Amerikaanse studie van Hoberman et al. bij kinderen van 6 tot 23 maanden toont aan dat er een significant voordeel is van AC versus placebo voor de behandeling van acute otitis media gediagnosticeerd door een ervaren otoscopist. Men stelde een gunstige evolutie vast van het otoscopische beeld maar niet van de symptomen.

De Finse studie van Tähtinen et al. bij kinderen van 6 tot 35 maanden toont een significant voordeel aan van AC voor de behandeling van acute otitis media, op basis van een strikte diagnose. De winst bestaat uit minder therapiefalen zowel symptomatisch als otoscopisch.

Voor de praktijk

De auteurs van de Belgische aanbeveling³ en van de BAPCOC-antibioticagids⁷ besluiten dat antibiotica over het algemeen niet onmiddellijk aangewezen zijn bij OMA, behalve in sommige omstandigheden:

- kinderen jonger dan 6 maanden (minder immuunweerstand, frequenter agressieve kiemen)
- kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar als hun algemene toestand sterk verslechtert

Bij kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar zijn antibiotica aangewezen bij een ongunstige evolutie na 48 u en wanneer de diagnose bevestigd is.

Bij kinderen ouder dan 2 jaar zijn antibiotica aangewezen als hun algemene toestand sterk achteruitgaat, er geen verbetering optreedt na 72 u of bij recidief binnen de 12 maanden.

De voorkeur gaat naar amoxicilline aan een dosis van 75-100 mg/kg/dag in 3 of 4 giften gedurende 5 tot 7 dagen.

De twee hier besproken RCT's met AC (90 mg of 40 mg amoxicilline/kg/dag gedurende 10 of 7 dagen twee maal per dag), stellen deze aanbevelingen niet in vraag.

Referenties: zie website www.minerva-ebm.be