

5

Richtlijn Otitis Media bij kinderen in de tweede lijn

Conceptmodule Medicamenteus ACMOM Otitis Media

10

15

20

25

30

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-
Halsgebied (NVKNO)

35

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica (NVKF)

40

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialististen

FINANCIERING

45

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd vanuit ZE&GG en ZonMw.

Colofon

RICHTLIJNMODULE Medicamenteus ACMOM Otitis media van de richtlijn Otitis Media bij kinderen in de tweede lijn

© 2023

5

Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-
Halsgebied

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht

Tel. 030 320 12 15

10

kno@kno.nl

www.kno.nl

15

20

25

30

35

40

45 Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van

50 tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep	4
	Verantwoording.....	5
5	Methodologie richtlijnontwikkeling	5
	Belangenverklaringen.....	6
	Inbreng patiëntenperspectief	6
	Implementatie	6
	Werkwijze.....	7
10	Literatuur.....	9
	Module Medicamenteus ACMOM	11
	Uitgangsvraag.....	11

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. H.J. Rosingh, KNO-arts, Isala, Zwolle, NVKNO
- 5 • Dr. S.P. Stoof, arts-microbioloog, Diakonessenhuis, Utrecht, NVMM
- Dr. S.A.C. Kraaijenga, AIOS KNO, MUMC

Klankbordgroep

- Mevr. H. Rippen, Directeur stichting kind en ziekenhuis, Utrecht
- 10 • Mevr. J.E.C. Wiersinga-Post, Klinisch fysicus – audioloog, Universitair Audiologisch Centrum Groningen, Groningen, NVKF

Met ondersteuning van

- Dr. R. Zwarts - van de Putte, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- 15 • Drs. F.M. Janssen, junior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Drs. M. van der Maten, literatuurspecialist, Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Verantwoording

Leeswijzer

- 5 Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'aanverwante producten' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden als afzonderlijke hoofdstukken (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

Methodologie richtlijnontwikkeling

10 Geldigheid en onderhoud

- 15 Bij het opstellen van de module heeft de werkgroep een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijnmodule komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

Regiehouder(s) ¹	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijnmodule ²	Frequentie van beoordeling op actualiteit ³	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁴	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁵
NVKNO	2023	2028	Elke 5 jaar	NVKNO, cluster otologie	Ontwikkelingen in het vakgebied, nieuwe data.

Autorisatie

De richtlijnmodule zal voor autorisatie worden aangeboden aan:

- 20
- Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (NVKNO)
 - Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)
 - Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
 - Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- 25
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica (NVKF)

De richtlijnmodule zal ter goedkeuring/geen bezwaar voorgelegd aan:

- 30
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
 - Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland (AJN)
 - Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie (NVLF)
 - IGJ (Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd)
 - NFU (Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra)
 - NVZ (Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen)
 - Patiëntenfederatie Nederland
- 35
- Patiëntenvereniging stichting Kind en Ziekenhuis
 - STZ (Samenwerkende Topklinische opleidings Ziekenhuizen)
 - V&VN (Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland)
 - NAPA (Nederlandse Associatie Physician Assistants)

¹ Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

² Maximaal na vijf jaar

³ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁴ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁵ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

- ZiNL (Zorginstituut Nederland)
- ZKN (Zelfstandige Klinieken Nederland)
- ZN (Zorgverzekeraars Nederland)

5 Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd door ZE&GG en ZonMw. De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

10 **Belangenverklaringen**

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties,

15 reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Wergroepid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Rosingh	KNO-arts	Geen	Geen	Geen restrictie
Stoof	Arts-microbioloog	Geen	Geen	Geen restrictie
Kraaijenga	AIOS KNO	Geen	Geen	Geen restrictie
Wiersinga-Post	Klinisch-fysicus, audioloog	Geen	Geen	Geen restrictie
Rippen	Directeur stichting Kind en Ziekenhuis	Eigenaar Fiduz management, Lid Raad van Toezicht Stichting Nazorg bij Postinfectieuze aandoeningen (waaronder Q-support en C-support), Lid Raad van Toezicht wijkgezondheidscentra Huizen, Raad van Toezicht MEEr-groep, Bestuurslid College Perinatale zorg (CPZ), Coördinator European Association for Children in Hospital (EACH), Penningmeester Ervaringskenniscentrum Schouders, Voorzitter Landelijke Borstvoedingsraad, Lid Adviesraad Medgezel, AQUA De methodologische Advies- en expertgroep Leidraad voor Kwaliteitsstandaarden (AQUA), Voorzitter MKS Landelijke coördinatieteam Integrale Kindzorg, Voorzitter Expertiseraad Kenniscentrum kinderpalliatieve zorg	Geen	Geen restrictie

20

Inbreng patiëntenperspectief

De conceptmodule is voor commentaar voorgelegd aan patiëntenvereniging stichting kind en ziekenhuis en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

25 **Implementatie**

In de verschillende fasen van het ontwikkelproces is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijnmodule en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de module in

de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De implementatietabel is te vinden bij de aanverwante producten.

Werkwijze

5 AGREE

Deze module is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based module tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

15 Knelpuntenanalyse

Er is geen knelpuntenanalyse uitgevoerd voorafgaand aan de herziening van deze module. De afronding van de ZonMw doelmatigheidsstudie 'Comparison of ototopical antibiotic-steroid drops or oral antibiotics versus watchful waiting in children with acute tympanostomy tube otorrhea' gaf aanleiding tot het herzien van de module'.

20 Uitgangsvraag en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de afgeronde ZonMw doelmatigheidsstudie is door de werkgroepleden en de adviseur een uitgangsvraag opgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet kritiek) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

30 Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Aan de hand van specifieke zoektermen werd gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De geselecteerde databases waarin is gezocht en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie is opvraagbaar bij de Richtlijndatabase, zie het tabblad 'Zoekverantwoording' voor verdere details.

45 Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration:

- Cochrane - voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek;
- ACROBAT-NRS - voor observationeel onderzoek.

50

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none">• Er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;• Het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none">• Er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;• Het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none">• Er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;• Er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none">• Er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;• De literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz 2017).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden

de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

- 5 Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje
- 10 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

- De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van
- 15 de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke
- 20 aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

- Bij de ontwikkeling van de module is expliciet rekening gehouden met de organisatie van
- 25 zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag, randvoorwaarden die van invloed zijn op de implementatie van de aanbeveling zijn opgenomen in de implementatietabel.

30

Kennislacunes

- Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvraag. Er is nagegaan of
- (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen
- 35 beantwoorden. Mocht dit bij deze module het geval zijn, dan is er een aanbeveling voor het doen van onderzoek opgenomen in de bijlage Kennislacunes. Deze bijlage is te vinden onder de aanverwante producten.

Commentaar- en autorisatiefase

- 40 De conceptmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen, instanties en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve module werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)
- 45 organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd. De commentaartabel is op te vragen bij het Kennisinstituut via secretariaat@kennisinstituut.nl

Literatuur

- 50 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ.

2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.

Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi:

5 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184.

Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013.

10 Available from

http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-10. doi:

15 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.

Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Wessels M, Hielkema L, van der Weijden T. How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *J Med Libr Assoc*. 2016 Oct;104(4):320-324. PubMed PMID: 27822157; PubMed Central PMCID: PMC5079497.

20

Module Medicamenteus ACMOM

Leeswijzer:

5 Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijnen database (www.richtlijnen database.nl). Verwijzingen naar ‘tabbladen’ zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de ‘bijlagen’ aan het einde van de hoofdttekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (i.p.v. hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

10

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van een medicamenteuze behandeling van een chronisch loopoor bij actieve chronische mucosale otitis media (ACMOM)?

15

Inleiding

Ongeveer de helft van de kinderen met trommelvliesbuisjes krijgt weleens een loopoor. Dit duidt op een middenoorontsteking waarbij ontstekingsvocht via het buisje en de gehoorgang het oor uitloopt. Actieve chronische mucosale otitis media (ACMOM), ook wel chronische suppuratieve otitis media (CSOM) of chronische otitis media (COM), wordt 20 gekenmerkt door een chronisch infectie van het middenoor en de mastoidholte, aanwezigheid van een open trommelvlies (door perforatie of trommelvliesbuisjes) en een chronisch loopoor (>2 weken). In praktijk is echter ook vaak sprake van een intermitterend loopoor of recidiverende episodes van een acuut loopoor die weer kunnen uitmonden in een chronisch loopoor. Voor deze klacht worden tot nu toe in de praktijk meerdere 25 verschillende behandelingen toegepast. In deze module worden de drie in Nederland meest toegepaste behandelingen bij patiënten met een loopoor en een open trommelvlies onderling vergeleken: oordruppels met antibiotica plus ontstekingsremmer (corticosteroiden), systemische antibiotica en een afwachtend beleid.

30

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

35 What are the (un)favorable effects of topical antibiotics with steroids compared to oral antibiotics or no intervention/placebo in children with otorrhea caused by mucosal otitis media?

P: patients children with otorrhea caused by mucosal otitis media
I: intervention topical antibiotics with steroids
C: control systemic antibiotics or no intervention/placebo
40 O: outcome measure presence of otorrhea, number of otorrhea recurrences, quality of life, serious complications

Relevant outcome measures

45 The guideline development group considered the presence of otorrhea as a critical outcome measure for decision making; and number of otorrhea recurrences, quality of life and serious complications as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- presence of otorrhea: when studies reported the resolution of ear discharge, this 50 was also included for this outcome measure;

- number of otorrhea recurrence as the number of otorrhea recurrences during a 6-month follow-up.

The remaining outcome measures were not defined a priori, but we used the definitions used in the studies.

5

The working group defined the following minimal clinically (patient) important differences:

- presence of otorrhea: 10% (RR < 0.9 or RR > 1.1)
- number of otorrhea recurrences: 1 recurrence
- quality of life: 10 points
- complications: 25% (RR < 0.8 or RR > 1.25).

10

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 19-04-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 454 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, RCT's and observational studies that compared topical antibiotics with steroids with systemic antibiotics or placebo/expectant management in children with recurrent ACMOM. In total, 28 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 25 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and three studies were included.

15

20

Results

Three studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

25

Summary of literature

Description of studies

30

Acute otorrhea with open tympanic membrane

Dohar (2006) performed an RCT to compare a topical ciprofloxacin/dexamethasone otic suspension versus oral amoxicillin/clavulanic acid suspension in children with acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. Children aged 6 months to 12 years with acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes of ≤ 3 weeks duration and visible otorrhea were included. In total 80 children were randomized to receive either 4 drops of topical ciprofloxacin 0.3% / dexamethasone 0.1% into the affected ear(s) twice daily for 7 days (n=39) or 600 mg of amoxicillin/42.9 mg of clavulanic acid oral suspension every 12 hours for 10 days (n=41). The duration of follow-up was 18+3 days. The study reported the following relevant outcome measures: presence of otorrhea.

35

40

Van Dongen (2014) performed an open-label, pragmatic RCT to compare the effectiveness of three strategies for the management of acute tympanostomy-tube otorrhea in children: immediate treatment with antibiotic-glucocorticoid eardrops, immediate treatment with oral antibiotics, and initial observation. Children 1 to 10 years of age with symptoms of tympanostomy-tube otorrhea that had lasted for up to 7 days at the time of screening were eligible for trial participation. In total, 230 children were eligible and were randomized into three groups. Group 1 received antibiotic-glucocorticoid eardrops for 7 days (n=76), group 2 received oral antibiotics for 7 days (n=77), and group 3 received initial observation only for two weeks. The duration of follow-up was 6 months. The study reported the following relevant outcome measures: presence of otorrhea, number of otorrhea recurrences, quality of life, and serious complications.

45

50

ACMOM (chronic otorrhea)

The systematic review of Brennan-Jones (2020) assessed the effects of adding a topical steroid to topical antibiotics in the treatment of people with chronic suppurative otitis media (CSOM). The Cochrane ENT register, central register of controlled trials (CENTRAL), Medline, Embase, CINAHL, Web of Science, Clinicaltrials.gov, and ICTRP were searched to 16 March 2020. They included RCT's with at least one week of follow-up who included patients (adults and children) who had chronic ear discharge of unknown cause or chronic suppurative otitis media and compared topical antibiotics plus topical steroids for at least 5 days with placebo or no intervention, systemic antibiotics, topical antibiotics, aural toileting, topical antiseptics, topical steroids. Cross-over trials and studies that randomized participants by ear (within-patient controlled) were excluded, just as studies where the majority (more than 50%) of participants had an alternative diagnosis to CSOM (e.g. otitis externa), had underlying cholesteatoma, or had ear surgery within the last six weeks. Three studies (210 participants) compared the use of topical antibiotics plus steroids versus placebo or no intervention. The specifics of these comparisons are presented in the evidence table. The following outcome measures were reported: resolution of ear discharge, and serious complications.

Results

Presence of otorrhea (crucial)

20 Acute otorrhea with open tympanic membrane

Two studies reported the outcome measure presence of otorrhea (Dohar, 2006; van Dongen, 2014). Due to study heterogeneity, the results were not pooled.

Topical antibiotics with corticosteroids versus oral antibiotics.

25 Dohar (2006) reported the clinical cure at 18+3 days follow-up: in total 6 out of the 39 patients who received topical antibiotics with corticosteroids were not cured (15.4%) versus 16 out of the 40 patients who received oral antibiotics (41.5%) (risk ratio (RR) 0.38, 95% confidence interval (CI) 0.17 to 0.88). This means that patients who receive topical treatment with antibiotics and corticosteroids have a clinically relevant lower risk of 30 otorrhea compared to patients who receive oral antibiotic treatment.

Van Dongen (2014) reported the number of patients with otorrhea at 2 weeks follow-up: in total 4 out of the 76 patients who received antibiotics with corticosteroids were not cured (5%) versus 34 out of the 77 patients who received oral antibiotics (44%) (RR 0.12, 95%CI 35 0.04 to 0.32). The RR was adjusted for the duration of the initial otorrhea before enrollment, indication for tympanostomy-tube insertion and presence of *S. aureus* and presence of *P. Aeruginosa* in the otorrhea sample (RR 0.12, 95%CI 0.05 to 0.33). This means that patients who receive topical treatment with antibiotics and corticosteroids have a clinically relevant lower risk of otorrhea compared to patients who receive oral antibiotic treatment.

Topical antibiotics with corticosteroids versus observation

40 Van Dongen (2014) reported the number of patients with otorrhea at 2 weeks follow-up: in total 4 out of the 76 patients who received antibiotics with corticosteroids were not cured (5%) versus 41 out of the 75 patients who received initial observation (55%) (RR 0.10, 95%CI 45 0.04 to 0.26). The RR was adjusted for the duration of the initial otorrhea before enrollment, indication for tympanostomy-tube insertion and presence of *S. aureus* and presence of *P. Aeruginosa* in the otorrhea sample (RR 0.09, 95%CI 0.03 to 0.24). This means that patients who receive topical treatment with antibiotics and corticosteroids have a clinically relevant lower risk of otorrhea compared to patients who receive initial observation.

50

ACMOM (chronic otorrhea)

One study reported the outcome measure presence of otorrhea for patients with ACMOM (Brennan-Jones, 2020). Three studies included in the SR of Brennan-Jones (2020) reported the resolution of ear discharge at various time points. Due to study heterogeneity, the results were not pooled.

Topical antibiotics with corticosteroids versus observation

Gentamicin plus hydrocortisone

Two studies (Browning, 1988; Picozzi, 1983) (Brennan-Jones, 2020) found that more people had resolution of ear discharge at two and up to four weeks with gentamicin plus hydrocortisone than placebo treatment (risk ratio (RR) 2.10, 95% confidence interval (CI) 1.33 to 3.31). This means that patients who receive topical treatment with antibiotics and corticosteroids have a clinically relevant higher chance of resolution of ear discharge compared to patients who receive initial observation.

Framycetin sulphate, dexamethasone and gramicidin (FDG): high-risk population

Eason (1986) (Brennan-Jones, 2020) reported this outcome by ear at three weeks and found that 39% of 41 ears improved with FDG compared with 34% of 26 ears with no topical antibiotic treatment (RR 1.13, 95%CI 0.59 to 2.16). They also reported this outcome by ear at 6 weeks and found that 58% of 41 ears were improved with topical antibiotics (framycetin sulphate, dexamethasone and gramicidin) with steroids compared with 50% of 26 ears with no topical treatment (RR 1.17, 95%CI 0.74 to 1.86). This means that patients with topical antibiotic treatment with steroids have a clinically relevant higher risk of resolution of ear discharge compared to patients who do not receive treatment. These differences are considered clinically relevant.

Number of otorrhea recurrences (important),

Acute otorrhea with open tympanic membrane

One study reported the outcome measure number of otorrhea recurrences for patients with acute otorrhea with open tympanic membrane (van Dongen, 2014).

Topical antibiotics with corticosteroids versus oral antibiotics.

Van Dongen (2014) reported a median of 0 recurrences of otorrhea in the 76 patients who received antibiotics with corticosteroids (range 0 to 9) versus a median of 1 recurrence in the 77 patients who received oral antibiotics (range 0 to 6). This means that patients have a lower risk on recurrence of otorrhea when they receive a topical treatment with antibiotics and corticosteroids compared to patients who receive oral antibiotic treatment. This difference is considered clinically relevant.

Topical antibiotics with corticosteroids versus observation

Van Dongen (2014) reported a median of 0 recurrences of otorrhea in the 76 patients who received antibiotics with corticosteroids (range 0 to 9) versus a median of 1 recurrence in the 77 patients who received initial observation (range 0 to 5). This means that patients have a lower risk on recurrence of otorrhea when they receive a topical treatment with antibiotics and corticosteroids compared to patients who receive initial observation. This difference is considered clinically relevant.

ACMOM (chronic otorrhea)

This outcome measure was not reported in the included studies.

Quality of life (important)

Acute otorrhea with open tympanic membrane

One study reported the outcome measure quality of life for patients with acute ACMOM (van Dongen, 2014).

5

At 2 weeks of follow-up, the change in the generic health-related quality-of-life scores did not differ significantly among the three groups. The generic quality of life was subdivided into the categories: parental emotional impact, parental time impact, family activities, and family cohesion. A total score was not calculated.

10

The changes in the disease-specific health-related quality-of-life scores at 2 weeks were small but consistently favored eardrops (van Dongen, 2014). The disease specific quality of life was subdivided into the categories: physical suffering, hearing loss, speech impairment, emotional distress, activity limitations, and caregivers' concern.

15

Topical antibiotics with corticosteroids versus oral antibiotics.

The total score was 1 point lower in the patients who received topical antibiotics with corticosteroids (range -14 to +11), versus 1 point higher in the patients who received oral antibiotics (range -11 to +18). Difference in median -2 ($p < 0.01$). This difference is not considered clinically relevant.

20

Topical antibiotics with corticosteroids versus observation

The total score was 1 point lower in the patients who received topical antibiotics with corticosteroids (range -14 to +11), versus 0.5 points higher in the patients who received initial observation (range -11 to +26). Difference in median -1.5 ($p < 0.01$). This difference is not considered clinically relevant.

25

ACMOM (chronic otorrhea)

This outcome measure was not reported in the included studies.

30

Serious complications (important)

Acute otorrhea with open tympanic membrane

One study reported the outcome measure serious complications in patients with acute ACMOM (van Dongen, 2014). Van Dongen (2014) reported no serious adverse events in the three groups within 2 weeks.

35

ACMOM (chronic otorrhea)

One study reported the outcome measure serious complications for patients with chronic ACMOM (Brennan-Jones, 2020). Three studies included in the SR of Brennan-Jones (2020) reported serious complications. However, due to study heterogeneity the results were not pooled.

40

Browning (1988) (Brennan-Jones, 2020) reported that no side effects occurred in any participants. Eason (1986) (Brennan-Jones, 2020) reported one case of mastoiditis and one case of meningitis with focal encephalitis. It is not clear which group these patients were from (the study was a five-arm trial), or whether the complications occurred pre- or post-treatment. Picozzi (1983) (Brennan-Jones, 2020) did not report that any participant died or had any intracranial or extracranial complications.

45

50

Level of evidence of the literature

Presence of otorrhea (resolution of ear discharge) (crucial)

Acute otorrhea with open tympanic membrane

5 The level of evidence comes from RCT's and therefore starts at high. The level of evidence was downgraded because of a very small number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is therefore moderate.

ACMOM (chronic otorrhea)

10 The level of evidence comes from RCT's and therefore starts at high. The level of evidence was downgraded due to study limitations (risk of bias, -1) because there were concerns about randomization and unclear risk of bias for allocation concealment, selective reporting and incomplete outcome data. In addition, the level of evidence was downgraded because of a very small number of included patients (imprecision, -1), and because of applicability (indirectness, -1) because the study is conducted in children who were considered to be at high-risk which makes it difficult to know whether these results could be reapplied in different populations. The level of evidence is therefore very low.

Number of otorrhea recurrences

Acute otorrhea with open tympanic membrane

20 The level of evidence comes from RCT's and therefore starts at high. The level of evidence was downgraded because of a very small number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is therefore moderate.

ACMOM (chronic otorrhea)

25 The level of evidence could not be graded for this outcome measure as it was not reported in the included studies.

Quality of life

Acute otorrhea with open tympanic membrane

30 The level of evidence comes from RCT's and therefore starts at high. The level of evidence was downgraded due to study limitations (risk of bias, -1) because there were concerns about randomization and lack of blinding. In addition, the level of evidence was downgraded because of a very small number of included patients (imprecision, -1). The level of evidence is therefore low.

35

ACMOM (chronic otorrhea)

The level of evidence could not be graded for this outcome measure as it was not reported in the included studies.

40 **(Serious) Complications**

Acute otorrhea with open tympanic membrane

The level of evidence comes from RCT's and therefore starts at high. The level of evidence was downgraded because of a very small number of included patients and infrequent occurrence of the outcome (imprecision, -2). The level of evidence is therefore low.

45

ACMOM (chronic otorrhea)

50 The level of evidence comes from RCT's and therefore starts at high. The level of evidence was downgraded due to study limitations (risk of bias, -1) because there were concerns in all of the risk of bias domains across the studies. In addition, the level of evidence was downgraded because of a very small number of included patients (imprecision, -2). The level of evidence is therefore very low.

Conclusions

Presence of otorrhea / resolution of ear discharge (crucial)

moderate GRADE	Acute otorrhea with tympanostomy-tube Topical antibiotics with steroids likely reduce the presence of otorrhea compared with oral antibiotics or initial observation in children with acute otorrhea with open tympanic membrane. <i>Source: Dohar, 2006; van Dongen, 2014</i>
-----------------------	---

Very low GRADE	ACMOM (chronic otorrhea) The evidence is very uncertain about the effect of topical antibiotics with steroids on the resolution of ear discharge compared with no treatment in children with ACMOM. <i>Source: Brennan-Jones, 2020</i>
-----------------------	---

5 Number of otorrhea recurrences

moderate GRADE	Acute otorrhea with tympanostomy-tube Topical antibiotics with steroids likely reduce the number of otorrhea recurrences with oral antibiotics / initial observation in children with acute otorrhea with open tympanic membrane. <i>Source: van Dongen, 2014</i>
-----------------------	--

no GRADE	ACMOM (chronic otorrhea) No evidence was found regarding the effect of topical antibiotics with steroids on number of otorrhea recurrences compared with no treatment/placebo in children with ACMOM. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

Quality of life

low GRADE	Acute otorrhea with tympanostomy-tube Topical antibiotics with steroids may increase the disease specific health related quality of life compared with oral antibiotics/initial observation in children with acute otorrhea with open tympanic membrane. <i>Source: van Dongen, 2014</i>
------------------	---

no GRADE	ACMOM (chronic otorrhea) No evidence was found regarding the effect of topical antibiotics with steroids on the quality of life compared with no treatment/placebo in children with ACMOM. <i>Sources: -</i>
-----------------	---

10

Serious complications

low GRADE	Acute otorrhea with tympanostomy-tube Topical antibiotics with steroids may result in little to no difference on serious complications compared with oral antibiotics/initial observation in children with acute otorrhea with open tympanic membrane. <i>Source: van Dongen, 2014</i>
------------------	---

Very low GRADE	ACMOM (chronic otorrhea) The evidence is very uncertain about the effect of topical antibiotics with steroids on serious complications compared with no treatment in children with ACMOM.
-----------------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

5 Er is een literatuuronderzoek verricht naar de vergelijking tussen topicale antibiotica met
steroiden versus orale antibiotica of een afwachtend beleid bij kinderen met (recidiverende)
acute looporen bij een open trommelvlies of actieve chronische mucosale otitis media
(ACMOM, chronisch loopoor). De overgang van een acute naar een meer chronisch vorm
van een actieve ontsteking bij patiënten met een open trommelvlies door buisjes of
10 perforatie is doorgaans geleidelijk. Vandaar dat ook patiënten met (recidiverende) acute
klachten zijn meegenomen in dit literatuuronderzoek.

In de update van deze module is één systematische review geïncludeerd die de vergelijking
voor patiënten met een chronisch loopoor heeft onderzocht en twee RCT's die de
15 vergelijking voor patiënten met een acute episode bij een open trommelvlies met een
trommelbuisje hebben bekeken. Voor looporen met een open trommelvlies op basis van een
trommelvliesperforatie werden geen systematische review of RCT gevonden. Daarom
hebben wij de conclusies en aanbevelingen beperkt tot een loopoor bij trommelvliesbuisje.

20 Voor de cruciale uitkomstmaat, de aanwezigheid van een loopoor, werd voor het acute
loopoor bij een open trommelvlies een klinisch relevant verschil gevonden in het voordeel
van topicale antibiotica met steroiden. Oordruppels met antibiotica en steroiden in de acute
fase van otorrhea lijken bovendien het aantal herhalingen van otorrhea meer te reduceren
dan systemische antibiotica of een afwachtend beleid. De bewijskracht hiervoor is echter
25 beschouwd als matig vanwege beperkingen in de studieopzet, zoals het relatief lage aantal
deelnemers in de RCTs en afwezigheid van blinding van de behandeling.

Bij patiënten met een chronisch loopoor is het effect van topicale antibiotica met steroiden
ten opzichte van een afwachtend beleid onzeker. Het aantal studies is zeer beperkt en
30 bewijskracht van de geïncludeerde studies in het review is zeer laag. Er werden geen studies
geïncludeerd die een vergelijking tussen topicale antibiotica met steroiden en systemische
antibiotica beschreven bij patiënten met een chronisch loopoor.

In een systematische review van Chong (2021) werd het gebruik van topicale antibiotica
35 *zonder* steroiden vergeleken met systemische antibiotica bij patiënten met een chronisch
loopoor. De conclusie van dit review was dat topicale antibiotica mogelijk iets effectiever zijn
dan systemische antibiotica in het verminderen van otorrhea. De bewijskracht van de
literatuur voor deze vergelijking was echter eveneens zeer laag. Ook konden er geen
uitspraken worden gedaan over welke antibiotica het meest effectief waren.

40 Met betrekking tot de kwaliteit van leven en complicaties kan geen richting worden gegeven
voor de besluitvorming aangezien ook deze uitkomstmaten zeer lage bewijskracht hebben.
De kwaliteit van leven is een begrip dat op verschillende wijzen kan worden geïnterpreteerd.
Het is denkbeeldig dat de kwaliteit van leven door ouders anders wordt ervaren dan door
kinderen. Het doel van de interventie is een droog oor. Een loopoor is niet alleen hinderlijk
45 maar kan bovendien ook stinken en dat vormt een sociaal probleem.

In het algemeen werden zeer weinig bijwerkingen en complicaties gerapporteerd zodat dit
geen richting kan geven in de keuze tussen soort behandeling bij acuut of chronisch loopoor.

Een veel voorkomende beperking van studies naar het effect van topicale versus systemische antibiotica bij een loopoor is dat het systemische antibioticum verschilt van het topicaal gebruikte antibioticum. Hierdoor is een zuivere vergelijking van de toepassingsroute niet goed mogelijk.

5

In Nederland worden over het algemeen topicale antibiotica *met* corticosteroiden voorgeschreven. Veelgebruikte combinatiepreparaten zijn:

- Dexamethason/framycitine/gramicidine (=Sofradex®)
- Hydrocortison/oxytetracycline/polymyxine B (=Terracortril®)
- Hydrocortison/colistine/bacitracine (Bacicoline-B®)
- Dexamethason/tobramycine (Tobradex®)

10

In de studie van Dohar (2006) worden ciprofloxacin/dexamethasone oordruppels gebruikt, deze zijn in Nederland niet leverbaar. Wel wordt in Nederland een ander quinolone gebruikt: ofloxacin/trafloxaal. Deze druppels bevatten echter geen corticosteroiden.

15

De meeste oordruppels zijn antibacterieel. In de dagelijkse praktijk is niet altijd bekend door welke bacterie de ontsteking wordt veroorzaakt. Soms komen ook schimmels en gisten voor als verwekker. Over het algemeen wordt gestart met behandeling van het loopoor zonder dat eerst een kweek is afgenomen. De meeste artsen zullen pas een kweek afnemen bij therapie falen, een afwijkend beloop of bij patiënten met een verlaagde afweer.

20

Het werkingsspectrum van topicaal toegepaste antibiotica is doorgaans zeer breed met werking tegen veel gram-positieve als gram-negatieve bacteriën. Het werkingsspectrum van amoxicilline/clavulaanzuur (Augmentin®) – een antibioticum dat regelmatig wordt gebruikt als systemisch antibioticum – is daarmee vergeleken relatief beperkt. *Pseudomonas aeruginosa*, een veel voorkomende verwekker van het chronisch loopoor, is bijvoorbeeld intrinsiek resistent tegen Augmentin®.

25

Naast het werkingsspectrum van het antibioticum, is het van belang dat er therapeutische antibioticumspiegels worden bereikt in het middenoor. Bij topicale therapie kunnen lokaal hoge antibioticumconcentraties verkregen worden, terwijl het bij systemische antibiotica de vraag is of er voldoende therapeutische spiegels bereikt worden in het middenoor.

30

Sommige oordruppels hebben mogelijk een ototoxisch effect bij langdurig gebruik. Systemische antibiotica kunnen echter ook bijwerkingen geven, zoals gastro-intestinale klachten. Systemische toepassen van antibiotica heeft bovendien een grotere impact op de commensale flora dan lokaal toegepaste antibiotica.

35

Zowel bij topicale antibiotica als bij systemische antibiotica bestaat het risico op resistentieontwikkeling. Ter voorkoming van antibioticaresistentie is het te overwegen om regelmatig te kiezen voor een afwachtend beleid. Echter, uit onderzoek uitgevoerd door van Dongen (2014) blijkt dat het behandelen van een acuut loopoor met topicale antibiotica de kans op het ontwikkelen van een chronisch vorm verkleint.

40

Bij een chronisch/langdurig loopoor en therapieresistente ontstekingen dient verder onderzoek met kweken, microscopisch oortoilet en eventueel aanvullende beeldvorming plaats te vinden. Na kweken kan er gericht worden behandeld, topicaal en/of zo nodig systemisch. Ook moeten bij een chronisch loopoor andere oorzaken dan ACMOM worden uitgesloten, zoals een cholesteatoom, overmatige waterexpositie of manipulatie.

45

50

De rol van eenmalig of herhaald mechanisch reinigen van de oren is onduidelijk en ook is niet altijd bekend of bij een afwachtend beleid helemaal niets wordt gedaan en dus ook geen reiniging. Voor te stellen is dat na reinigen oordruppels beter ter plaatse komen. Er zijn geen studies bekend bij ACMOM in specifieke patiëntengroepen zoals patiënten met een verminderde afweer of anatomische afwijkingen zoals bijvoorbeeld een palatoschisis.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)
Patiënten of ouders van patiënten willen mogelijk sneller een actieve behandeling dan een afwachten beleid. De ervaring leert dat met druppels de klachten van een loopoor vaak afnemen, maar het zou natuurlijk kunnen dat bij geen behandeling de klachten ook over zouden kunnen gaan.

Kosten (middelenbeslag)
De kosten-effectiviteit studie uitgevoerd door van Dongen (2015) laat zien dat het geven van topicale antibiotica met steroïden klinisch superieur is en minder kost dan orale antibiotica of een afwachtend beleid in kinderen met buisjes die een loopoor ontwikkelen. Bij acute mucosale otitis media hebben oordruppels de voorkeur. Een kosten-effectiviteit studie bij patiënten met een chronisch loopoor (ACMOM) ontbreekt.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
In de praktijk worden topicale oordruppels met steroïden al regelmatig gegeven. De werkgroep verwacht dan ook geen problemen wat betreft de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Belangrijk hierbij is dat er voldoende toegang is tot de huisarts en/of KNO-arts.

Aanbeveling
Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
Een loopoor is een veel voorkomende aandoening die voor de patiënt en de omgeving hinderlijk is en kan leiden tot verminderde kwaliteit van leven en bij kinderen tot schoolverzuim. Ernstige complicaties zijn gelukkig zeldzaam. Er zijn aanwijzingen dat topicale behandeling met oordruppels met antibiotica en steroïden in de acute fase effectiever zijn dan systemische antibiotica of een afwachtend beleid. Bij het chronische loopoor is er te weinig wetenschappelijk bewijs om lokale therapie, systemische therapie of een afwachtend beleid te adviseren. Systemische antibiotica hebben mogelijk meer bijwerkingen dan lokale oordruppels en zijn kostbaarder. De eventuele bijwerkingen zoals mogelijke ototoxiciteit van lokale antibiotica en gastro-intestinale klachten systemische antibiotica dienen afgewogen te worden tegen de mogelijke complicaties van een persisterend loopoor. De hierboven beschreven overwegingen leiden tot de volgende aanbevelingen:

1. Geef bij een acuut loopoor bij kinderen met een trommelvliesbuisje veroorzaakt door een mucosale otitis media topicale antibiotica druppels met corticosteroïden. Dit heeft de voorkeur boven systemische antibiotica of een afwachtend beleid.
2. Overweeg bij een ACMOM (chronisch loopoor) het geven van topicale antibiotica druppels met corticosteroïden.
3. Neem een kweek af indien initiële therapie faalt en behandel gericht op geleide van de kweek.
4. Bij aanhoudend therapie falen moeten andere oorzaken van het chronisch loopoor worden uitgesloten.

Kennislacunes

- What are the (un)favorable effects of topical antibiotics with steroids compared to oral antibiotics or no intervention/placebo in children with ACMOM?
- 5 • Hoe verloopt de pathofysiologische ontwikkeling van het ACMOM en hoe verschilt deze van een (recidiverende) acute otorrhea met open trommelvlies?
- Welke soort antibiotica in oordruppels de heeft de beste werking heeft om in eerste instantie te geven bij een ACMOM?
- 10 • Wat is de toegevoegde waarde van corticosteroiden aan de topicale antibiotica bij patiënten met ACMOM?
- Is langdurige therapie met oraal antibioticum effectief bij chronisch loopoor?

Literatuur

- 15 Brennan-Jones CG, Chong LY, Head K, Burton MJ, Schilder AG, Bhutta MF. Topical antibiotics with steroids for chronic suppurative otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 27;8:CD013054. doi: 10.1002/14651858.CD013054.pub2. PMID: 35659673.
- 20 Chong LY, Head K, Webster KE, Daw J, Richmond P, Snelling T, Bhutta MF, Schilder AG, Burton MJ, Brennan-Jones CG. Topical versus systemic antibiotics for chronic suppurative otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 9;2(2):CD013053. doi: 10.1002/14651858.CD013053.pub2. PMID: 33561891; PMCID: PMC8094403.
- 25 Dohar J, Giles W, Roland P, Bikhazi N, Carroll S, Moe R, Reese B, Dupre S, Wall M, Stroman D, McLean C, Crenshaw K. Topical ciprofloxacin/dexamethasone superior to oral amoxicillin/clavulanic acid in acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):e561-9. doi: 10.1542/peds.2005-2033. Epub 2006 Jul 31. PMID: 16880248.
- van Dongen TM, van der Heijden GJ, Venekamp RP, Rovers MM, Schilder AG. A trial of treatment for acute otorrhea in children with tympanostomy tubes. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20;370(8):723-33. doi: 10.1056/NEJMoa1301630. PMID: 24552319.
- 30 van Dongen TM, Schilder AG, Venekamp RP, de Wit GA, van der Heijden GJ. Cost-effectiveness of treatment of acute otorrhea in children with tympanostomy tubes. *Pediatrics*. 2015 May;135(5):e1182-9. doi: 10.1542/peds.2014-3141. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25896832.

Bijlagen

Indicatoren

Niet van toepassing.

5

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	1 jaar In de praktijk worden topicale middelen met steroïden al regelmatig gegeven.	Onduidelijk	Disseminatie van de richtlijnmodule	De beschikbaarheid van bepaalde topicale middelen.	Disseminatie van de richtlijnmodule	Betrokken wetenschappelijke verenigingen.	Geen.

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

10 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

15 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence tables

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

5

Research question: What are the (un)favorable effects of topical antibiotics with steroids compared to oral antibiotics or no intervention/placebo in children with ACMOM?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Dohar, 2006	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: randomized, observer-masked, parallel-group, multicenter trial in the USA.</p> <p>Funding and conflicts of interest: This study was supported by a grant from Alcon Research Ltd (Fort Worth, TX).</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Aged 6 months to 12 years with patent TTs and a clinical diagnosis of uncomplicated AOM with otorrhea of <= 3 weeks duration in 1 or both ears.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> otorrhea present for >=3 weeks and those with acute or malignant otitis externa. In addition: known or suspected fungal or mycobacterial ear infections, a history of or active viral infections of the tympanic membrane, mastoiditis,</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): topical CIP/DEX (Ciprodex Sterile Otic Suspension, manufactured by Alcon Laboratories Inc, Fort Worth, TX) dosed 4 drops twice daily for 7 days</p> <p>In both treatment groups, the ear canal was cleaned of all fluid and debris via suction (aural toilet) at baseline (and possibly during follow up visits)</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): AMOX/CLAV (Augmentin ES-600 Oral Suspension, manufactured by GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) dosed 90 mg/kg per day divided every 12 hours for 10 days.</p> <p>In both treatment groups, the ear canal was cleaned of all fluid and debris via suction (aural toilet) at baseline (and possibly during follow up visits).</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 18+3 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported, all patients were analysed.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> One patient in each treatment group discontinued the study because of related adverse event(s).</p> <p>A 1-year-old male receiving CIP/DEX discontinued the study because of tube obstruction in the study ear, and a 1-year-old male receiving AMOX/CLAV discontinued the study because of dermatitis and diarrhea.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Presence of otorrhea The median time to absent otorrhea for CIP/DEX was 4.0 days (ITT) compared with 7.0 days (ITT) for AMOX/CLAV.</p> <p>Clinical cure at TOC: CIP/DEX: 84.6% (33/39) AMOX/CLAV: 58.5% (24/40)</p> <p>Number of otorrhea recurrences during 6 month follow-up Not reported.</p> <p>Quality of life Not reported.</p> <p>Serious complications</p>	<p>Conclusion: Topical otic treatment with ciprofloxacin/dexamethasone otic suspension is superior to treatment with oral amoxicillin/clavulanic acid suspension and results in more clinical cures and earlier cessation of otorrhea with fewer adverse effects in children with acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes.</p>

	<p>Financial Disclosure: Drs Dohar, Giles, Bikhazi, Carroll, Moe, and Reese are independent physicians who received compensation from the sponsor for the study expenses but received no other financial incentives. Dr Roland is an independent physician who is paid by the sponsor for services as a medical monitor and consultant.</p>	<p>or infections requiring systemic antibiotic therapy.</p> <p>Patients were also excluded for otologic surgery (except that confined to the tympanic membrane) in the previous year or if they presented with or had a history of diabetes, immunosuppressive disorders, acute or chronic renal disease, active hepatitis, chronic nasal obstruction and/or persistent rhinorrhea, complicating structural abnormalities, known or suspected quinolone hypersensitivity, and, in girls, menarche.</p> <p>Patients were not permitted to receive topical (otic or ophthalmic) corticosteroids or antibiotics concurrently or within the preceding 3 days, systemic corticosteroids within the preceding 7 days, inhaled</p>				<p>Not reported.</p> <p>Treatment-related adverse events (suspected ototoxicity)</p> <p>Treatment-related adverse events were reported in 12.8% of patients receiving CIP/DEX compared with 29.3% of patients receiving AMOX/CLAV.</p> <p>These adverse events were nonserious, mild to moderate, and generally resolved with or without treatment.</p> <p>Neither treatment group had any negative effect on patient audiometry.</p>	
--	---	---	--	--	--	--	--

		<p>corticosteroids at doses \geq 800 g/day, topical antibiotics for skin infections within the preceding 7 days, topical otic analgesics/anesthetics or antiseptic washes, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with the exception of oral acetaminophen for relief of pain.</p> <p>Additional exclusions associated with amoxicillin/clavulanic acid included previous history of chronic diarrhea or pseudomembranous colitis, current diagnosis of mononucleosis, current or previous history of cholestatic jaundice or hepatic dysfunction, or current administration of allopurinol or probenecid.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 39 Control: 41</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Mean age was 1.88 years (ITT dataset),</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

		<p>range 6 months to 8 years.</p> <p>Sex: I: 51% M C: 54% M</p> <p>Groups comparable at baseline? No statistically significant differences were identified between the 2 groups with respect to age, gender, ethnicity, or affected ear(s).</p>					
Van Dongen, 2014	<p>Type of study: parallel, open-label RCT</p> <p>Setting and country: primary and secondary care, NL</p> <p>Funding and conflicts of interest: The study was supported by a grant from Netherlands Organization for Health Research and Development. No conflicts of interest are reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> children aged 1 to 10 years with a clinical diagnosis of uncomplicated ear discharge through a grommet of <= 7 days duration in one or both ears</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> body temperature of more than 38.5 °C, antibiotics during the previous 2 weeks, grommets placed within the previous 2 weeks, episode of ear discharge in the previous 4 weeks, 3 or more episodes in the previous 6 months or 4 or more episodes in the previous year, Down syndrome, craniofacial anomaly,</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>hydrocortisone–bacitracin–colistin ear drops (Bacicoline-B, Daleco Pharma) (administered as five drops, three times daily, in the discharging ear or ears for 7 days),</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Oral antibiotics: oral amoxicillin–clavulanate suspension (30 mg of amoxicillin and 7.5 mg of clavulanate per kilogram of body weight per day, divided into three daily doses administered orally for 7 days)</p> <p>initial observation: initial observation for 2 weeks (no assigned medication prescription to fill).</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 6 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 5/76 Reasons (describe): 3 stopped early, 1 received additional oral antibiotics, 1 stopped early and used oral antibiotics.</p> <p>Control oral: 9/77 Reasons (describe): 3 stopped early, 5 received additional antibiotic, 1 stopped early and used antibiotics</p> <p>Control obs: 16/77 Reasons (describe) 6 received oral antibiotics, 7 received antibiotic eardrops, 2 received both and 1 was lost-to-follow-up.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u></p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Presence of otorrhea Antibiotic versus observation RR: 0.10 (0.04 to 0.26) RD: 49% (37 to 62%)</p> <p>Antibiotic versus oral antibiotics RR: 0.12 (0.04 to 0.32) RD: 39% (26 to 59%)</p> <p>Number of otorrhea recurrences during 6 month follow-up (median) I: 0 (range 0 to 9) C oral: 1 (range 0 to 6) C init: 1 (range 0 to 5)</p> <p>Quality of life At 2 weeks of follow-up, the change in the generic</p>	<p>Conclusion: In this pragmatic, randomized, controlled trial, we found that antibiotic–glucocorticoid eardrops were superior to oral antibiotics and to initial observation with respect to the primary outcome of otorrhea at 2 weeks, as assessed otoscopically in children with tympanostomy tubes and acute otorrhea.</p>

		<p>known immunodeficiency allergy to the medications used in this study.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 76 Control (oral antibiotics): 77 Control (initial observation): 77</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> Intervention: 4.6, 2.1 Control (oral antibiotics): 4.4, 2.0 Control (initial observation): 4.4, 2.0</p> <p><i>Sex:</i> <i>I: 66% M</i> <i>C oral: 52% M</i> <i>C obs: 56% M</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>			<p>Intervention: 10% Control oral: 5% Control obs: 5% Otorrhea status not filled out in available parental diaries.</p>	<p>health-related quality-of-life scores did not differ significantly among the study groups.</p> <p>The changes in the disease-specific health-related quality-of-life scores at 2 weeks were small but consistently favored eardrops (supplemental data).</p> <p>Serious complications No serious adverse events were reported in the three groups within 2 weeks.</p> <p>Treatment-related adverse events Antibiotic versus observation RD: NA for all outcome measures.</p> <p>Antibiotic versus oral antibiotics Local discomfort: RD: 21% (95%CI 12 to 30)</p> <p>Gastrointestinal discomfort: RD 23% (14 to 33%)</p> <p>Rash: RD 1% (-4 to 7%)</p> <p>Oral candidiasis: RD: 0)</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Brennan-Jones, 2020 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs. <i>Literature search up to march 2020.</i> <i>Topical antibiotics plus steroids versus placebo or no intervention</i> A: Browning, 1988 B: Eason, 1986 C: Picozzi, 1983 <u>Study design:</u> RCT (parallel) <u>Setting and Country:</u> A: two-arm, single-blind, parallel-group RCT, UK B: five-arm, non-blinded, parallel-group RCT, Solomon Islands, Munda C: two-arm, double-blind,	Inclusion criteria SR: RCT's with a follow-up for at least one week. Patients (adults and children) who had chronic ear discharge or unknown cause or chronic suppurative otitis media. Exclusion criteria SR: cross-over trials, studies that randomized participants by ear for those that compared topical antibiotics plus steroids against systemic antibiotics. Studies were the majority (more than 50%) of participants had an alternative diagnosis to	Describe intervention: We have included any combinations of topical antibiotic plus topical steroids, whether formulated as a single formulation or applied separately. At least five days of treatment with antibiotics was required, except for antibiotics where a shorter duration has been proven to be equivalent (e.g. azithromycin for systemic antibiotics). A: gentamicin/hydrocortisone, ear drops, no dose given except to say "highest recommended daily dose" (4 drops/6 hours), duration of treatment = 4 to 6 weeks depending on success	Describe control: A: initially placebo ear drops were used (0.9% sterile saline, 1 drop/8 hours) but this was changed in the second stage of the study to placebo tablets. It was not clear how many patients were in both groups. Duration of treatment = 4 to 6 weeks depending on success. The patients on placebo therapy also performed regular aural toilet with cotton buds. B: no treatment All treatments administered by parents. C: placebo (no further information given), ear drops, treatment duration = 4 weeks	<u>End-point of follow-up:</u> A: 4 to 6 weeks of treatment and follow-up B: 3 to 6 weeks duration of treatment and 6 weeks duration of follow-up C: 4 week duration of treatment and follow-up. <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: low dropout rate. 24/187 (12.8%) of participants were lost to follow-up but no information is provided about the reasons or to which group they were allocated B: no dropouts or missing data reported; no statements about missing data C: 16% (6/37) were not included in the analysis.	<u>Outcome measure-1:</u> Defined as presence of otorrhea / resolution of ear discharge Effect measure: RR, RD, mean difference [95% CI]: A: - B: study conducted in 'high-risk' children reported this outcome by ear at 6 weeks and found that 58% of 41 ears were improved with topical antibiotics (framycetin sulphate, dexamethasone and gramicidin) with steroids compared with 50% of 26 ears with no topical treatment. C: - <u>Outcome measure-2:</u> Defined as number of otorrhea recurrences during 6-month follow-up The outcome measure was not included in the SR of Brennan-Jones (2020).	<u>Facultative:</u> <i>Topical antibiotics plus steroid versus systemic (oral) antibiotics</i> D: Ramos, 2003 Excluded as the study did not include ACMOM patients. Risk of bias A: unclear risk of bias B: high risk of bias C: unclear risk of bias High risk population: A: no B: yes (indigenous groups) – study noted prevalence is 3.8%. C: no GRADE conclusions: Very low (all outcome measures).

	<p>parallel-group RCT, Scotland</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> non-commercial</p> <p>This project was supported by the National Institute for Health Research, via Cochrane Infrastructure, Cochrane Programme Grant or Cochrane Incentive funding to Cochrane ENT. The views and opinions expressed therein are those of the authors and do not necessarily reflect those of the Systematic Reviews Programme, NIHR, NHS or the Department of Health.</p>	<p>CSOM (e.g. otitis externa), underlying cholesteatoma, ear surgery within the last six weeks.</p> <p>We did not include studies designed to evaluate interventions in the immediate peri-surgical period, which were focused on assessing the impact of the intervention on the surgical procedure or outcomes.</p> <p><i>4 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age</u> A: 64 intervention, mean age 51 years 59 placebo, mean age 47 years B: 134 children (184 ears) mean age 5.4 years C: 37, age not reported.</p> <p><u>Sex:</u></p>	<p>B: Sofradex eardrops (0.5% w/v of framycetin sulphate, 0.050% w/v of dexamethasone and 0.005% w/v of gramicidin) (no details of volume or frequency of administration), PLUS aural toilet 4 times per day using cotton wool wisps twisted on to orange sticks. Treatment duration = 6 weeks.</p> <p>All treatments administered by parents.</p> <p>C: gentamicin plus hydrocortisone ear drops, no information on dose, frequency of administration, treatment duration = 4 weeks</p>			<p><u>Outcome measure-3:</u> Defined as quality of life</p> <p>None of the studies reported this outcome measure.</p> <p><u>Outcome measure-4:</u> Defined as (serious) complications</p> <p>A: reported that no side effects occurred in any participants, which would include the defined serious complications. B: reported one case of mastoiditis and one case of meningitis with focal encephalitis. It is not clear which group these patients were from, or whether the complications occurred pre- or post-treatment.</p> <p><u>Outcome measure-5:</u> Defined as treatment related adverse events (suspected ototoxicity)</p> <p>A: One study reported that "in the majority there was no change in [bone conduction] thresholds and if a change did occur it was as likely to reflect an improvement as a deterioration...". The study also reported "no increased incidence of otological symptoms, in particular of tinnitus</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

		<p>A: 46% Male B: 63.4% C: not reported</p> <p>Main diagnosis A: adults with active mucosal chronic otitis media. B: chronic suppurative otitis media with presence of otorrhoea for more than 3 months and tympanic membrane perforation. C: active chronic otitis media</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				<p>or vertigo, was detected in patients complying to antibiotic-steroid ear drops compared with the pre-management incidence or against that in patients after placebo management".</p>	
--	--	---	--	--	--	---	--

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias if applicable/necessary, per outcome measure
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH
Dohar, 2006	Definitely yes	Unclear	Definitely no	Definitely yes	Unclear	Definitely no	Low risk (objective outcomes)

	Reason: sequentially assigned to treatment according to a randomization code provided by the Alcon Biostatistics Department. The randomization was blocked within center to ensure balanced treatment groups within each center.	Reason: The randomisation was blocked within a centre to ensure balanced treatment groups within each centre. It is, however, unclear how large these blocks were and therefore it is unclear if the person performing the randomization could predict treatment allocation.	Reason: Because of the differences between a topically and an orally administered medication, as well as the difference in the dosing regimens, this study was considered observer masked. That is, the investigator conducting the clinical evaluations had no knowledge of the patient's treatment assignment. Dosing assignments were provided to the study coordinator who was responsible for dispensing and providing dosing instructions to the patient (parent/guardian).	Reason: One patient in each treatment group discontinued the study because of related adverse event(s).	Reason: protocol was not available. All outcome measures reported in the methods section are reported in the results.	Reason: The study sponsor is the provider of the medication under study. The influence of the study sponsor on the publication is not clearly described.	High risk (subjective outcomes) Reason: the study was not blinded, impact of the sponsor is unknown and the allocation concealment is not described.
Van Dongen, 2014	Definitely yes Reason: An independent data manager generated a randomization sequence (with the use of block sizes of six), with stratification according to age (<4 years vs. =4 years). The study physician accessed the trial randomization website at the conclusion of the home visit to obtain the	Definitely yes Reason: The randomization assignment was concealed and could not be predicted in advance of or during enrollment.	Definitely no Reason: the study was a pragmatic, non-blinded trial design to enhance the applicability of our findings to daily practice.	Definitely yes Reason: lost-to-follow-up was infrequent (1 in the initial observation control group).	Definitely yes Reason: Trial registered before start of trial; Netherlands Trial Register number, NTR1481 Full protocol available on NEJM.org; outcomes listed at NTR and protocol reported in paper.	Probably yes Reason: Baseline characteristics are balanced, ITT is performed, sample size calculations were performed, co-interventions were not reported.	Low risk (objective outcomes) Some concerns (subjective outcomes) Reason: the study was not blinded (open-label study).

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Brennan-Jones, 2020	Yes To assess the effects of adding a topical steroid to topical antibiotics in the treatment of people with chronic suppurative otitis media (CSOM).	Yes Different databases were searched up to march 2020.	Yes	Yes	Not applicable	Yes Risk of bias and GRADE conclusions are formulated.	No Meta-analyses are therefore not performed.	Yes	Yes Of both the SR and the individual studies (if available).

5

10

15

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Acuin J. Chronic suppurative otitis media. <i>BMJ Clin Evid.</i> 2007 Feb 1;2007:0507. PMID: 19454051; PMCID: PMC2943814.	Included studies do not meet the established PICO (different comparison).
Local treatment with a corticosteroid-antibiotic preparation in infections of the ear. <i>Practitioner.</i> 1970 Nov;205(229):691-5. PMID: 4923896.	No comparative study.
Browning GG, Gatehouse S, Calder IT. Medical management of active chronic otitis media: a controlled study. <i>J Laryngol Otol.</i> 1988 Jun;102(6):491-5. doi: 10.1017/s0022215100105444. PMID: 3294318.	Study is included in the SR of Brennan-Jones (2020).
Chee J, Pang KW, Yong JM, Ho RC, Ngo R. Topical versus oral antibiotics, with or without corticosteroids, in the treatment of tympanostomy tube otorrhea. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 2016 Jul;86:183-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.05.008. Epub 2016 May 11. PMID: 27260604.	The individual studies that were relevant for the PICO are included in the literature summary.
Chong LY, Head K, Webster KE, Daw J, Richmond P, Snelling T, Bhutta MF, Schilder AG, Burton MJ, Brennan-Jones CG. Topical versus systemic antibiotics for chronic suppurative otitis media. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2021 Feb 9;2(2):CD013053. doi: 10.1002/14651858.CD013053.pub2. PMID: 33561891; PMCID: PMC8094403.	Does not meet the established PICO (different comparison).
Couzos S, Lea T, Mueller R, Murray R, Culbong M. Effectiveness of ototopical antibiotics for chronic suppurative otitis media in Aboriginal children: a community-based, multicentre, double-blind randomised controlled trial. <i>Med J Aust.</i> 2003 Aug 18;179(4):185-90. doi: 10.5694/j.1326-5377.2003.tb05496.x. PMID: 12914507.	Does not meet the established PICO (different comparison).
Goldblatt EL, Dohar J, Nozza RJ, Nielsen RW, Goldberg T, Sidman JD, Seidlin M. Topical ofloxacin versus systemic amoxicillin/clavulanate in purulent otorrhea in children with tympanostomy tubes. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 1998 Nov 15;46(1-2):91-101. doi: 10.1016/s0165-5876(98)00150-5. PMID: 10190709.	Does not meet the established PICO (different comparison).
Gupta M, Singh S, Singh H, Chauhan B. To study the role of antibiotic+steroid irrigation of the middle ear in active chronic otitis media with small perforation and pulsatile discharge. <i>B-ENT.</i> 2014;10(1):35-40. PMID: 24765827.	Does not meet the established PICO (different comparison).
Gydé MC. A double-blind comparative study of trimethoprim-polymyxin B versus trimethoprim-sulfacetamide-polymyxin B otic solutions in the treatment of otorrhea. <i>J Laryngol Otol.</i> 1981 Mar;95(3):251-9. doi: 10.1017/s002221510009068x. PMID: 6257815.	Does not meet the established PICO (different comparison).

Gydé MC, Norris D, Kavalec EC. The weeping ear: clinical re-evaluation of treatment. <i>J Int Med Res.</i> 1982;10(5):333-40. doi: 10.1177/030006058201000504. PMID: 6754505.	Does not meet established PICO (patients with otitis externa were also included).
Hamerlynck JV, van Benthem PP, Scholten RJ. Uit de Cochrane Library: lokale toepassing van antibiotica effectiever dan systemische voor de behandeling van chronische otitis media met geperforeerd trommelvlies en purulente afscheiding [From the Cochrane Library: topical antibiotic treatment is more effective than systemic antibiotic treatment for chronic otitis media with eardrum perforation and purulent discharge]. <i>Ned Tijdschr Geneesk.</i> 2006 Sep 16;150(37):2033-5. Dutch. PMID: 17058460.	Does not meet the established PICO (different comparison).
Head K, Chong LY, Bhutta MF, Morris PS, Vijayasekaran S, Burton MJ, Schilder AG, Brennan-Jones CG. Antibiotics versus topical antiseptics for chronic suppurative otitis media. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020 Jan 6;1(1):CD013056. doi: 10.1002/14651858.CD013056.pub2. PMID: 31902139; PMCID: PMC6956626.	Does not meet the established PICO (different comparison).
Heslop A, Lildholdt T, Gammelgaard N, Ovesen T. Topical ciprofloxacin is superior to topical saline and systemic antibiotics in the treatment of tympanostomy tube otorrhea in children: the results of a randomized clinical trial. <i>Laryngoscope.</i> 2010 Dec;120(12):2516-20. doi: 10.1002/lary.21015. PMID: 20979100.	Does not meet the established PICO (different comparison).
Indudharan R, Valuyeetham KA, Raju SS. Role of glucocorticoids in ototopical antibiotic-steroid preparations in the treatment of chronic suppurative otitis media. <i>Arch Med Res.</i> 2005 Mar-Apr;36(2):154-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2004.12.012. PMID: 15847949.	Does not meet the established PICO (different comparison).
Leach A, Wood Y, Gadil E, Stubbs E, Morris P. Topical ciprofloxacin versus topical framycetin-gramicidin-dexamethasone in Australian aboriginal children with recently treated chronic suppurative otitis media: a randomized controlled trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2008 Aug;27(8):692-8. doi: 10.1097/INF.0b013e31816fca9d. PMID: 18664984.	Does not meet the established PICO (different comparison).
Miró N. Controlled multicenter study on chronic suppurative otitis media treated with topical applications of ciprofloxacin 0.2% solution in single-dose containers or combination of polymyxin B, neomycin, and hydrocortisone suspension. <i>Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2000 Nov;123(5):617-23. doi: 10.1067/mhn.2000.107888. PMID: 11077352.	Does not meet the established PICO (different comparison).
Panchasara A, Singh A, Mandavia D, Jha S, Tripathi C. Efficacy and safety of ofloxacin and its combination with dexamethasone in chronic suppurative otitis	Does not meet the established PICO (different comparison).

media. A randomised, double blind, parallel group, comparative study. <i>Acta Otorhinolaryngol Ital.</i> 2015 Feb;35(1):39-44. PMID: 26015650; PMCID: PMC4443576.	
Roland PS, Pontius A, Michael Wall G, Waycaster CR. A cost threshold analysis of ciprofloxacin-dexamethasone versus ofloxacin for acute otitis media in pediatric patients with tympanostomy tubes. <i>Clin Ther.</i> 2004 Jul;26(7):1168-78. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90189-0. PMID: 15336482.	Does not meet the established PICO (different outcome).
Smith AW, Hatcher J, Mackenzie IJ, Thompson S, Bal I, Macharia I, Mugwe P, Okoth-Olende C, Oburra H, Wanjohi Z. Randomised controlled trial of treatment of chronic suppurative otitis media in Kenyan schoolchildren. <i>Lancet.</i> 1996 Oct 26;348(9035):1128-33. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09388-9. PMID: 8888166.	Does not meet the established PICO (different comparison).
Spektor Z, Pumarola F, Ismail K, Lanier B, Hussain I, Ansley J, Butehorn HF 3rd, Esterhuizen K, Byers J, Douglis F, Lansford B, Hernández FJ. Efficacy and Safety of Ciprofloxacin Plus Fluocinolone in Otitis Media With Tympanostomy Tubes in Pediatric Patients: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2017 Apr 1;143(4):341-349. doi: 10.1001/jamaoto.2016.3537. PMID: 28006041.	Does not meet the established PICO (different comparison).
Tong MC, Woo JK, van Hasselt CA. A double-blind comparative study of ofloxacin otic drops versus neomycin-polymyxin B-hydrocortisone otic drops in the medical treatment of chronic suppurative otitis media. <i>J Laryngol Otol.</i> 1996 Apr;110(4):309-14. doi: 10.1017/s0022215100133523. PMID: 8733449.	Does not meet the established PICO (different comparison).
van Dongen TM, Schilder AG, Venekamp RP, de Wit GA, van der Heijden GJ. Cost-effectiveness of treatment of acute otorrhea in children with tympanostomy tubes. <i>Pediatrics.</i> 2015 May;135(5):e1182-9. doi: 10.1542/peds.2014-3141. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25896832.	Does not meet the established PICO (different outcome).
Venekamp RP, Javed F, van Dongen TM, Waddell A, Schilder AG. Interventions for children with ear discharge occurring at least two weeks following grommet (ventilation tube) insertion. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2016 Nov 17;11(11):CD011684. doi: 10.1002/14651858.CD011684.pub2. PMID: 27854381; PMCID: PMC6465056.	The individual studies that were relevant for the PICO are included in the literature summary.
Waycaster, Curtis & Cockrum, Paul & Reese, Bradley & Lanier, Brent & Wall, gm. (2004). Treatment of Acute Otitis Media in Children with Tympanostomy Tubes: A Caregiver's Perspective. P and T. 29.	Does not meet the established PICO (different comparison).

Literature search strategy

Algemene informatie

Richtlijn: Versnellingsprogramma module 5: Otitis Media bij kinderen in de tweede lijn	
Uitgangsvraag: Wat is de plaats van een medicamenteuze behandeling van een chronisch loopoor bij actieve chronische mucosale otitis media?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 19-04-2022
Periode: Geen restrictie	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: → Voor deze vraag is gezocht op de: <ul style="list-style-type: none">- P (chronische ACMOM otitis media/tympanostomy tube otorrhea/ chronically discharging ears with underlying eardrum perforations)- I (topical antibiotics/antibiotic-glucocorticoid eardrops)	
→ Zoals aangegeven is er niet specifiek op kinderen gezocht (volwassenen dus ook meegenomen)	
→ Er is geen jaartal beperking toegepast	
→ De opgegeven sleutelartikelen worden gevonden met de search.	
→ Voor de observationeel vergelijkende studies is gebruik gemaakt van het nieuwe filter (in bèta versie). Wanneer de observationele studies niet toereikend zijn, graag contact opnemen zodat de set overige studies ook nog bekeken kunnen worden.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 19 april 2022 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT en observationele studies over de plaats van een medicamenteuze behandeling met antibiotica van een chronisch loopoor bij actieve chronische mucosale otitis media. De literatuurzoekactie leverde 454 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	86	44	81
RCT	139	103	163
Observationele studies	160	110	210
Totaal	385	257	454

5

Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#19	#16 OR #17 OR #18	385
#18	#12 AND #15 NOT (#16 OR #17) = Observationeel	160
#17	#12 AND #14 NOT #16 = RCT	139
#16	#12 AND #13 = SR	86

#15	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*':ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*':ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*':ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*':ti,ab,kw OR prospective*':ti,ab,kw OR retrospective*':ti,ab,kw OR observational*':ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*':ti,ab,kw OR multicent*':ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*':ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*':ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*':ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	13045221
#14	'randomized controlled trial'/exp OR random*':ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*)):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1839814
#13	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*':ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*':ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*)	733409

	NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*):ti,ab OR database*):ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*):ab OR database*):ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntesis*):ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	
#12	#9 AND (#10 OR #11) AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	731
#11	('corticosteroid'/exp/mj OR corticosteroid*):ti,ab,kw OR glucocorticoid*):ti,ab,kw OR 'adrenal cortex hormone*':ti,ab,kw OR corticoid*):ti,ab,kw) AND ('antibiotic agent'/exp/mj OR antibiotic*):ti,ab,kw)	49135
#10	'topical antiinfective agent'/exp OR 'topical treatment'/exp OR topical:ti,ab,kw OR (('antibiotic agent'/exp OR antibiotic*):ti,ab,kw) AND ('ear drops'/exp OR 'ear drop*':ti,ab,kw OR eardrop*):ti,ab,kw))	845234
#9	#6 OR #7 OR #8	18117
#8	'eardrum perforation'/exp AND 'otitis media'/exp OR (((discharge* NEAR/3 ear*):ti,ab,kw) AND ('eardrum perforation'/exp OR ((eardrum* NEAR/3 perforat*):ti,ab,kw) OR (('tympanic membrane' NEAR/3 perforat*):ti,ab,kw)))	1528
#7	'tympanostomy tube otorrhea'/exp OR (((otorrhea OR otorrhea) NEAR/5 (tube* OR tympanostomy OR grommet* OR 'middle ear ventilation')):ti,ab,kw) OR ('otorrhea'/exp AND 'tympanostomy tube'/exp) OR ('otorrhea'/exp AND 'otitis media'/exp) OR ((otorrhea:ti,ab,kw OR otorrhea:ti,ab,kw) AND 'otitis media':ti,ab,kw)	11476
#6	'chronic otitis media'/exp OR ((chronic NEAR/3 'otitis media'):ti,ab,kw)	9332

Ovid/Medline

#	Searches	Results
13	10 or 11 or 12	257
12	(6 and 9) not (10 or 11) = Observationeel	110
11	(6 and 8) not 10 = RCT	103
10	6 and 7 = SR	44
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or	5133719

	two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	
8	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1368093
7	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	559558
6	(1 or 2 or 3) and (4 or 5)	559
5	(Adrenal Cortex Hormones/ or corticosteroid*.ti,ab,kf. or glucocorticoid*.ti,ab,kf. or 'adrenal cortex hormone*.ti,ab,kf. or corticoid*.ti,ab,kf.) and (exp Anti-Bacterial Agents/ or antibiotic*.ti,ab,kf.)	16362
4	exp Administration, Topical/ or exp Anti-Infective Agents, Local/ or topical.ti,ab,kf. or ((exp Anti-Bacterial Agents/ or antibiotic*.ti,ab,kf.) and ('ear drop*' or eardrop*).ti,ab,kf.)	411802
3	(exp Tympanic Membrane Perforation/ and exp otitis media/) or ((discharge* adj3 ear*).ti,ab,kf. and (exp Tympanic Membrane	521

	Perforation/ or (eardrum* adj3 perforat*).ti,ab,kf. or ('tympanic membrane' adj3 perforat*).ti,ab,kf.)	
2	((otorrhea or otorrhoea) adj5 (tube* or tympanostomy or grommet* or 'middle ear ventilation')).ti,ab,kf. or (exp Middle Ear Ventilation/ and (otorrhea or otorrhoea).ti,ab,kf.)	467
1	(exp Otitis Media/ or 'otitis media'.ti,ab,kf.) and (exp chronic disease/ or chronic.ti,ab,kf. or otorrhea.ti,ab,kf. or otorrhoea.ti,ab,kf.)	9760