

Behandling af børn med akut otitis media



Forskertræningsopgave udarbejdet af:

Charlotte Westphal Eriksen

Dorthe Hørberg

Camilla Schweizer

Lærke Thomsen

Astrid van der Meijden

Vejleder:

Rikke Svendsen

Januar 2010

Indholdsfortegnelse

Indledning	3
Formål	3
Baggrund	4
Materiale og metode.....	5
Resultater	6
Kritisk gennemgang af artiklerne	10
Diskussion	14
Konklusion	16
Referenceliste.....	17

Indledning

Akut otitis media (AOM) hos førskolebørn er en hyppig henvendelsesårsag hos såvel den praktiserende læge som i lægevagten. Ved 3 års alderen har 80 % af alle børn haft mindst et tilfælde af AOM. Det er dermed en af de hyppigst forekommende infektionssygdomme hos børn og bidrager dermed direkte og indirekte til væsentlig samfundsøkonomiske omkostninger i form af udgifter til behandling samt sygefravær (13).

Der foreligger til behandling af sygdommen guidelines og evidensbaserede undersøgelser. Trods dette oplever vi i hverdagen en manglende konsensus. Skal der gives antibiotika? Og i så fald til hvilke børn?



Vi ved, at der, hos i øvrigt raske børn, oftest er tale om et mildt sygdomsforløb, der hos de fleste går over af sig selv i løbet af nogle få dage. Sygdommen er hos en stor del af børnene forårsaget af en virusinfektion. Som almene medicinere er vi forpligtede til at modarbejde udviklingen af, at der fremkommer flere resistente bakterier. Dette kan vi gøre ved at undgå unødvendig ordination af antibiotika. I dag udskrives i DK antibiotika til 90 % af patienter med AOM (15).

Ydermere finder vi det interessant, at der er stor variation i, hvorvidt AOM behandles med antibiotika fra land til land. I USA og Canada behandles 95 % af børn med AOM med antibiotika. Hvorimod man for eksempel i Holland observerer og behandler symptomatisk i 24-48 timer før eventuel antibiotikabehandling iværksættes. Her behandles således kun 56 % med antibiotika (2, 10).

Formål

Formålet med opgaven er at undersøge, om man ved behandling med antibiotika til AOM, hos børn i alderen 0-5 år i almen praksis, afkorter symptomernes varighed og mindsker forekomsten af komplikationer. Desuden undersøges hvilke børn, man skal behandle med antibiotika. På baggrund af dette udfærdiges i opgaven en evidensbaseret vejledning til brug i almen praksis og i lægevagten ved behandling af børn med AOM.

Vores hypotese er, at der, hos i øvrigt raske børn med AOM i alderen 0-5 år, ikke er forskel på symptomvarighed og forekomst af komplikationer, hvad enten de behandles med antibiotika eller symptombehandles alene.

Baggrund

AOM udvikler sig oftest fra en simpel øvre luftvejsinfektion. Mucosa i nasopharynx og den eustatiske tuba isthmus hæver på grund af infektionen. Der sker således en obstruktion, og væske akkumuleres i mellemøret. Sekundært hertil kan bakteriel og/eller viral infektion i væsken give inflammation i mellemøret med de kendte tegn, der ses ved AOM. Det er for eksempel feber, ørepine, opkastning, irritabilitet, rød frembulende trommehinde samt afladet tympanometrisk kurve.

Hos ca. 10 % vil der efterfølgende være sekretorisk otitis media (SOM), som hos 70-80 % vil svinde spontant i løbet af en 6 måneders periode (14).

Hvis man skal behandle AOM effektivt, er det nødvendigt at have en kvalificeret formodning om bakteriologien i det inficerede mellemøre. Man har fundet, at væsken i mellemøret hyppigst er koloniseret med *Streptococcus pneumoniae* (26 %), *Hæmophilus influenzae* (23 %) og *Moraxella catarrhalis* (23 %)(13, 14). Undersøgelser tyder dog på, at AOM forårsaget *Hæmophilus influenzae* er sjældnere ved de første infektioner, mens hyppigheden op mod tredobles ved recidiverende AOM. Et lignende mønster er beskrevet for *Moraxella catarrhalis* (14). 94 % af *Moraxella catarrhalis* samt 14 % af *Hæmophilus influenzae* har vist sig at være beta-laktamaseproducerende (14).

Undersøgelser har vist, at der er patogene bakterier i 22 % af tilfældene med SOM, hovedsagelig *Hæmophilus influenzae*(13 %). Derudover har man ved en undersøgelse af mellemøresekret kunne påvise endotoxiner fra gram negative bakterier på 88 % af det undersøgte materiale. Dette indikerer, at AOM forårsaget af gram negative bakterier, via endotoxiner, kan vedligeholde SOM længe efter, at bakterierne er forsvundet (14).

Rationel farmakoterapi har kommenteret de undersøgelser, artikel 14 refererer til. Man har her den opfattelse, at der efter indførsel af Hib-vacc. oftest vil være tale om akapsulære *Hæmophilus influenzae* stammer, som Fenoxymethylpenicillin vil være virksom overfor. Derudover angiver man, at de væsentligste bakteriologiske fund ved AOM vil være Pneumokokker og Hæmolytiske Streptokokker. Derfor anbefaler Rationel Farmakoterapi at behandle AOM med smalspekteret Penicillin (15).

I den daglige kliniske hverdag opnår man stort set aldrig en reel viden om de bakteriologiske forhold ved AOM, hvor man vælger at behandle med antibiotika. Vi har en række anbefalinger, dels danske, men via nettet også norske, som man kan støtte sig til ved udvælgelsen af de patientgrupper, der bør behandles aktivt, samt valget af et evt. antibiotika (11, 12, 15). Men i den kliniske hverdag fornemmer man hurtigt, at vi på nogle punkter mangler viden om, hvad der egentlig er patogenesen i mellemøret ved AOM. På baggrund af APO-rapporten fremgår det også med al tydelighed, at klinikerne behandler anderledes end anbefalet (9).

Materiale og metode

Til at belyse formålet er valgt et litteraturstudie. Opgaven bygger på systematisk gennemgang af international og national litteratur om akut otitis media.

Litteratursøgning er foretaget på artikeldatabaserne PubMed og Cochrane.

På PubMed er søgt under ordene: Otitis media AND acute AND complications og med følgende "limits": Metaanalyser og randomiserede undersøgelser, børn i alderen 0-5 år, publiceret i tidsperioden 1999 til 2009 samt engelsk og dansk sprog.

Ud fra denne søgning fremkom 23 artikler, hvoraf 7 er udvalgt. De inkluderede artikler omhandler behandling af AOM med antibiotika versus placebo eller "watchfull waiting" i forhold til kortsigtede symptomer som ørepine og feber samt i forhold til udvikling af SOM og mastoiditis. Desuden er der i flere af artiklerne undersøgt, hvilke subgrupper der vil have gavn af antibiotika. De ekskluderede artikler omhandlede blandt andet undersøgelser med børn af anden etnisk baggrund og undersøgelser foretaget på pædiatriske afdelinger eller skadestuer, hvorfor de ikke er sammenlignelige med danske forhold hos praktiserende læger. Dog har vi anvendt en enkelt artikel fra en skadestue i Ottawa, hvor praktiserende læger deltager. Desuden var der blandt de ekskluderede artikler nogle, som omhandlede profylaktisk behandling og drænanlæggelse, hvilket falder uden for opgavens emne.

På Cochrane Library er søgt under samme søgeord og her fremkom 56 artikler, hvoraf 1 er udvalgt efter samme kriterier som ovenstående.

Via den norske lægehåndbog på www.legehandboka.no ved at søge på "Akut otitis media" og under "kilder" gennem referencelisten er fundet to yderligere artikler henholdsvis referencenote 15 og 23, svarende til artiklen "Effects of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children" og "Recurrence up to 3,5 years after antibiotic treatment of acute otitis media in very young Dutch children".

De 8 ud af de 10 ovenstående artikler er systematisk gennemgået med kritisk litteraturlæsning, resultatgennemgang med videre og er således brugt til at undersøge nul hypotesen og dermed til at besvare opgavens formål.

De øvrige artikler er sammen med anbefalinger fra IRF samt APO-rapporten omhandlende luftvejsinfektioner anvendt som referenceramme og baggrundsstof.

Resultater

Artikel 1:

Antibiotic Therapy to prevent the development of asymptomatic middle ear effusion in children with acute otitis media.

Metaanalyse baseret på 5 randomiserede, kontrollerede undersøgelser fra 1991 til 2005. I alt 1328 børn i alderen 6 måneder til 12 år.

Formålet var at bestemme, hvilke børn med AOM som udvikler SOM og vurdere antibiotikas (amoxicillin) effekt i forhold til at forhindre udviklingen af SOM hos børnene målt efter 1 måned.

Man fandt, at den subgruppe, som har størst risiko for udvikling af SOM, er børn < 2 år og børn med recidiverende AOM. Der var ingen signifikant effekt af antibiotika versus placebo i forhold til at forhindre SOM efter AOM. Således anbefales antibiotika ikke til at forebygge SOM.

Artikel 2:

Evidence assesment of management of acute otitis media: The role of antibiotics in Treatment of uncomplicated acute otitis media.

Metaanalyse baseret på artikler fra 7 databaser i tidsrummet 1966-1999 samt referencelister.

Formålet var at undersøge naturhistorien af ukompliceret AOM med hensyn til suppurative komplikationer og effekten af antibiotika behandling på dette hos børn i alderen 4 uger til 18 år. Desuden at undersøge effekten af forskellige antibiotika på AOM, forskellige doser og behandlingsvarighed. Man kiggede på randomiserede, kontrollerede undersøgelser og kohortestudier.

Man fandt, at størstedelen af børn med ukompliceret AOM kommer sig spontant uden suppurative komplikationer. Behandling med amoxicillin/ampicillin gav kun en mindre terapeutisk effekt, NNT 8. Man fandt desuden ingen evidens for, at et specifikt antibiotika regime var mere effektivt mod at afhjælpe/mindske symptomerne. Ved visse typer antibiotika fandt man flere gastrointestinale bivirkninger.

Artikel 3:

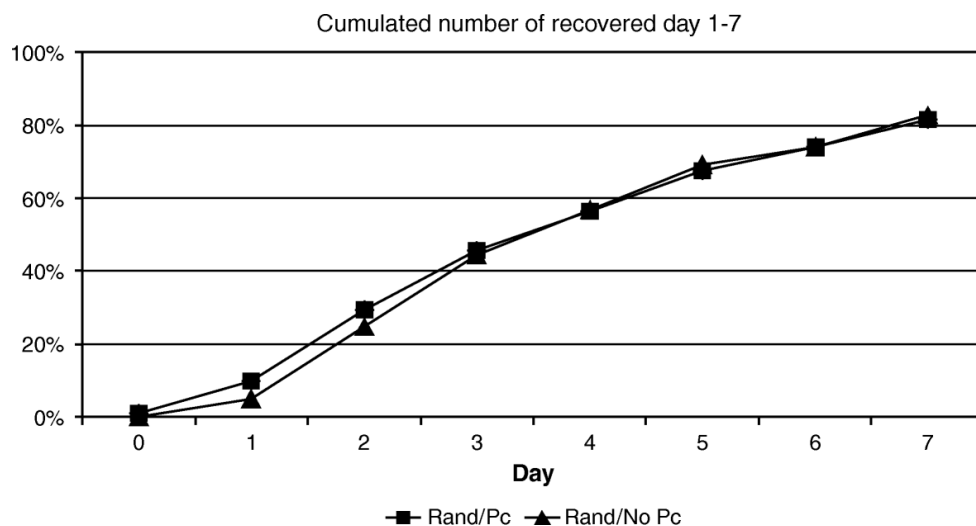
Evaluation of phenoxymethylpenicillin treatment of acute otitis media in children aged 2-16.

En åben prospektiv randomiseret undersøgelse blandt 72 praktiserende læger fordelt på 32 helsecentre i Sydsverige. I alt 179 børn i alderen 2-16 år deltog.

Formålet var at undersøge den kliniske helbredelse af AOM behandlet med eller uden V-penicillin. Det blev blandt andet vurderet på varigheden af smerter og på udviklingen af komplikationer i form af SOM eller perforation i op til 3 mdr. efter inklusionen. Desuden undersøgte man forbruget af sundhedsydelse i de to grupper.

Man fandt, at gruppen behandlet med antibiotika havde signifikant færre smerter på første dagen og anvendte færre analgetika. Efter 2 dage var der ingen forskel på de to grupper og der var heller ikke forskel i hverken helbredelsestiden eller i udviklingen af komplikationer. Den

mediane helbredelsestid var 4 dage i begge grupper (se figur 1). Gruppen uden antibiotika havde betydelig flere genhenvendelser til sundhedssektoren end gruppen, hvor der initialt blev behandlet med antibiotika.



FIGUR 1 The cumulative number of patients by parents reported as recovered according to parent's diary records.

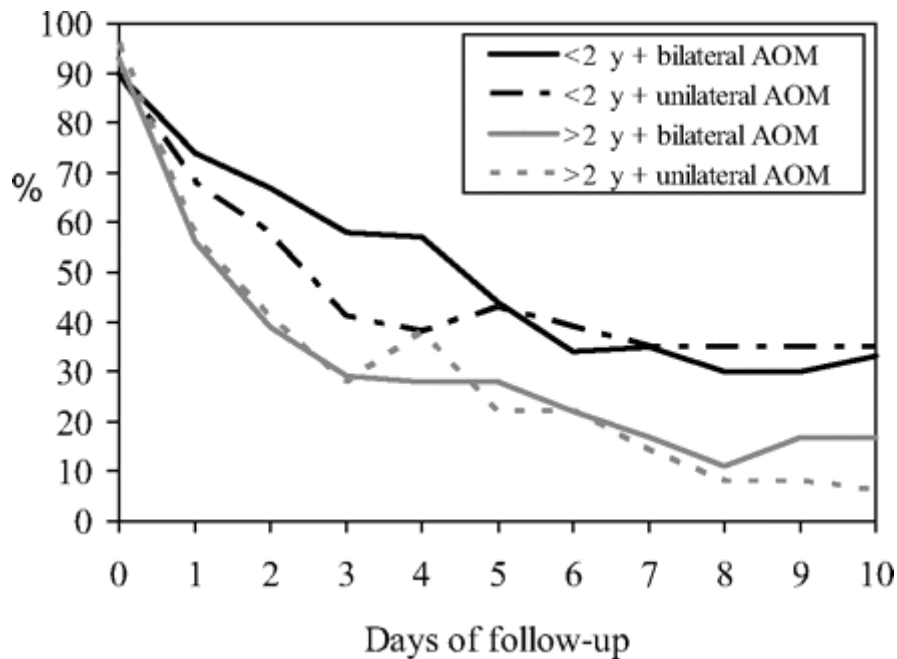
Artikel 4:

Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media not treated initially with antibiotics.

En amerikansk metaanalyse af individuelle patientdata fra 2007 omfattende 6 randomiserede undersøgelser med 824 børn i alderen 6 måneder til 12 år.

Formålet var at bestemme faktorer, som kunne forudsige et protraheret forløb på børn med AOM målt på feber og/eller smerter på 3.-7. dagen.

Man fandt, at risikofaktorer for et forlænget forløb, er børn < 2 år og med bilateral AOM (se figur 2).



FIGUR 2 Proportions of children with AOM with a prolonged course (defined as pain and/or fever) in the subgroups with the predicting variables during the follow-up period.

Artikel 5:

Primary care - Predictors of poor outcome and benefits from antibiotics in children with acute otitis media.

Randomiseret undersøgelse foretaget i almen praksis på 315 børn i alderen 6 mdr. til 10 år. Formålet var at undersøge prediktorer, som kan forudsige dårligt forløb målt på kortsigtede symptomer som smerte og natlig uro på 3. dagen samt undersøge, om denne gruppe kunne have effekt af antibiotika (Amoxicillin).

Man fandt, at højfebrile børn med hoste og opkast på 1. dagen havde en højere risiko for "poor outcome" på 3. dagen.

Man fandt ligeledes, at denne gruppe børn havde den største effekt af antibiotika med det samme. Tillæg af hoste havde dog ikke så stor betydning. Således var høj feber og opkast de største prediktorer for, hvem der ville have gavn af antibiotika, NNT 3-6 mod NNT 22 hvis ingen feber / opkast.

Artikel 6:

A randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority trial of amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 month to 5 years of age.

Dobbeltblindet randomiseret undersøgelse fra Ottawa på børn i alderen 6 mdr. - 5 år, i alt 531 børn. Formålet var at undersøge antibiotika (Amoxicillin) sammenlignet med "watchfull waiting" målt på, at barnet ikke havde fået udskrevet et andet antibiotika end

Amoxicillin/placebo på 14. dagen samt på varigheden af smerter og feber og tilstedeværelse af SOM 1 og 3 måneder efter diagnose.

Man fandt at i aldersgruppen 6 mdr-5 år, havde Amoxicillin givet en lille behandlingsfordel efter 2 uger, således NNT på 11. Endvidere fandt man, at flere børn i placebogruppen havde feber og smerter i de første to dage. I aldersgruppen 6 måneder til 2 år var der dog ikke signifikant forskel, hvorimod forskellen var større hos børnene i alderen 2 til 5 år. Ingen signifikant forskel i de to behandlingsgrupper på SOM efter 1 og 3 måneder og på recidiv efter 1 og 3 måneder. Ingen signifikant forskel mht. bivirkninger som diaré og udslæt.

Artikel 8:

Effect of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children.

Et retrospektivt kohorte studie med data fra UK General Practice Research Database. Inkluderende børn i alderen 3 måneder til 15 år i perioden 1990-2006. I alt 2.622.348 børn.

Formålet var at undersøge risikoen for udvikling af mastoiditis inden for tre måneder efter diagnosen AOM hos børn behandlet med eller uden antibiotika, for at belyse om forekomsten af mastoiditis er øget pga. reduktion i udskrivelsen af antibiotika til børn med AOM.

Man fandt, at risikoen for mastoiditis efter AOM var 1,8 pr. 10.000 hos børn behandlet med antibiotika, mod 3,8 pr. 10.000 hos børn der ikke blev behandlet med antibiotika. Det vil sige at brug af antibiotika ved AOM halverede risikoen for udvikling af mastoiditis, men NNT var på 4831. NNT var lavere hos de ældste aldersgrupper. Man fandt desuden, at de fleste børn med mastoiditis ikke tidligere havde konsulteret egen læge for AOM. Antallet af tilfælde med mastoiditis var stabilt i hele undersøgelsesperioden, trods udskrivelsen af antibiotika blev reduceret med 49,6 % i samme periode. Det høje NNT taler i mod, at praktiserende læger som standard skal behandle AOM for at undgå mastoiditis.

Artikel 10:

Antibiotics for acute otitis media in children.

Cochrane review, baseret på 11 randomiserede kontrollerede undersøgelser fra 1958 til 2008. I alt 2928 børn i alderen 1 måned til 15 år.

Formålet var at undersøge effekten af antibiotikabehandling i forhold til placebo ved AOM på følgende parametre: ophør af symptomer, undgåelse af komplikationer som mastoiditis og nedsat hørelse som følge af SOM. Ligeledes ønskede man at kigge på forskelle i forhold til øjeblikkelig antibiotisk behandling versus "watchfull waiting" behandling. Endelig ville man identificere subgrupper, som kunne have fordele af antibiotikabehandling.

Man fandt at

- Antibiotika ikke reducerer smerter indenfor de første 24 timer, men en lille reduktion på 2.-7. dag, NNT på 16.
- Antibiotika reducerer ikke perforations- eller recidivfrekvensen.

- Ingen signifikant forskel på tympanometri efter 1 eller 3 måneder, det vil sige ingen effekt på hørelsen.
- Der blev kun fundet mastoidit hos et barn, og det var et barn, som var i behandling med antibiotika.
- Ingen forskel i ørepine på 3.-7. dagen hos børn behandlet initialt med antibiotika i forhold til "watchfull waiting" gruppen.
- Antibiotika har størst effekt hos børn under to år med bilateral AOM og ved børn med otorrhoea. Ingen forskel for alder alene.

Kritisk gennemgang af artiklerne

Artikel	Styrker	Svagheder	Konklusion
1	Heterogenicitet er undersøgt og i orden. Missing value analysis er brugt for at mindske bias. Forholdsvis nyere undersøgelser fra 1991 til 2005. En stor metaanalyse hvor mange børn indgår.	Der mangler en detaljeret beskrivelse af søgestrengen. Kun opfølgning efter 1 måned, hvor man vil forvente en større spontan helbredelse af SOM efter 3 og 6 måneder, hvilket vil resultere i en endnu mindre effekt af antibiotika. Vanskeligt at overskue figurerne.	Velafrænset relevant problemstilling. Artiklernes kvalitet blev vurderet. Resultaterne fra de forskellige studier lignede hinanden. Alt i alt en god metaanalyse som vurderes valid.
2	Behandling med flere typer antibiotika sammenlignes. Dette er specielt for denne undersøgelse. Der redegøres udførligt for, hvordan artiklerne udvælges. Der anvendes de samme in- og eksklusionskriterier i alle artikler. Efter udvælgelsen laves der statistiske sammenligninger af resultaterne. Stort studie, mange artikler indgår. Der er søgt i mange databaser.	Der er kun medtaget ganske få studier, hvor V-penicillin indgår, hvilket jo er det antibiotikum, man anbefaler i DK. Ældre undersøgelser indgår (1966-1999), og der er ikke redegjort for, om studier af ældre dato var mere positive end de øvrige. Den interne validitet svækkes, da forfatterne stiller spørgsmålstegn ved, om de enkelte undersøgelses kriterier for definition af AOM umiddelbart kan sammenlignes.	Stort studie som undersøger flere problemstillinger, som alle er relevante. Umiddelbart en god artikel, men validiteten svækkes pga. spørgsmålstegn ved den interne validitet.

<p>3</p>	<p>V-penicillin sammenlignes med placebo. Dette er relevant i forhold til behandling af AOM under danske forhold. Forsøgspersoner er randomiserede. Opfølgning af de randomiserede personer er fuldstændig. Analysen er foretaget i de grupper, hvortil randomiseringen er sket. Behandlings- og kontrolgruppen er ud fra det oplyste ens ved studiestart/-slut. Bortset fra behandling med antibiotika blev grupperne behandlet ens. Svenske forhold sammenlignelige med danske, når det gælder livsstil og levestandard .</p>	<p>Åbent studie og dermed risiko for bias. Forsøgspersoner og sundhedspersonale er ikke blindede og ved således fra begyndelsen, om der behandles med V-penicillin eller placebo. Lille undersøgelse med kun 179 børn. 87 er sorteret fra inden randomisering – for disse er ikke redegjort. På grund af studiets størrelse har det været vanskeligt at lave statistiske sammenligninger mellem grupperne på grund af for lille et antal børn. Skjulte confoundere. Kan det svenske mikrobiologiske miljø umiddelbart overføres til det danske? Risiko for bias, da undersøgelsen bygger på dagbogsoplysninger fra forældrene. Forældrene til børnene i placebogruppen kan være mere fokuserede på eventuelle symptomer og dermed lave overrapportering i forhold til forældrene i penicillin gruppen.</p>	<p>Studiet har en velafgrænset og klinisk problemstilling. Studiet er validt. Studiet vurderes at berøre alle potentielle ønskede og uønskede virkninger af interventionen penicillin. Med forbehold for forskellig mikrobiologi vurderes resultatet, at kunne overføres til den enkelte danske patient</p>
<p>4</p>	<p>Materialet er velegnet til metaanalyse af individdata. Forskningsspørgsmålet er tydeligt formuleret. Eksklusioner er velbegrundede. Vurdering af effektmål er reproducerbart – metoden er beskrevet. Stor undersøgelse hvor mange børn indgår.</p>	<p>Søgestrengen er ikke angivet. Man kan derfor ikke vurdere, om alle relevante studier er medtaget. Vurderingen af in- og ekskluderede artiklers interne validitet beskrives ikke nærmere. Ikke alle studierne anvendte objektive diagnostiske metoder(pneumatisk otoskopi eller tympanometri). Det oplyses ikke, om resultaterne ligner hinanden fra studie til studie.</p>	<p>Studiet er vurderet validt. Resultatet vurderes at kunne overføres til danske børn med visse forbehold for forskellige mikrobiologi/genetik/børnevaccinationsprogrammer</p>

5	<p>Gode inklusionskriterier. Til at understøtte diagnosen AOM ved udvælgelsen af patienter til undersøgelsen er blandt andet brugt billeder af trommehinder. God opfølgning med dagbog + opringninger efterfølgende til de, som ikke havde svaret. Behandlings- og kontrolgruppen var ens ved undersøgelsens start. Randomiseringen, med hvem der skulle behandles med antibiotika, var tilfældig.</p>	<p>Randomiseringen ikke blindet. Ikke ordentlig redegjort for grupperne mht. køn, alder mm. Ikke redegjort for frafaldet. Ikke taget højde for uønskede virkninger af behandlingen. Risiko for placeboeffekt for de initialt behandlede med antibiotika, pga. det åbne design.</p>	<p>Velafrænset og relevant problemstilling i forhold til almen praksis. Undersøgelsen vurderes som valid, men ville sandsynligvis have haft en endnu højere validitet, så fremt antibiotika var sammenlignet med placebo i en dobbelblindet undersøgelse i stedet.</p>
6	<p>En fuldt ud gennemført dobbeltblindet randomisering. Der var kun et lille frafald i undersøgelsen og der er redegjort for frafaldet. Meget grundig indsamling af data. Overskuelig grafisk oversigt med hensyn til undersøgelsens forløb.</p>	<p>Ændring af analysen undervejs således, at der analyseres i subgrupper, hvilket ikke var meningen fra starten af undersøgelsen. Subgruppen af børn 6-23 måneder var lille og fundene derfor mindre robuste, hvilket artiklen påpeger. Risiko for bias, da en stor del (næsten halvdelen) af børnene, der opfyldte inklusionskriterierne, udgik før randomiseringen. Dette er der ikke redegjort for.</p>	<p>Velafrænset, relevant problemstilling. Vi sætter dog spørgsmålstegn ved artiklens validitet på grund af ændring af analysen undervejs og på grund af det store frafald af de inkluderede børn før randomiseringen. Var de mere syge?</p>

8	<p>Stor undersøgelse, hvor over 2.5 millioner børn fra databasen for engelske praktiserende læger indgik.</p> <p>98 % af befolkningen i Storbritannien er registreret National Health Service GP. Henvendelser omkring børn til "egen" læge blev medtaget – henvendelser til vikar ekskluderet. Patientmaterialet kan derfor antages at være veldefineret og udtaget på samme sygdomsstadium.</p> <p>Det er sandsynligt, at mastoiditis som komplikation til AOM ville optræde indenfor 3 måneder efter AOM. Som sådan må man forvente, at alle tilfælde er inkluderet</p> <p>Lang inklusionsperiode 1990-2006 hvorved man trods lav incidens sikrer et materiale af størrelsen 854 registrerede tilfælde af mastoiditis.</p>	<p>Effektområdet mastoiditis er en klinisk diagnose og som sådan biased.</p> <p>En usikkerhed kan være, at ikke alle tilfælde bliver registreret, da materialet alene bygger på opgørelser fra almen praksis inkl. epikriser og lign.</p> <p>I registeret er ordinationen ikke direkte bundet til indikationen for udskrivelsen af præparatet.</p> <p>Man antog derfor i undersøgelsen, at antibiotika udskrevet af den samme praktiserende læge som stillede diagnosen AOM var til behandling af AOM.</p> <p>I undersøgelsen er der ikke foretaget nogen underopdeling af antibiotikatyper, men kigget på antibiotika samlet</p>	<p>Studiet vurderes troværdigt</p> <p>Patienterne i projektet ligner danske patienter.</p> <p>Undersøgelsen er udført på materiale fra primærsektor.</p> <p>Resultatet vurderes at kunne overføres til danske forhold med et væsentligt forbehold for forskellig mikrobiologi.</p>
10	<p>En stor metaanalyse hvor mange børn indgår.</p> <p>Undersøgelser fra højt industrialiserede lande sammenlignes.</p> <p>Der er redegjort både for in- og eksklusionskriterierne.</p> <p>Statistikken illustreret godt.</p>	<p>Svensk undersøgelse, der viste høj forekomst af mastoiditis hos børn med AOM, der ikke fik antibiotika, blev valgt fra. Der var således ikke nok materiale til at belyse, om antibiotika reducerer forekomsten af sjældne komplikationer.</p> <p>Den uafhængige patient data metaanalyse er kun baseret på 6 af undersøgelseerne og giver derfor nogle andre resultater i forhold til spontan helbredelse i løbet af det første døgn.</p>	<p>Formålet med artiklen er belyst tilstrækkeligt. En god metaanalyse. Resultaterne vurderes som valide.</p> <p>Forholdene kan overføres til danske forhold med forbehold for forskellig mikrobiologi.</p>

Diskussion

Som praktiserende læge og vagtlæge er det en næsten daglig situation at skulle vurdere og behandle børn med AOM. Gældende danske guidelines anbefaler, at børn under 2 år med bilateral AOM eller akut otorrhoea behandles med V-penicillin, mens øvrige børn i første omgang ses an med symptomatisk behandling (15). Der foreligger allerede en del litteratur omkring emnet.

Vi har udvalgt en gruppe af artikler, da vi mener, at det er disse, som bedst belyser vores formål. Nogle af artiklerne omhandler muligheden for at påvirke hyppigheden af SOM efter AOM (1, 2, 3, 6, 10). En anden del af artiklerne omhandler antibiotikas betydning for de akutte symptomers varighed (3, 4, 5, 6, 10), og et par omtaler mastoiditis som komplikation til AOM (8,10).

Disse undersøgelser/metaanalyser bygger alle på udenlandske studier, hvor man må holde sig for øje, om disse kan overføres til danske forhold. I de fleste af artiklerne vurderes Amoxicillin versus placebo (1, 5, 6) eller flere forskellige slags antibiotika (2, 10). I artikel 2 har man undersøgt, om der er forskel på forskellige typer af antibiotika i forhold til AOM, og man har ikke kunne finde nogen signifikant forskel. I Danmark er det ifølge guidelines V-penicillin, som primært skal anvendes. Når man i Danmark vælger at behandle AOM med antibiotika, anvendes V-penicillin i 53,5 % af tilfældene, og 26,2 % får bredspektret penicillin (9). Når man undersøger, om de danske læger anvender antibiotika i behandlingen af AOM, viser det sig, at mange danske læger stadig hænger fast i traditionen og forsat udskriver antibiotika til en stor gruppe på 90 % af danske børn med AOM(9). Af disse havde 50 % været ved egen læge og 22 % ved vagtlæge (resten havde været ved anden læge eller flere forskellige læger). Dette resultat undrer os, idet vi som yngre læger er "opdraget" til at følge de gældende guidelines. Kan dette afspejle, at gennemsnitsalderen blandt vagtlæger formentlig er lavere end hos de praktiserende læger generelt? En anden årsag til den hyppige udskrivning af antibiotika kunne også skyldes et (af lægen) forventet eller reelt ønske fra forældrene om umiddelbart at få en recept med hjem. Det viser sig ved en patientundersøgelse, at en større procentdel af patienterne oplever sig raske efter at have fået antibiotika (9).

Når man skal forsøge at vurdere, om artiklerne kan overføres direkte på danske forhold, må flere ting tages med i overvejelserne. Blandt andet er der forskel på det mikrobiologiske miljø i forskellige lande (14). Til dels på baggrund af forskelle i børnevaccinationsprogram, men formentlig også pga. store regionale forskelle i anvendelsen af antibiotika (10). Der foreligger ingen undersøgelser af specifikke danske forhold, hvilket vi ser som en svaghed. En anden ting som vi finder i undersøgelserne er, at man anvender lbumetin og i en enkelt undersøgelse også Kodein i tillæg til den behandling, man ønsker at undersøge effekten af (6). Det er dog både gruppen, som behandles med antibiotika og placebogruppen, som får denne behandling, og vi vurderer derfor, at undersøgelsernes validitet på dette punkt er i orden. Man kan dog

overveje, om den analgetiske behandling har betydning for resultatet ved en evt. synergistisk effekt?

Forældrene tænker typisk meget kortsigtet, idet deres primære formål er, at barnet skal have symptomer i kortest mulig tid både for at lindre barnet, men også pga. at mange forældre har problemer med at få passet det syge barn, da de skal på arbejde. En del forældre har også tendens til ikke at fuldføre den fulde behandlingstid enten fordi barnet ikke kan lide medicinen eller på grund af gastrointestinale bivirkninger eller af bare glemsomhed, når barnet er blevet rask igen. Som læger er vi nødt til at have et bredere perspektiv med i overvejelserne, idet vi også må tænke på risikoen for resistensudvikling ved hyppig, langvarig eller bredspektret antibiotika behandling. Undersøgelser viser, at NNT for at afkorte sygdomsvarigheden er 16. Til gengæld vil 1 ud af 24 børn få gastrointestinale bivirkninger eller udslæt (10). Risikoen for mere alvorlige komplikationer pga. afventende holdning til antibiotika virker forsvindende (8). For at undgå mastoiditis beregnes NNT 4831. Alle de studier, som vi har set på, har været for små til at kunne sige noget konklusivt om alvorlige komplikationer. I en undersøgelse finder man en signifikant forskel på smerter på 1. dagen, mens der allerede på 2. dagen ingen forskel er (3). En anden undersøgelse finder, at antibiotika ikke reducerer smerter indenfor de første 24 timer. Til gengæld ses en lille reduktion på 2.-7. dagen (10). De artikler som omhandler udviklingen af SOM (1, 2, 3, 6, 10) viser, at antibiotika ikke har nogen forebyggende virkning i forhold til dette. Umiddelbart må udviklingen af SOM nok betragtes som en del af naturhistorien ved AOM (7).

Er der nogen sikre prediktorer, som kan forudsige et længerevarende eller kompliceret forløb, såfremt man ikke initialt anvender antibiotika ved et i øvrigt rask barn? Artikel 5 finder, at børn med høj feber og opkast på 1. dagen havde en dårlige prognose på 3. dagen, og man fandt derfor god evidens for, at disse børn med fordel kan behandles initialt med antibiotika. NNT blev fundet til 3-6. Artikel 4 finder at børn < 2år med bilateral AOM havde en øget risiko for et protraheret forløb. Artikel 10 finder at børn < 2år med bilateral AOM havde en øget risiko for SOM i efterforløbet. Men samtidig finder man, at antibiotika ikke har en signifikant effekt på forhindring af udviklingen af SOM.

I medierne er der helt aktuelt dukket en nyere hollandsk undersøgelse op, som antyder, at der måske endda er en øget risiko for recidiverende AOM, såfremt man initialt behandler AOM med antibiotika (16). Der er tale om en dobbelt blindet, randomiseret undersøgelse, hvor man anvender Ampicillin versus placebo og har interesseret sig for langtidseffekten af antibiotikabehandling til AOM hos små børn. Vi finder dog visse svagheder i undersøgelsen: 1) Forældrerapporterede symptomer: Dette giver risiko for over-/underrapportering (burde dog være ens for begge grupper) og risiko for, at forældre til børn med hyppigere infektioner er mere sandsynlige til at give tilbagerapportering. 2) Umiddelbart findes der et øget behov for

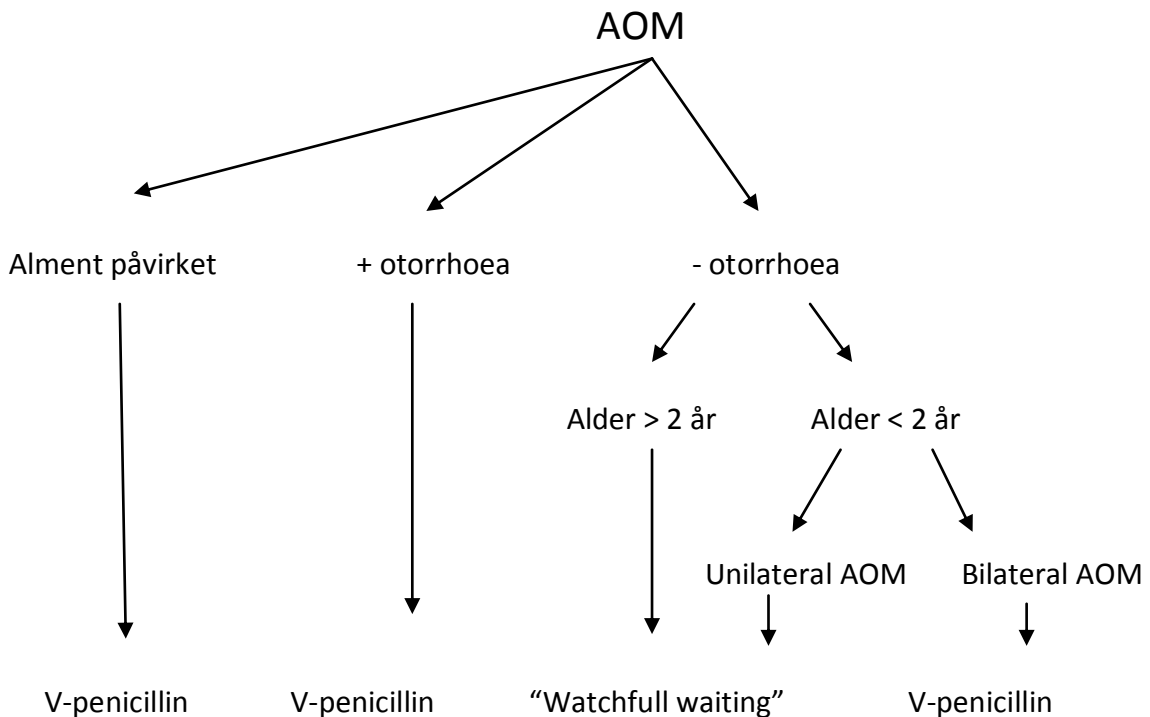
kirurgi i placebo gruppen. Har dette nogen betydning i forhold til, at Amoxicillin gruppen efterfølgende havde en øget hyppighed af recidiverende AOM?

Set i lyset af ovenstående mener vi, at der er behov for yderligere forskning inden for området.

Konklusion

Ud fra den gennemgåede litteratur kan som svar på 0-hypotesen konkluderes, at anvendelse af antibiotika til ukompliceret AOM i langt de fleste tilfælde ikke har betydning for hverken symptomvarighed eller for udviklingen af komplikationer som mastoiditis og SOM. Dog tyder enkelte undersøgelser på afkortet symptomvarighed ved anvendelse af antibiotika til børn < 2 år med bilateral AOM.

Der kan foreslås anvendt følgende flowchart i første møde med den i øvrigt raske AOM-patienten i alderen 0-5 år:



Referenceliste

1. Laura Koopman, Arno W. Hoes, Paul P. Glasziou, Cees L. Appelman, Peter Burke, David P. McCormick, Roger A. Damoiseaux, Nicole Le Saux, Maroeska M. Rovers. *Antibiotic therapy to prevent the development of asymptomatic middle ear effusion in children with acute otitis media*. *Archotolaryngoi head nech surg/vol 134*(no. 2). Feb. 2008
2. Gleen S. Takata, Linda S. Chan, Paul Shekelly, Sally C. Morton, Wilbert Mason and S. Michael Marcy. *Evidence asesment of acute otitis media. I. The role antibiotics in threatment uncomplicated of acute otitis media*. *Pediatrics* 2001;108;239-247. DOI: 10.1542/peds.108.2.239
3. Thomas Neumark, Sigvard Molstad, Christer Rosen, Lars-Goran Persson, Annika Torngren, Lars Brudin og Ingvar Eliasson. *Evaluation of phenoxymethylpenicillin treatment of acute otitis media in children aged 2-16*. *Scandinavian journal of primary health care*, 2007; 25:166-171
4. Maroeska M. Rovers, Paul Glasziou, Cees L. Appelman, Peter Burke, David P. McCormick, Roger A. Damoiseaux , Paul Little, Nicole Le Saux and Arno W. Hoes. *Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media not treated initially with antibiotics: A meta-analysis of individual patient data*. *Pediatrics* 2007; 119;579-585. DOI: 10.1542/peds.2006-2092
5. Paul Little, Clare Gould, Michael Moore, Greg Warner, Joan Dunleavey, Ian Williamson. *Predictors of poor outcome and benefits from antibiotics in children with acute otitis media: pragmatic randomised trial*. *BMJ*, volume 325, 6 july 2002.
6. Nicole Le Saux, Isabelle Gaboury, Marian Baird, Terry P. Klassen, Johnna MacCormick, Colline Blanchard, Carrol Pitters, Margaret Sampson, David Moher. *A randomized, dobbble-blind, placebo-controlled noninferiority trial of amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years of age*. *Canadian medical association or its licensors*, Feb. 2005 172(3)
7. Richard M. Rosenfeld, David Kay. *Natural history of untreated otitis media*. *The Laryngoscope* 113: October 2003.
8. Paula Louise Thompson, Ruth E. Gilbert, Paul F. Long, Sonia Saxena, Mike Sharland, Ian Chi Kei Wong. *Effekt of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children: A retrospective cohort study using the United Kingdom General Practice Research Database*. *Pediatrics* 2009;123;424-430. DOI: 10.1542/peds.2007-3349
9. Jens Damsgaard, Bente Gahrn-Hansen, Anders Munck. *Luftvejsinfektioner i almen praksis*. APO audit-projekt, I. B. Winsløws vej 9 b, 1. Sal, 5000 Odense c.
10. Sanders S., Glasziou PP, Del Mar C, Rovers M. *Antibiotics for acute otitis media in children*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD000219. DOI: 10.1002/14651858.CD000219.pub2.
11. Guideline: Otitis media. www.kvalidoc.dk/otologi/emner/otitismedia.html

12. Guideline: *Mellomøretennelse, akutt*. www.legehandboka.no/mellomøretennelse
Copyright 1999-2009 Norsk Helseinformatikk.
13. Kalyanakrishnan Ramakrishnan, Rhonda A. Sparks, Wayne E. Berryhill. *Diagnosis and treatment of otitis media*. American family physician, volume 76, number 11, December 1, 2007. www.aafp.org/afp
14. Niels Hoiby, Michale Tvede. *Otitis media, ny viden om ætiologi og komplikationer*. Ugeskr. Læger 2001;163(44):6142
15. Bente Gahrn-Hansen, Hans Jørn J. Kolmos. *Antibiotikapolitik og behandling af hyppigt forekommende infektioner i almen praksis*. Institut for rationel farmakoterapi.
16. Natália Bezáková, Roger A. M. J. Damoiseaux, Arno W. Hoes, Anne G.M. Schilder, Maroeska M. Rovers. *Recurrence up to 3,5 years after antibiotic treatment of acute otitis media in very young Dutch children: Survey of trial participants*. BMJ 2009; 339:b2525