



Anne-Lotte Redel
a.redel2@franciscus.nl

Antibiotica voor astma exacerbaties en kinderen een met piepende ademhaling

Is daar wel evidence voor?

INTRODUCTIE

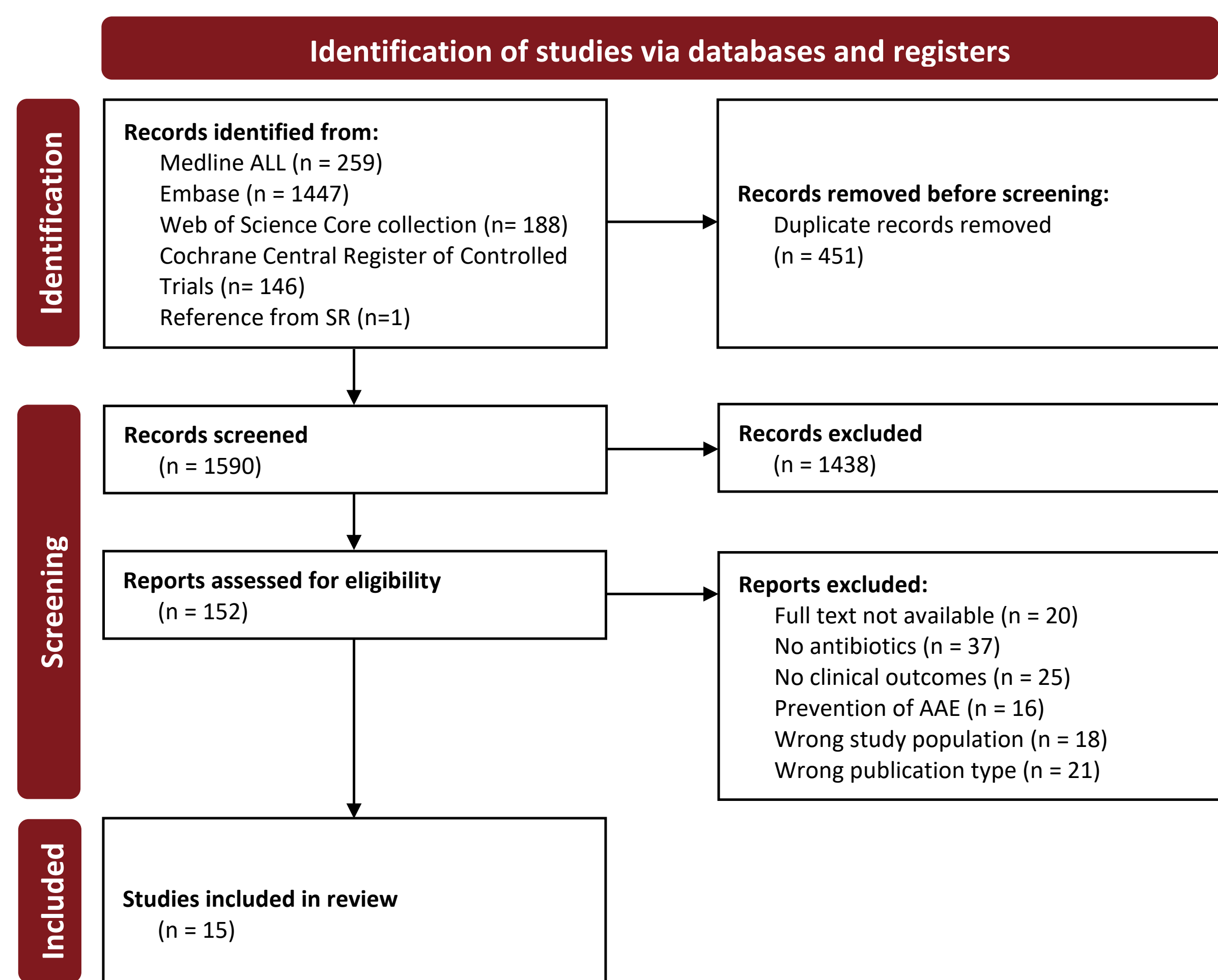
- In de richtlijnen geen standaard rol voor antibiotica in acute astma exacerbaties (AAEs) of kinderen met een piepende ademhaling.
- In praktijk krijgt 16-65% van patiënten met AAE antibiotica.
- Doelen:**
 - Overzicht van de huidige literatuur van (klinische) effecten van antibiotica als therapie voor AAE of kinderen met een piepende ademhaling.
 - Opstellen van aanbevelingen over antibiotica gebruik in AAE vanuit de internationale EAACI werkgroep.

METHODE

- Systematische zoekstrategie voor artikelen
- Selectie criteria:**
 - Gerandomiseerde studies of cohort studies
 - Antibiotica vs. placebo/standaard therapie van AAE of kinderen met een piepende ademhaling
 - Engels of Nederlands
- Risico op bias bepaald m.b.v. 'RoB tool 2' en 'ROBINS-I'.
- Resultaten per leeftijdscategorie geanalyseerd.
- Delphi procedure voor aanbevelingen met $\geq 80\%$ consensus.

RESULTATEN

- Literatuur zijn schaars over (klinische) effecten van antibiotica als AAE therapie of voor kinderen met een piepende ademhaling.
- Macroliden zijn gerelateerd aan een kortere symptoomduur bij (jonge) kinderen.
- Het (vroeg) starten van antibiotica is gerelateerd aan een langere ziekenhuisopname (cave retrospectieve studies).
- Antibiotica voor AAE (kinderen of volwassenen) in de eerste lijn gerelateerd aan een verlaagd risico op extra consultatie binnen 2 weken. Echter voor volwassenen verhoogd risico op extra systemische corticosteroïden binnen 6 weken.
- Antibiotica gerelateerd aan verhoogd risico op therapiefalen (zoals noodzaak tot mechanische beademing).
- Het gebruik van PCT (als biomarker) kan leiden tot een daling van 44.3% in antibiotica voorschriften voor AAE zonder klinische consequenties.



Figuur 1: Flowchart van zoekstrategie en screening artikelen. SR = systematic review.

AANBEVELINGEN

- Vermijd routinematig voorschrijven van antibiotica voor acute astma exacerbaties.
- Overweeg (toevoeging van) azitromycine als therapie bij jonge kinderen met recidiverende en ernstige episodes van een piepende ademhaling, met name bij kinderen met in het verleden gebruik van systemische corticosteroïden voor een piepende ademhaling.
- Overweeg het gebruik van biomarkers (CRP of PCT) alvorens het voorschrijven van antibiotica.
- Promoot educatie en monitoring voor verantwoord antibioticagebruik.

PRIMAIRE UITKOMSTEN

Studie	Design	Setting	Leeftijd	Steekproef (I/C)	Interventie	Controle groep	Standaard behandeling (beide groepen)	Resultaat
DUUR VAN ASTMA EXACERBATIE								
Koutsoubari, I. et al. 2012	Open-label RCT	Poliklinisch	6 - 14 jaar	18/22	Clarithromycine 15mg/kg, 3 weken	Geen antibiotica	SCS, β 2-agonist en anticholinergica	Symptoomvrij dagen in 12 weken FU I: 78 dagen (± 2) vs. C: 69 dagen (± 6) ($p < 0.0001$)
Mandhane, P.J. et al. 2017	DB - RCT	SEH en poliklinisch	1 - 5 jaar	110/112	AZM eerste dag 10 mg, daarna 4 dagen 5 mg/dag	Placebo	β 2-agonist en/of anticholinergica en SCS	AAE duur: NS. Alleen kinderen zonder dagopvang hadden 0.98 dagen langer symptomen ($p = 0.02$)
Stokholm, J. et al. 2016	DB - RCT	Poliklinisch	1 - 3 jaar	79/79 episodes (in 72 kinderen)	AZM 10 mg/kg voor 3 dagen	Placebo	β 2-agonist, ICS en prednisolon 1-2 mg/kg	I: 3.4 symptoom dagen, C: 7.7 symptoom dagen ($p < 0.0001$), afname symptoom dagen 63.3% (95% CI: 56.0 - 69.3; $p < 0.0001$)
DUUR ZIEKENHUISOPNAME								
Long, W. et al. 2014	RCT	Klinisch	18 - 65 jaar	90/90	PCT-algoritme voor starten antibiotica	Keuze arts voor starten antibiotica	Theofylline, CS, β 2-agonist en/of anticholinergica	I: 9 dagen [IQR: 6 - 11], C: 8 dagen [IQR: 6-12] ($p = 0.38$) met AB afname I vs. C 44.3% (RR = 0.56 (95% CI: 0.44 - 0.70) $p < 0.0001$)
Okubo, Y. et al. 2021	Retro.	Klinisch	3 maanden - 15 jaar	19866/2887	Antibiotica gestart in eerste 2 dagen opname	Geen antibiotica of na 2 ^e opname dag	SCS en SABA	Langere opname duur I vs. C: verschil 0.21 dagen (95% CI: 0.17 - 0.25)
Pinto, J.M. et al. 2022	Retro.	Klinisch	6 maanden - 18 jaar	323/288	Antibiotica	Geen antibiotica	CS en SABA	I: 75.8 uur [IQR: 48.3 - 131.8], C: 45.8 uur [IQR: 30.8 - 66.0] ($p < 0.0001$)
Shapiro, G.G. et al. 1974	DB - RCT	Klinisch	1 - 18 jaar	20/24	Eerste dag hetacilline 100 mg/kg, daarna 6 dagen 225 mg/dag	Placebo	Aminophylline, verneveling, HC 7 mg/kg daarna OCS	NS in opnameduur
Stefan, M.S. et al. 2019	Retro.	Klinisch	> 18 jaar	8927/12701	Antibiotica gestart tijdens eerste opname dag	Geen antibiotica of gestart na 1 ^e opname dag	SCS equivalente dosis 20 mg/dag	I: 2.81 dagen (± 2.27), C: 2.57 dagen (± 2.44); verschil 0.11 dagen (95% CI: 0.03 - 0.19)

Tabel 1: Primaire uitkomsten astma exacerbatie duur en duur ziekenhuisopname. AZM = azitromycine, C = controle groep, CS = corticosteroïden, DB-RCT = double-blind randomized controlled trial, FU = follow-up, HC = hydrocortison, I = interventie groep, ICS = inhalatie corticosteroïden, IQR = interquartile range, N = steekproef grootte, NS = niet significant, PCT = procalcitonine, RCT = randomized controlled trial, Retro = retrospectieve studie, SABA = short-acting β 2-agonist, SCS = systemische corticosteroïden.

Artikelen	Randomisatie proces	Aanpassingen van interventies	Missende uitkomsten	Metingen van de uitkomsten	Selectie van gerapporteerde data	Totaal
Artikelen geanalyseerd volgens 'intention to treat'						
Bacharier, L.B. et al. 2015	+	+	+	-	+	!
Johnston, S.L. et al. 2016	+	+	+	+	+	+
Johnston, S.L. et al. 2006	+	+	+	+	!	!
Mandhane, P.J. et al. 2017	+	+	-	+	!	!
Shapiro, G.G. et al. 1974	+	+	+	+	!	!
Artikelen geanalyseerd per protocol						
Graham, V.A.L. et al. 1982	!	!	-	+	-	!
Koutsoubari, I. et al. 2012	-	!	+	-	!	-
Long, W. et al. 2014	+	!	+	!	!	!
Stokholm, J. et al. 2016	+	+	+	!	+	+

Tabel 2: Risico op bias van gerandomiseerde gecontroleerde studies middels RoB tool 2. Groen (+) = laag risico, geel (!) = matig risico, rood (-) = hoog risico.

Artikelen	Confounding bias	Bias in deelnemer selectie	Bias in classificatie van interventies	Bias door afwijkingen van bedoelde interventies	Bias door missende data	Bias in metingen van uitkomsten	Bias in selectie gerapporteerde data
Esposito, S. et al. 2000	Serieus	Serieus	Matig	Onbekend	Serieus	Matig	Matig
Murray, C.S. et al. 2021	Matig	Serieus	Serieus	Matig	Serieus	Matig	Serieus
Okubo, Y. et al. 2021	Serieus	Matig	Matig	Onbekend	Serieus	Matig	Matig
Pinto, J.M. et al. 2022	Serieus	Serieus	Matig	Onbekend	Serieus	Matig	Matig
Rodrigues, R.G. et al. 2004	Matig	Serieus	Serieus	Onbekend	Serieus	Matig	Matig
Stefan, M.S. et al. 2019	Matig	Serieus	Serieus	Matig	Onbekend	Matig	Matig

Tabel 3: Risico op bias van cohort studies middels ROBINS-I. Risico schaal: laag; matig; serieus; kritisch.

AUTEURS

A. Redel^{1,2}, G.J. Braunstahl^{1,2}, G.A. Tramper-Stranders³

1 Longgeneeskunde, Franciscus, Rotterdam

2 Longgeneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

3 Kindergeneeskunde, Franciscus, Rotterdam