


BMJ Open Topical or oral antibiotics for children with acute otitis media presenting with ear discharge: study protocol of a randomised controlled non-inferiority trial

Saskia Hullegie ¹, Roderick P Venekamp ¹, Thijs M A van Dongen,¹ Sanne Mulder,² Willem van Schaik,³ G Ardine de Wit,^{1,4} Alastair D Hay,⁵ Paul Little ⁶, Michael V Moore ⁶, Elisabeth A M Sanders,^{7,8} Marc J M Bonten,^{1,9} Debby Bogaert,^{7,10} Anne GM Schilder,^{1,11,12} Roger A M J Damoiseaux¹

To cite: Hullegie S, Venekamp RP, van Dongen TMA, *et al*. Topical or oral antibiotics for children with acute otitis media presenting with ear discharge: study protocol of a randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ Open* 2021;**11**:e052128. doi:10.1136/bmjopen-2021-052128

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052128>).

Received 06 April 2021

Accepted 26 November 2021



© Author(s) (or their employer(s)) 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Ms Saskia Hullegie;
s.hullegie@umcutrecht.nl

ABSTRACT

Background Around 15%–20% of children with acute otitis media present with ear discharge due to a spontaneous tear or perforation of the eardrum (AOMd). Current guidance recommends clinicians to consider oral antibiotics as first-line treatment in this condition. The opening in the eardrum however should allow topical antibiotics to enter the middle ear directly. Local administration of antibiotics does not expose children to systemic side effects and may put less selective resistance pressure on bacteria. Evidence on the effectiveness of this approach in children with AOMd is lacking.

Methods and analysis A primary care-based, open, individually randomised, controlled, non-inferiority trial. The trial aims to recruit 350 children aged 6 months to 12 years with AOMd and ear pain and/or fever. Participants will be randomised to 7 days of hydrocortisone-bacitracin-colistin eardrops five drops three times daily or amoxicillin oral suspension 50 mg/kg body weight per day, divided over three doses. Parents will keep a daily diary of AOM symptoms, adverse events and complications for 2 weeks. In addition, they will record AOM recurrences, healthcare utilisation and societal costs for 3 months. The primary outcome is the proportion of children without ear pain and fever at day 3. Secondary outcomes include ear pain and fever intensity/severity; days with ear discharge; eardrum perforation at 2 weeks; adverse events during first 2 weeks; costs; and cost effectiveness at 2 weeks and 3 months. The primary analyses will be intention-to-treat and per-protocol analyses will be conducted as well.

Ethics and dissemination The medical research ethics committee Utrecht, The Netherlands has given ethical approval (17-400/G-M). Parents/guardians of participants will provide written informed consent. Study results will be submitted for publication in peer-reviewed medical journals and presented at relevant (inter)national scientific meetings.

Trial registration number The Netherlands National Trial Register; NTR6723. Date of registration: 27 November 2017.

Strengths and limitations of this study

- The pragmatic, open-label design of our trial enhances the applicability of the findings to daily practice.
- The pragmatic design is most suited to address key secondary outcomes such as antibiotic consumption during the first 2 weeks and cost-effectiveness in everyday practice.
- The open-label design may introduce bias caused by the awareness of treatment assignment.

INTRODUCTION

Acute otitis media (AOM) is one of the most common childhood infections and an important reason for doctor consultations and antibiotic prescribing.^{1 2} Approximately 15%–20% of children with AOM present with ear discharge due to a spontaneous tear or perforation of the eardrum (AOMd).^{3 4} Contrary to widespread beliefs, children with AOMd have similar levels of ear pain and are more unwell at presentation than those without ear discharge.^{3 4} These children also have a poorer prognosis with higher rates of ear pain and/or fever at 3–7 days and more AOM recurrences and hearing problems at 3 months than children presenting with AOM without ear discharge.^{3 4} They also benefit more from oral antibiotics than those with AOM without ear discharge: number needed to treat to achieve resolution of ear pain and/or fever at days 3–7: 3 versus 8, respectively.³ Based on this evidence, current guidelines recommend general practitioners (GPs) to consider an immediate oral antibiotic prescribing strategy for children with AOMd.^{5 6} Oral antibiotics, however, expose children to systemic side effects such as

diarrhoea, vomiting and rash⁷ and routine use of oral antibiotics in common infections such as AOM contributes to emergence of antimicrobial resistance.^{8,9} Alternative treatment strategies for AOM are therefore urgently needed.

In children with AOMd, the perforation should allow topical antibiotics to enter the middle ear directly. Topical antibiotic treatment does not expose children to systemic side effects and may put less selective resistance pressure on commensal microbes.^{10,11} We have shown that in children with acute ear discharge in the presence of ventilation tubes (grommets) antibiotic-corticosteroid eardrops are clinically much more effective and less costly than oral antibiotics.^{12,13} Topical antibiotics may therefore also be an effective treatment strategy in children with AOMd. So far, evidence to support this hypothesis is lacking.^{14,15} Our trial aims to provide this key evidence.

OBJECTIVE

The aim of this randomised controlled trial is to establish whether treatment with antibiotic-corticosteroid eardrops is non-inferior to treatment with oral antibiotics in children aged 6 months to 12 years presenting to their GP with AOM with acute ear discharge due to a spontaneous tear or perforation of the eardrum (AOMd).

The objectives are to determine the:

- ▶ Effectiveness of antibiotic-corticosteroid eardrops versus oral antibiotics in terms of:
 - The proportion of children without ear pain and fever at day 3;
 - Severity and duration of ear pain, fever, ear discharge;
 - Time to resolution of total symptoms;
 - Middle ear effusion (MEE) and eardrum perforation at 2 weeks;
 - Otitis media (OM)-specific quality of life (QoL) at 2 weeks and 3 months;
 - Antibiotic consumption during the first 2 weeks and at 3 months and AOM recurrences at 3 months;
 - Adverse events during the first 2 weeks;
- ▶ Costs and cost-effectiveness of antibiotic-corticosteroid eardrops versus oral antibiotics;
- ▶ Prevalence of bacteria and viruses in otorrhoea and nasopharyngeal samples of children with AOMd before and after treatment and the antimicrobial susceptibility profile of the bacteria;
- ▶ Impact of the treatment regimens on antimicrobial resistance genes in the human gut.

METHODS AND ANALYSES

Study design and setting

An open, individually randomised, controlled, non-inferiority trial in 350 children aged 6 months to 12 years presenting to their GP with AOMd. Children will be randomly allocated to 7 days treatment with either: (1) antibiotic-corticosteroid

Box 1 Full list of inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria:

Children aged 6 months to 12 years whose parents are consulting the general practitioner (GP) with acute otitis media (AOM) and ear discharge in one or both ears (≤ 7 days duration) and either parent-reported ear pain in the previous 24 hours or fever (child's body temperature of $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ in the previous 24 hours as reported by parents or as measured by the GP during consultation) or both.

Exclusion criteria:

Children will be excluded from participation if they;

1. Are systemically very unwell and require immediate oral antibiotics or immediate hospitalisation (eg, child has signs and symptoms of serious illness and/or complications such as mastoiditis/meningitis);
2. Are at high risk of serious complications including children with known immunodeficiency other than partial IgA or IgG2 deficiencies, craniofacial malformation such as cleft palate, children with Down syndrome, previous ear surgery other than grommet insertion;
3. Have grommets in place;
4. Have a pre-existing perforation of the eardrum;
5. Had a prior AOM episode (with or without ear discharge) in previous 28 days;
6. Used oral antibiotics or topical antibiotics in previous 2 weeks;
7. Have a known allergy or sensitivity to oral amoxicillin or hydrocortisone-bacitracin-colistin;
8. Have already participated in this trial.

(hydrocortisone–bacitracin–colistin) eardrops or (2) oral antibiotics (amoxicillin suspension). Follow-up will be 3 months.

At trial commencement, in December 2017, we anticipated a 2-year trial recruitment period. Approximately 250 GPs in the region of Utrecht, The Netherlands, agreed to recruit children to the trial. Due to the COVID-19 related infection control measures, we anticipate a relatively low AOM incidence during trial recommencement. To meet the required sample size, we will recruit additional general practices to the trial. Further details on the trial status are outlined in the 'current study status' section below.

Participants

Children aged 6 months to 12 years presenting to their GP with recent onset AOMd in one or both ears and either ear pain or fever or both. Children with grommets in place and those with a pre-existing perforation of the eardrum are excluded. For detailed inclusion and exclusion criteria, see [box 1](#).

AOM presenting with ear discharge due to a spontaneous tear or perforation of the eardrum (AOMd) is defined as the presence of acute-onset of otoscopically confirmed otorrhoea together with other symptoms of an acute infection such as ear pain and/or fever, and/or irritability.

Inclusion and baseline assessments

[Figure 1](#) depicts a flow diagram of study procedures. Participating GPs inform parents of potentially eligible children about the trial, take consent for sharing their contact details with the research team at the UMC

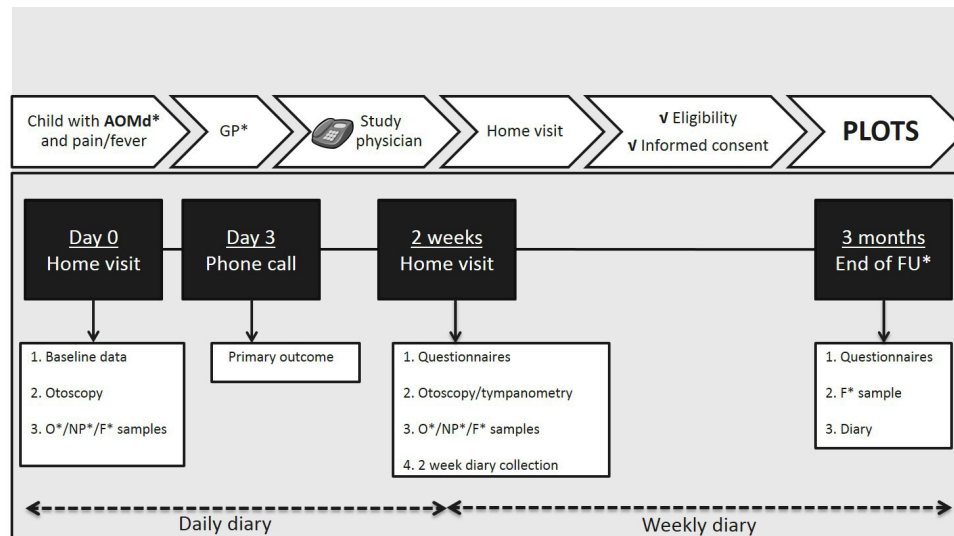


Figure 1 Flow diagram of main study procedures. AOMd; acute otitis media with ear discharge, GP; general practitioner, O; otorrhoea, NP; nasopharynx, F; faeces, FU; follow-up.

Utrecht and provide a study information letter. Members of the research team contact parents by phone to provide detailed information about the trial. If parents provisionally agree to participate and if the child meets the eligibility criteria, a home visit by the trial doctor is scheduled for the same day.

At this visit, the trial doctor takes written informed consent from parents/guardians, collects baseline demographic and disease-specific data, records otoscopic findings and takes otorrhoea, nasopharynx and faeces samples. Parents will complete an OM-specific QoL questionnaire on behalf of their child.

Study group assignment

An independent data manager generates a computer-generated randomisation sequence with stratification according to age (<2 vs ≥ 2 years) and laterality (unilateral vs bilateral AOM at baseline). At the conclusion of the baseline home visit, the trial doctor accesses a trial randomisation website for concealed study-group assignment. The assignment will be balanced in a 1:1 ratio for the two study groups:

1. Hydrocortisone–bacitracin–colistin (Baciline-B) eardrops, five drops, three times per day in the discharging ear(s) for 7 days; or
2. Amoxicillin, 50 mg/kg of body weight per day, divided over three doses administered orally for 7 days.

Hydrocortisone–bacitracin–colistin eardrops are the most widely used commercially available eardrops in the Netherlands that do not contain a potentially ototoxic aminoglycoside. The combination of antibiotics in these eardrops covers the spectrum of bacteria most often found in AOM.^{16 17} We have chosen an eardrop that also contains a corticosteroid since the available evidence from children with grommets suggests that topical treatment with a combination of antibiotics and a corticosteroid might be more effective than topical antibiotics alone in resolving acute ear discharge.^{18 19}

Hydrocortisone–bacitracin–colistin eardrops were also used in our previous trial in children with acute ear discharge in the presence of ventilation tubes (grommets).¹² Parents of children assigned to the antibiotic-corticosteroid eardrops group will be shown how to remove any visible ear discharge with a tissue and apply the drops while tilting their child’s head to one side, and to apply tragal pressure (tragal pumping).²⁰

Amoxicillin is listed as first-line antibiotic for AOM in children in most European guidelines, including the Netherlands.^{6 21} Based on the current antimicrobial resistance profiles in the Netherlands, the clinical practice guideline refers to the Dutch Paediatric Formulary which recommends a dosage of 50 mg/kg of body weight per day, divided over three doses for 7 days.^{6 22}

The study team will notify the GP and local pharmacist about the result of the randomisation. During follow-up, parents and GPs are encouraged to manage AOM recurrences according to current Dutch clinical practice guidance,⁶ but any treatment decisions will be up to the GPs’ discretion. Being a pragmatic trial, no restrictions in concurrent treatment will be applied and any concurrent treatments will be captured in the daily symptom diary.

Follow-up data collection

Participants will be followed for 3 months. Parents will keep a daily diary of AOM-related symptoms including fever recordings and ear pain scores, use of study and other medication, adverse events and complications of AOM for 2 weeks. Thereafter, they will keep a weekly diary recording AOM recurrences, GP consultations, prescribed and over-the-counter (OTC) medication, hospital admissions and societal costs for AOM for 3 months. A telephone call will be scheduled at day 3 to answer any remaining questions about the study, to optimise compliance to the diary and to capture data on our most critical parent-reported outcomes. A follow-up visit at the child’s home will be scheduled at 2 weeks to check

diary data for accuracy, perform otoscopy and tympanometry and sample otorrhoea (where possible), nasopharynx and faeces samples. Parents will complete OM-specific QoL and productivity loss questionnaires at 2 weeks and at 3 months. Parents will also send a faeces sample to the laboratory for analysis at 3 months.

Validated questionnaires

Parents report the presence and severity of their child's symptoms using a validated seven-point Likert scale.^{23 24} OM-specific QoL of the child will be assessed using the parent-reported OM-6 questionnaire, a 6-item questionnaire recording ear-related problems in the previous period.²⁵ An adapted version of the iMTA Productivity Cost Questionnaire (iPCQ) is used to capture parental productivity losses due to AOM²⁶

Temperature measurement

Parents measure their child's temperature two times per day (morning and evening) with a tympanic membrane thermometer in the unaffected ear.²⁷ In children aged below 2 years and in those with bilateral ear discharge, temperature is measured rectally. To standardise measurements, a study thermometer will be provided. The definition of 'no fever' at day 3 (primary outcome) is a temperature recording below 38.0°C both in the morning and evening.⁶

Eardrum perforation

Otoscopy will be used to assess the integrity of the eardrum at 2 weeks. In case of inconclusive otoscopy results, tympanometry results will be used.

MEE assessment

A diagnostic algorithm combining tympanometry and otoscopy will be used to diagnose MEE at 2 weeks.²⁸

Collection and analyses of otorrhoea and nasopharynx samples

The otorrhoea and nasopharynx samples are collected using a flexible applicator swab with flocked nylon fibre tip.²⁹ The swabs will be immediately transported to the microbiology laboratory of the UMC Utrecht where they will be stored at -80°C until further analysis.

Collection and analyses of faeces samples

The baseline, 2-week and 3-month faeces samples are collected using the OMNIgene●GUT (OMR-200), a trademark of DNA Genotek, Ottawa, Canada. Parents will send the 3-month faeces samples by mail. If faeces samples cannot be collected during the baseline and 2-week home visit, we will provide the parents with a collection kit and transport envelop, so parents can collect and send the faeces samples by mail at their earliest convenience. Samples will be stored at -80°C at the microbiology laboratory of the UMC Utrecht until analysis for detection and quantification of the dynamics of bacterial genes that confer resistance to the antibiotics used in our trial.³⁰

Primary and secondary outcomes

The primary outcome is the proportion of children without ear pain (ear pain score 0 on the 0–6 Likert scale) and fever (body temperature of 38.0°C or higher) at day 3 (72 hours after randomisation).

Secondary outcomes are the proportion of children with at most mild ear pain (ear pain score less than 3 on the 0–6 Likert Scale) at day 3; mean ear pain score over days 0–3, number of days with ear pain (ear pain score 1 or higher on the 0–6 Likert scale); mean body temperature over days 0–3; number of days with fever (body temperature of 38.0°C or higher) during the first 2 weeks; the proportion of children with parent-reported ear discharge at day 3; number of days with parent-reported ear discharge at day 3 and during the first 2 weeks; proportion of children with otoscopically confirmed ear discharge at 2 weeks; time to resolution of total symptoms (time to all of pain, fever, discharge, being unwell, sleep disturbance, and distress/crying being rated 0 or 1 on the Likert scale); MEE and proportion of children with otoscopically confirmed eardrum perforation at 2 weeks; OM-specific QoL at baseline, 2 weeks and 3 months; antibiotic consumption during the first 2 weeks and at 3 months; number of AOM recurrences at 3 months; number of adverse events during the first 2 weeks; costs and cost-effectiveness at 2 weeks and 3 months; the prevalence of viruses and bacteria in otorrhoea and nasopharynx samples at baseline and 2 weeks; the antimicrobial susceptibility profiling of the bacteria and the impact of the treatment regimens on antimicrobial resistance genes in the human gut; microbiome profile of nasopharynx at baseline and 2 weeks.

Sample size calculation

The main aim is to demonstrate that antibiotic-corticosteroid eardrops are non-inferior to oral antibiotics in relieving ear pain and fever at day 3. The proportion of children without ear pain and fever at day 3 is expected to be 65% in the oral antibiotics group and around 35% if placebo or no treatment would be trialled.³ Our parent panel assisted in defining the non-inferiority margin by advising on the maximum difference in primary outcome that they would regard as unimportant. Following these discussions, the clinically acceptable non-inferiority margin is set at 15%; that is, 50% of the difference (30%) observed between oral antibiotics and placebo or no treatment in earlier trials.³ Taking 50% of such a difference is also a widely-accepted method to determine the non-inferiority margin.^{31 32} Testing significance at a one-sided 0.025 level (α) and using a power of 80% (β 0.20), each treatment arm should include at least 159 children to demonstrate that the upper limit of the one-sided 97.5% CI (or equivalently a two-sided 95% CI) of the difference in treatment effect for the primary outcome does not exceed the predefined non-inferiority margin of 15%. To allow for a maximum of 10% loss to follow-up, we aim to randomise 350 children.

STATISTICAL ANALYSIS

Primarily, all analyses will be performed according to the intention-to-treat principle. Per-protocol analyses will also be conducted as well because of its importance in non-inferiority trials.³³ All analyses will be performed blinded with respect to study-group assignment and analysis and presentation of results will be in accordance with the Consolidated Standards of Reporting Trials guidelines.^{34 35}

Clinical effectiveness

We will use descriptive statistics to describe the baseline characteristics trial population; we will present means and SD for normally distributed continuous variables, medians and IQRs for non-normally distributed continuous variables, and numbers with percentages for categorical variables.

The primary outcome will be analysed with binomial logistic regression model including treatment group and effectiveness of oral antibiotics versus antibiotic-corticosteroid eardrops will be expressed as relative risk and absolute risk difference with accompanying 95% CIs. This latter will enable us to judge whether non-inferiority has been demonstrated, in particular whether the upper limit of the two-sided 95% CI exceeds the predefined non-inferiority margin of 15%. In adjusted analyses, stratification factors and other important prognostic factors (baseline ear pain score, duration of ear pain prior to enrolment) will be added to the model. Subgroup effects according to age (<2 vs ≥2 years) and laterality (unilateral vs bilateral AOM at baseline) will be evaluated by including an interaction term (treatment*age) in the model.

In sensitivity analyses, we will impute for missing baseline and outcome data using multiple imputation techniques.^{36 37} In further sensitivity analysis, we will assess whether results differ when defining the absence of fever for the primary outcome as parental fever score 0 or 1 on the 0–6 Likert scale at day 3 (instead of the child's body temperature recordings as specified above).

In secondary analysis, we will use log binomial regression analyses for dichotomous variables, Poisson regression analyses for count variables, and linear regression analyses for continuous variables, where applicable corrected for repeated measurements. For these analyses, the comparison between treatment groups will be expressed as risk ratios, rate ratios, and mean differences, respectively; all with 95% CIs. Kaplan-Meier curves will be plotted for duration of symptoms and log-rank tests for differences between groups.

Cost-effectiveness analysis

A societal perspective will be used for this analysis, that is, medical and non-medical costs will be taken into account. We will use a short-time horizon for all analyses and therefore, all costs will be presented undiscounted.

First, effectiveness will be assessed: the main clinical effectiveness outcome will be symptom (ear pain and

fever) resolution. Similar to our previous trials in this field, we will not use quality-adjusted life-years (QALYs) as the nature of the condition (self-limiting in the vast majority of the children and of relatively short duration) does not impact importantly on QALYs.¹²

Second, costs will be calculated; all costs will be estimated at the patient level by multiplying resource use with cost estimates per unit of resources use. Cost prices will be estimated according to guidelines for economic evaluation in healthcare research or taken from standard reference lists, as far as possible.^{38 39} Costs of medication use will be retrieved from the Dutch formulary and a pharmacist's fee will be added for every prescription.^{38 40} Costs of OTC and complementary medicines will be calculated per day, based on current average retail prices. Costs of consulting a GP or a medical specialist, and hospitalisations will be based on current Dutch guidelines for pharmacoeconomic evaluation³⁸ or charges if no other estimates are available. Costs of diagnostic tests will also be derived from the Dutch guidelines for pharmacoeconomic evaluation.³⁸ Costs of surgical procedures will be based on a previous Dutch costing study.⁴¹ Costs associated with absence from work will be retrieved from the completed iPCQ.²⁶ The hourly cost estimate for childcare will be derived from the Dutch National Institute for Family Finance Information.⁴² Travel expenses will be calculated for healthcare visits following the Dutch guideline for pharmacoeconomic evaluation.³⁸ Overall costs will be compared across the treatment groups, and where relevant, differences will be calculated, including 95% CIs. Finally, we will compare differences in costs between treatment groups to differences in clinical effects between groups by calculating incremental cost-effectiveness ratios (ICERs). ICERs will indicate the incremental cost per day with ear pain and fever avoided when comparing antibiotic-corticosteroid eardrops with oral antibiotics, both in the short (14 days) and long term (3 months). Uncertainty will be addressed in a probabilistic sensitivity analysis by means of bootstrapping. Results will be presented using incremental cost-effectiveness planes and cost-effectiveness acceptability curves.

ETHICS AND DISSEMINATION

The study is conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki (10th version, October 2013), in accordance with the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO) and the principles of Good Clinical Practice. The medical research ethics committee Utrecht, The Netherlands has approved the protocol (protocol number 17-400/M-G). The trial doctor will take written informed consent (see online supplemental file 1) from both parents/guardians. Regular trial audits including checks on source data verification, accuracy, validity and completeness of informed consent forms and captured data will be performed by a clinical research associate of Julius Clinical, an independent clinical research organisation. We have not established a data safety monitoring



board and refrain from conducting any interim analysis for safety or superiority/futility since we neither expect any safety issues nor large differences in treatment failures between the two active treatment groups given the difference (30%) observed between oral antibiotics and placebo or no treatment in previous trials.^{2 12} However, in accordance to section 10, subsection 4, of the WMO, the sponsor will suspend the study if there is sufficient ground that continuation of the study will jeopardise subject health or safety. The data management department of the Julius Center for Health Sciences and Primary Care of the UMC Utrecht will be responsible for handling and storage of the data using innovative software applications like SLIM (Study Logistic and Information Management System) and Research Online. On completion of the trial, data will be stored for a minimum of 15 years at a central data drive at the Julius Center and will only be made available for use by third parties on request and approval of the principle investigator (professor RAMJD).

Dissemination plan

We will publish study results in peer reviewed scientific journals and present at relevant (inter)national scientific meetings. We will work with our parent panel to help interpret the findings of the trial and harness their resources for dissemination to the lay public.

PATIENT AND PUBLIC INVOLVEMENT

For this trial, we have established a panel of eight parents. This panel provided input to the design of the trial including the sample size calculation by advising on the clinically acceptable non-inferiority margin and the outcome measures by proposing additional outcomes of interest such as being unwell and sleep disturbance, and commented on the recruitment strategy and patient information letter. One of the parent panel members is a coapplicant on the grant application and coauthor on this paper. The parent panel will be actively involved throughout all critical stages of the trial through regular parent panel meetings. They will work with us throughout the recruitment phase, will be involved in reporting the trial results, and will be ultimately key to pull the evidence into mainstream clinical practice.

CURRENT STUDY STATUS

The first participant was enrolled in the trial on 13 December 2017. On 8 August 2018 with 34 participants being enrolled, trial recruitment was put on hold due to supply issues of hydrocortisone–bacitracin–colistin eardrops. These drops are available again since early 2021. Our funding body, the Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw), has approved the trial to reopen in September 2021. We expect data collection to be completed by the end of 2023 with trial results being available by March 2024.

DISCUSSION

This trial is one of the first to compare the effectiveness of topical with oral antibiotics in children with AOMd. The only other trial in this field is conducted in UK primary care (Runny Ear Study). This study has been designed in close collaboration with members of the Dutch study team to enable future meta-analysis by harmonising design, outcomes and outcome measure instruments.^{14 15} The UK-based trial has stopped prematurely due to problems with the electronic health record system platform which resulted in low recruitment (n=22) and failure to reach the predefined sample size.⁴³

With obvious theoretical advantages of topical over oral antibiotic treatment and the lack of direct evidence, further research is needed to establish whether with AOMd can effectively be treated with topical antibiotics. Our trial will not only provide this key evidence, but also establish the impact of the two antibiotic treatment strategies on microbiome composition and antimicrobial resistance. The pragmatic, open-label design of our trial enhances the applicability of the findings to daily practice and is most suited to address key secondary outcomes such as antibiotic consumption during the first 2 weeks and cost-effectiveness in everyday practice. This would be much more difficult to determine realistically in a blinded study where children in both groups would receive oral suspension and ear drops. The lack of blinding might, however, introduce bias caused by the awareness of treatment assignment which may be particularly problematic in trials with subjective outcomes. However, both study groups receive an active treatment, our parent panel had no strong beliefs or preferences for one treatment over the other, and a recent meta-epidemiological study found no evidence for a difference in estimated treatment effect between blinded and non-blinded trials.⁴⁴ Another limitation of our study is, that we do not capture data on the prevalence of longer term complications such as the presence of otoscopically confirmed MEE or chronic suppurative OM at 3 months. We, however, will collect information about AOM-related specialist referrals, hospitalisation and/or surgery during the 3 months follow-up period, which provide information on the occurrence of AOM sequelae in the short and long terms.

Author affiliations

¹Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

²Parent and PPI contributor, Utrecht, the Netherlands

³Institute of Microbiology and Infection, University of Birmingham, Birmingham, UK

⁴Centre for Nutrition, Prevention and Healthcare, National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands

⁵Centre for Academic Primary Care, School of Social and Community Medicine, University of Bristol, Bristol, UK

⁶Primary Care Population Science and Medical Education, Aldemoor Health Centre, University of Southampton, Southampton, UK

⁷Department of Paediatric Immunology and Infectious Diseases, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

⁸Centre for Infectious Disease Control, National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands

⁹Department of Medical Microbiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

¹⁰Centre for Inflammation Research, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

¹¹National Institute for Health Research University College London Hospitals Biomedical Research Centre, London, UK

¹²evidENT, Ear Institute, University College London, London, UK

Acknowledgements We gratefully thank our parent panel for their valuable input and all children and parents who participated in our trial thus far.

Contributors RV, AS and RAMJD designed the trial. SH, RV and TMAvD drafted the first version of the protocol paper and AS and RAMJD provided feedback on this version. All other authors (SM, WvS, GAdW, ADH, PL, MM, ES, MJMB, DB) commented on the revised version of the protocol. All authors approved the final version of the manuscript.

Funding The trial is supported by a grant from the Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw) – Rational Pharmacotherapy 5th Open Call – grant number 84801 5006.

Disclaimer The funding agency had no role in the design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Saskia Hullelgie <http://orcid.org/0000-0003-3413-1423>

Roderick P Venekamp <http://orcid.org/0000-0002-1446-9614>

Paul Little <http://orcid.org/0000-0003-3664-1873>

Michael V Moore <http://orcid.org/0000-0002-5127-4509>

REFERENCES

- Tong S, Amand C, Kieffer A, *et al*. Trends in healthcare utilization and costs associated with acute otitis media in the United States during 2008-2014. *BMC Health Serv Res* 2018;18:318.
- van den Broek d'Obrenan J, Verheij TJM, Numans ME, *et al*. Antibiotic use in Dutch primary care: relation between diagnosis, consultation and treatment. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1701-7.
- Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, *et al*. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 2006;368:1429-35.
- Smith L, Ewings P, Smith C, *et al*. Ear discharge in children presenting with acute otitis media: observational study from UK general practice. *Br J Gen Pract* 2010;60:101-5.
- Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Guideline, otitis media (acute): antimicrobial prescribing, 2018. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91/resources/otitis-media-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-1837750121413> [Accessed 30 Sep 2021].
- RAMJD, Venekamp RP, Eekhof J. NHG-Standaard otitis media acuta bij kinderen (derde herziening). *Huisarts Wet* 2014;57:648 <https://www.henw.org/archief/volledig/id5928-nhg-standaard-otitis-media-acuta-bij-kinderen-derde-herziening.html>
- Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, *et al*. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;303:CD000219.
- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, *et al*. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013;13:1057-98.
- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, *et al*. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096.
- Ohyama M, Furuta S, Ueno K, *et al*. Ofloxacin otic solution in patients with otitis media: an analysis of drug concentrations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:337-40.
- Weber PC, Roland PS, Hannley M, *et al*. The development of antibiotic resistant organisms with the use of otological medications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:S89-94.
- van Dongen TMA, van der Heijden GJMG, Venekamp RP, *et al*. A trial of treatment for acute otorrhea in children with tympanostomy tubes. *N Engl J Med* 2014;370:723-33.
- van Dongen TMA, Schilder AGM, Venekamp RP, *et al*. Cost-effectiveness of treatment of acute otorrhea in children with tympanostomy tubes. *Pediatrics* 2015;135:e1182-9.
- Venekamp RP, Prasad V, Hay AD. Are topical antibiotics an alternative to oral antibiotics for children with acute otitis media and ear discharge? *BMJ* 2016;352:i308.
- Curtis K, Moore M, Cabral C, *et al*. A multi-centre, pragmatic, three-arm, individually randomised, non-inferiority, open trial to compare immediate orally administered, immediate topically administered or delayed orally administered antibiotics for acute otitis media with discharge in children: The Runny Ear Study (REST): study protocol. *Trials* 2020;21:463.
- Ngo CC, Massa HM, Thornton RB, *et al*. Predominant bacteria detected from the middle ear fluid of children experiencing otitis media: a systematic review. *PLoS One* 2016;11:e0150949.
- Hullelgie S, Venekamp RP, van Dongen TMA, *et al*. Prevalence and antimicrobial resistance of bacteria in children with acute otitis media and ear discharge: a systematic review. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40:756-62.
- Roland PS, Anon JB, Moe RD, *et al*. Topical ciprofloxacin/dexamethasone is superior to ciprofloxacin alone in pediatric patients with acute otitis media and otorrhea through tympanostomy tubes. *Laryngoscope* 2003;113:2116-22.
- Roland PS, Kreisler LS, Reese B, *et al*. Topical ciprofloxacin/dexamethasone otic suspension is superior to ofloxacin otic solution in the treatment of children with acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. *Pediatrics* 2004;113:e40-6.
- Boyd NH, Gottschall JA. Assessing the efficacy of tragal pumping: a randomized controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:891-3.
- Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, *et al*. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open* 2020;10:e035343.
- Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen, Kinderformularium. Available: <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/7/amoxicilline> [Accessed 18 Mar 2021].
- Little P, Gould C, Williamson I, *et al*. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 2001;322:336-42.
- Watson L, Little P, Moore M, *et al*. Validation study of a diary for use in acute lower respiratory tract infection. *Fam Pract* 2001;18:553-4.
- Rosenfeld RM, Goldsmith AJ, Tetlus L, *et al*. Quality of life for children with otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1049-54.
- Bouwman C, Hakkaart-van Roijen L, Koopmanschap M. *Manual of the iMTA productivity cost questionnaire (iPCQ)*. Rotterdam: IMTA. Rotterdam: Erasmus University, 2013. www.imta.nl
- van Staaik BK, Rovers MM, Schilder AG, *et al*. Accuracy and feasibility of daily infrared tympanic membrane temperature measurements in the identification of fever in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:1091-7.
- Engel J, Anteunis L, Volovics A, *et al*. Prevalence rates of otitis media with effusion from 0 to 2 years of age: healthy-born versus high-risk-born infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;47:243-51.
- O'Brien KL, Nohynek H. World Health Organization Pneumococcal Vaccine Trials Carriage Working Group. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:e1-11.
- van Schaik W. The human gut resistome. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015;370:20140087.
- Wangge G, Klungel OH, Roes KCB, *et al*. Interpretation and inference in noninferiority randomized controlled trials in drug research. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:420-3.
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness. *Guidance for Industry* 2016.
- Wangge G, Klungel OH, Roes KCB, *et al*. Room for improvement in conducting and reporting non-inferiority randomized controlled trials on drugs: a systematic review. *PLoS One* 2010;5:e13550.



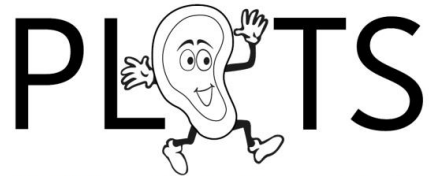
- 34 Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, *et al.* Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA* 2012;308:2594–604.
- 35 Schulz KF, Altman DG, Moher D, *et al.* CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.
- 36 Donders ART, van der Heijden GJMG, Stijnen T, *et al.* Review: a gentle introduction to imputation of missing values. *J Clin Epidemiol* 2006;59:1087–91.
- 37 Rubin D. *Multiple imputation for non-response in surveys*. New York: John Wiley, 1987.
- 38 Nederland Z. *Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg*. Diemen: Zorginstituut Nederland, 2016.
- 39 Nederland Z. *Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg*. Diemen: Zorginstituut Nederland, 2016.
- 40 Farmacotherapeutisch Kompas - CVZ. Available: <http://www.fk.cvz.nl/>
- 41 Buskens E, van Staaï B, van den Akker J, *et al.* Adenotonsillectomy or watchful waiting in patients with mild to moderate symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: a randomized comparison of costs and effects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:1083–8.
- 42 National Institute for Family Finance Information website. Available: <https://www.nibud.nl/beroepsmatig/>
- 43 Hay AF, Moore M, Taylor J. Results, lessons learned and recommendations from the REST randomised controlled trial of antibiotic strategies for children with acute otitis media with discharge. 2021 Submitted to Health Technol Assess; provisionally accepted 2021.
- 44 Moustgaard H, Clayton GL, Jones HE, *et al.* Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2020;368:l6802.

PLOTS-studie proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier

Proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

PLOTS: Pijnlijk Loopoor Therapie Studie

Wat is de beste behandeling van een loopoor bij kinderen met een middenoorontsteking: antibioticumoordruppels of een antibioticumdrankje?



Pijnlijk Loopoor Therapie Studie

Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

Uw huisarts heeft u verteld over ons onderzoek naar de beste behandeling van een acute middenoorontsteking met een loopoor. We willen vragen of u met uw kind mee zou willen doen aan dit medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig. Om mee te doen is wel uw schriftelijke toestemming nodig. U leest hier om wat voor onderzoek het gaat, wat het voor u betekent, en wat de voordelen en nadelen zijn. Het is veel informatie. Wilt u de informatie doorlezen en beslissen of u wilt meedoen? Als u wilt meedoen, kunt u het formulier invullen dat u vindt in bijlage **C**.

Stel uw vragen

U kunt uw beslissing nemen met de informatie die u in deze informatiebrief vindt. Daarnaast raden we u aan om dit te doen:

- Stel vragen aan de onderzoeker die u deze informatie geeft.
- Praat met uw partner, familie of vrienden over dit onderzoek.
- Stel vragen aan de onafhankelijk deskundige, F.G.W. Cleveringa, zie bijlage **A** voor zijn contactgegevens.
- Lees de informatie op www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek.

1. Algemene informatie

Het UMC Utrecht heeft dit onderzoek opgezet. Uw huisarts heeft u deze brief meegegeven. Voor dit onderzoek zijn 350 patiënten nodig. De Medisch Ethische Toetsingscommissie Utrecht heeft dit onderzoek goedgekeurd.

2. Wat is het doel en achtergrond van het onderzoek?

Dit onderzoek gaat over de beste behandeling van een acute middenoorontsteking bij kinderen die hierbij een loopoor hebben. Een acute middenoorontsteking is een ontsteking van de holte achter het trommelvlies, het wordt veroorzaakt door een verkoudheidsvirus of -bacterie. Normaal gesproken is de middenoorholte gevuld met lucht, maar bij een middenoorontsteking vult deze zich met ontstekingsvocht. Bij ongeveer één op de vijf kinderen met een middenoorontsteking ontstaat er een scheurtje in het trommelvlies en loopt het ontstekingsvocht via de gehoorgang het oor uit, dit noemen

PLOTS-studie proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier

we een loopoor. Eerdere onderzoeken hebben aangetoond dat een antibioticumdrankje een gunstig effect kan hebben op het herstel van de koorts en de oorpijn die zo'n ontsteking kan veroorzaken. Veel huisartsen schrijven daarom zo'n drankje voor bij kinderen met een loopoor. In deze studie willen we onderzoeken of er alternatieven zijn voor een antibioticumdrankje: we vergelijken het nut van een antibioticumdrankje met dat van antibioticumoordruppels. In totaal zullen 350 kinderen met een loopoor als gevolg van een acute middenoorontsteking meedoen en 3 maanden worden gevolgd.

3. Welke behandelingen worden onderzocht?

De deelnemende kinderen worden door middel van loting over twee groepen verdeeld: de eerste groep krijgt antibioticum-corticosteroïd oordruppels (Bacicoline B oordruppels 3 maal daags 5 druppels), de tweede groep krijgt een antibioticumdrankje (amoxicilline 50mg/kg/dag verdeeld over 3 doses). Beide behandelingen duren één week.

4. Hoe verloopt het onderzoek?

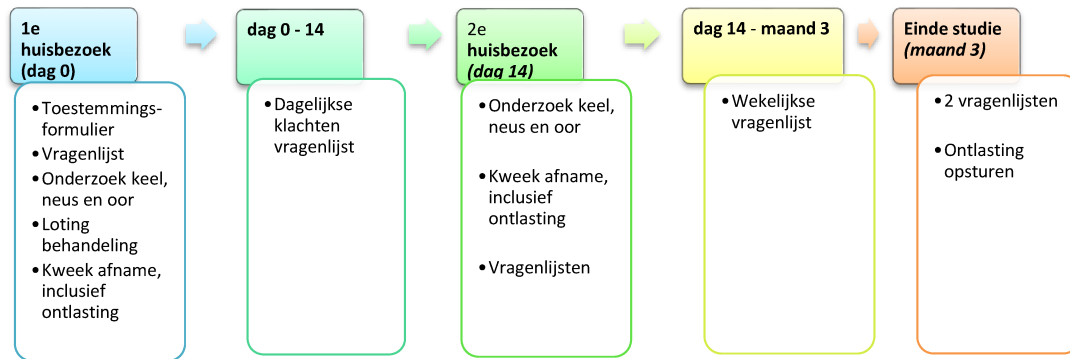
Hoelang duurt het onderzoek?

Doet u kind mee met het onderzoek? Dan duurt dat in totaal 3 maanden.

Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

- ✓ Uw huisarts controleert of uw kind in aanmerking komt voor studiedeelname;
- ✓ Uw huisarts geeft – met uw goedkeuring – uw gegevens door aan het onderzoeksteam in het Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht en geeft u deze informatiefolder mee;
- ✓ Het onderzoeksteam neemt telefonisch contact met u op en één van de onderzoekers bezoekt u thuis op diezelfde dag;
- ✓ **Het eerste huisbezoek** duurt circa een uur. Tijdens het bezoek worden mogelijke vragen die u heeft beantwoord, worden toestemmingsformulieren getekend en aan het eind van dit bezoek krijgt uw kind na loting het antibioticumdrankje of de oordruppels van de arts-onderzoeker (zie "Het eerste huisbezoek");
- ✓ We vragen u om gedurende **2 weken** elke dag een **klachtendagboekje** bij te houden;
- ✓ De onderzoeker belt u na ongeveer **3 dagen** op om het dagboekje en eventuele vragen te bespreken;
- ✓ **Na 2 weken volgt een tweede huisbezoek**. Dit controle bezoek duurt ongeveer een half uur (zie "Het tweede huisbezoek na 2 weken");
- ✓ Na dit huisbezoek vragen we u om wekelijks **een vervolgdagboekje** in te vullen tot het einde van de studie, dat wil zeggen in totaal **3 maanden**. We vragen u om dit vervolgdagboekje aan het einde in een retourenvelop per post naar ons toe te sturen.
- ✓ Gedurende de studie zullen we enkele keren (telefonisch) contact met u opnemen om het dagboekje te bespreken en eventuele vragen te beantwoorden.

PLOTS-studie proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier

Het eerste huisbezoek

Tijdens dit bezoek wordt de gang van zaken van het onderzoek nader uitgelegd en kunt u vragen stellen over het onderzoek. Pas daarna besluit u of u met uw kind wilt deelnemen aan het onderzoek.

Als u inderdaad besluit om mee te doen vragen we aan beide ouders om een toestemmingsformulier te ondertekenen. De onderzoeker ondertekent dit formulier ook. Indien één van de ouders tijdens het eerste huisbezoek niet aanwezig is, zal van de betreffende ouder mondeling toestemming worden gevraagd. Alleen indien deze ook (mondelinge) toestemming geeft voor deelname, kan uw kind deelnemen aan het onderzoek. In het betreffende geval zal een extra proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier bij u thuis worden achtergelaten om door de andere ouder te laten ondertekenen. Het getekende formulier zal tijdens het tweede huisbezoek worden meegenomen.

Hierna doet de arts-onderzoeker het volgende onderzoek:

- neemt een vragenlijst met u door;
- onderzoekt de keel, neus en oren van uw kind;
- neemt een kweekwatje uit het oor en de neus-keelholte van uw kind voor onderzoek naar ziektekiemen.

We vragen u ook om een portie ontlasting van uw kind op te vangen voor onderzoek naar gevoeligheid voor antibiotica van bacteriën in de darmen.

De volgende twee *schuin gedrukte* deelonderzoeken worden alleen bij een beperkt aantal kinderen (twee groepen van in totaal 25 kinderen) verricht. Indien dit voor uw kind van toepassing is, zal de arts-onderzoeker dat expliciet met u bespreken. Hier wordt ook extra toestemming voor gevraagd.

- *de arts-onderzoeker neemt een kweekwatje uit het oor van uw kind én vraagt bij dit deelonderzoek of u ook een kweekwatje uit het oor wilt afnemen, zodat kan worden onderzocht of de ziektekiemen in beide gevallen overeenkomen.*
- *de arts-onderzoeker neemt, in plaats van één kweekwatje, bij dit deelonderzoek twee kweekwatjes uit het oor van uw kind. Eén kweekwatje wordt per post opgestuurd en het andere kweekwatje vervoert de arts-onderzoeker zelf naar het onderzoekscentrum. Hiermee kan*

PLOTS-studie proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier

worden onderzocht of de manier van vervoeren naar het onderzoekscentrum van invloed is op de gevonden ziektekiemen.

Aan het einde van het eerste huisbezoek zal de arts-onderzoeker via internet contact opnemen met het onderzoekscentrum in het UMC Utrecht om te zien wat het resultaat is van de loting die bepaalt welke behandeling uw kind krijgt. Dit geven wij door aan uw huisarts. U krijgt tijdens het bezoek de oordruppels of het drankje van de arts-onderzoeker.

Het tweede huisbezoek na 2 weken

Aan het einde van het eerste huisbezoek maken we een afspraak met u voor een controlebezoek door een onderzoeker bij u thuis 2 weken later. Tijdens deze controle wordt opnieuw een vragenlijst doorgenomen en worden de keel, neus en oren van uw kind onderzocht. Als het oor nog (of weer) loopt wordt opnieuw een kweekvatje uit het oor genomen voor onderzoek naar ziektekiemen. Daarnaast wordt er opnieuw een kweekvatje uit de neus-keelholte afgenomen en vragen we u ook om een nieuwe portie ontlasting van uw kind op te vangen. Dit controlebezoek duurt ongeveer een half uur.

5. Welke afspraken maken we met u?

We willen graag dat het onderzoek goed verloopt. Daarom maken we de volgende afspraken met u:

- U geeft u kind de studiemedicatie op de manier de manier die de onderzoeker u heeft uitgelegd.
- Uw kind doet tijdens dit onderzoek niet mee aan ander medisch-wetenschappelijk onderzoek.
- U bewaart de deelnemerskaart van het onderzoek bij uw kind. Hierop staat dat uw kind meedoet aan dit onderzoek. En wie men moet waarschuwen bij een noodsituatie. Laat deze kaart zien als uw kind bij een andere arts komt.
- U neemt contact op met de onderzoeker indien:
 - Uw kind in een ziekenhuis wordt opgenomen of behandeld
 - U niet meer wilt meedoen met het onderzoek.
 - Uw telefoonnummer, adres of e-mailadres verandert.

6. Welke bijwerkingen kunt u verwachten?

Alle werkzame medicijnen kunnen bijwerkingen hebben. Ongeveer één op de vijf kinderen die vanwege een middenoorontsteking een antibioticumdrankje nemen, krijgt last van diarree, overgeven of huiduitslag. Heel soms ontstaat een ernstige allergische reactie, we adviseren u dan om direct contact op te nemen met een (huis)arts.

De kinderen die oordruppels krijgen voorgeschreven vermijden de bovengenoemde bijwerkingen van een antibioticumdrankje. In de bijsluiter van oordruppels staat dat er een kans is op overgevoeligheidsreacties. Verder blijkt uit proefdieronderzoek dat er mogelijk een beschadiging van het binnenoer kan optreden met blijvend gehoorverlies. De oordruppels worden echter wel veel gebruikt door huisartsen en KNO-artsen, omdat het geschatte risico hierop ongeveer 1 tot 3 op de

PLOTS-studie proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier

10.000 kinderen is en dat is lager dan het risico op gehoorbeschadiging door de middenoorontsteking zelf. In de bijsluiter van de oordruppels staat verder vermeld dat deze medicatie niet gebruikt dient te worden bij een niet-intact trommelvlies (een gaatje of een buisje in het trommelvlies). Uit eerder onderzoek bij kinderen met buisjes en een loopoor blijkt dat de voordelen tegen de eventuele nadelen opwegen. KNO-artsen en huisartsen schrijven deze oordruppels dan ook veelvuldig voor bij deze groep kinderen. Met de huidige studie onderzoeken we of ook bij kinderen met een loopoor en een trommelvliesperforatie de voordelen van oordruppels opwegen tegen de eventuele nadelen.

Wat zijn de voordelen en de nadelen als uw kind meedoet aan het onderzoek?

Meedoen aan het onderzoek kan voordelen en nadelen hebben. Hieronder zetten we ze op een rij.

Denk hier goed over na, en praat erover met anderen.

Meedoen aan het onderzoek kan deze voordelen hebben;

- Als het blijkt dat de oordruppels niet slechter werken dan het antibioticumdrankje, dan zullen kinderen die oordruppels krijgen niet worden blootgesteld aan de bijwerkingen van een antibioticumdrankje en daarnaast zullen zij een lager risico hebben op het ontwikkelen van antibiotica resistentie.

Meedoen aan het onderzoek kan deze nadelen hebben;

- Indien het blijkt dat de oordruppels minder goed werken dan het antibioticumdrankje, kan het zijn dat – in het geval dat uw kind ingeloot is in de oordruppel groep - uw kind als nog een behandeling met een antibioticumdrankje nodig heeft, waardoor de behandeling mogelijk langer duurt.
- Meedoen aan het onderzoek kost u extra tijd.
- U moet zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek.

7. Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek?

U beslist zelf of u meedoet aan dit onderzoek. Deelname is geheel vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen als u dat niet wilt. Uw kind krijgt dan gewoon de begeleiding en behandeling die hij/zij anders ook zou krijgen van uw huisarts. Indien u wel meedoet, kunt u, of kan uw kind, zich op ieder moment van de studie bedenken en toch stoppen zonder de reden te melden. Dit zal geen gevolgen hebben voor de behandeling van uw kind.

8. Wat gebeurt er bij verzet van uw kind bij deelname aan het onderzoek?

Het kan zijn dat uw kind zich tijdens het onderzoek verzet (niet meewerkt). De onderzoeker moet het onderzoek dan direct stoppen. Het is moeilijk om precies te omschrijven wat verzet is. Voor de start van het onderzoek wordt met u overlegd wat als verzet wordt gezien. De onderzoeker zal zich houden aan de Gedragscode 'Verzet van minderjarigen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek' die door het NVK is vastgesteld.

PLOTS-studie proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier**9. Wanneer stopt het onderzoek?**

In deze situaties stopt voor uw kind het onderzoek:

- Alle onderzoekshandelingen zijn volgens het schema voorbij.
- U of uw kind wil(t) zelf stoppen met het onderzoek. Dat mag op ieder moment. Meld dit dan meteen bij de onderzoeker, de contactgegevens vind u in **bijlage A**. U hoeft er niet bij te vertellen waarom u stopt. Uw kind wordt op de gebruikelijke manier behandeld.
- De onderzoeker vindt het beter voor uw kind om te stoppen.
- Een van de volgende instanties besluit dat het onderzoek moet stoppen:
 - UMC Utrecht
 - de overheid, of
 - de medisch-ethische commissie die het onderzoek beoordeelt.

Wat gebeurt er als uw kind stopt met het onderzoek?

De onderzoekers gebruiken de gegevens die tot het moment van stoppen zijn verzameld.

Als er nieuwe informatie over het onderzoek is die belangrijk voor uw kind is, laat de onderzoeker dit aan u weten. U wordt dan gevraagd of uw kind blijft meedoen.

10. Wat gebeurt er als het onderzoek is afgelopen?

Na 3 maanden, als u de laatste vragenlijst heeft ingevuld, is het onderzoek voor u afgelopen. Na afloop van de hele studie, als de gegevens van alle 350 kinderen zijn verzameld en verwerkt, ontvangt u van ons bericht over het eindresultaat. We zullen deze resultaten daarnaast delen in wetenschappelijke tijdschriften, op internationale congressen, en doorvoeren in onze landelijke richtlijnen. Daarnaast gaan we, in overleg met een groep ouders, op zoek naar passende manieren om ook zoveel mogelijk ouders van kinderen te informeren.

11. Wat gebeurt er met uw gegevens?

Doet uw kind mee met het onderzoek?

Dan geeft u ook toestemming om de gegevens van uw kind te verzamelen, gebruiken en bewaren.

Welke gegevens bewaren we?

We bewaren deze gegevens:

- de naam, geslacht en geboortedatum van uw kind
- uw adres, telefoonnummer en emailadres
- gegevens over de gezondheid van uw kind
- (medische) gegevens die we tijdens het onderzoek verzamelen

Welk lichaamsmateriaal bewaren we?

We bewaren de kweekvatjes uit het oor en de neus-keelholte en de ontlasting van uw kind.

Waarom verzamelen, gebruiken en bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?

We verzamelen, gebruiken en bewaren uw gegevens om de vragen van dit onderzoek te kunnen beantwoorden. En om de resultaten te kunnen publiceren.

PLOTS-studie proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier*Hoe beschermen we uw privacy?*

Uw gegevens worden vertrouwelijk behandeld. Om uw privacy te beschermen geven wij uw gegevens een code. Op al uw gegevens zetten we alleen deze code. De sleutel van de code bewaren we op een beveiligde plek in het UMC Utrecht. Als we uw gegevens verwerken, gebruiken we steeds alleen die code. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek kan niemand terughalen dat het over u ging.

Wie kunnen de gegevens van uw kind zien?

Sommige personen kunnen wel de naam en andere persoonlijke gegevens van uw kind zonder code inzien. Dit zijn mensen die controleren of de onderzoekers het onderzoek goed en betrouwbaar uitvoeren. Deze personen kunnen bij de gegevens van uw kind komen:

- Een controleur die voor het UMC Utrecht werkt.
- Nationale toezichthoudende autoriteiten. Bijvoorbeeld de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd.
- De onderzoekers die contact met u opnemen.

Deze personen houden de gegevens van uw kind geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

Hoelang bewaren we de gegevens en lichaamsmateriaal van uw kind?

We bewaren de gegevens van uw kind 25jaar in het UMC Utrecht, volgens de Wet Medisch wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO). Het lichaamsmateriaal zal maximaal 10 jaar worden bewaard. De onderzoeksgegevens en het lichaamsmateriaal worden na afloop van het onderzoek bewaard, zodat wij daar in een later stadium analyses op kunnen verrichten. Wellicht kunnen we daar later een ander onderzoek mee doen op het gebied van middenoorontstekingen. Ook is het mogelijk dat wij u in de toekomst opnieuw zouden willen benaderen voor onderzoek op het gebied van middenoorontstekingen. Als u niet opnieuw benaderd wilt worden, respecteren wij dat natuurlijk. U kunt uw keuze op het toestemmingsformulier aangeven. U kunt later altijd nog beslissen deze toestemming in te trekken.

Het kan zijn dat we voor dit onderzoek in de toekomst samenwerking met landen buiten de Europese Unie aan gaan. Uw gecodeerde gegevens en lichaamsmateriaal kunnen dan ook naar die landen worden gestuurd. In die landen gelden niet de privacyregels van de Europese Unie. Maar uw privacy zal op een gelijkwaardig niveau worden beschermd.

Kunt u uw toestemming voor het gebruik van de gegevens van uw kind weer intrekken?

U kunt uw toestemming voor het gebruik van de gegevens van uw kind op ieder moment intrekken. Dit geldt voor het gebruik in dit onderzoek en voor het gebruik in ander onderzoek. Maar let op: trekt u uw toestemming in, en hebben onderzoekers op dat moment al gegevens verzameld voor een onderzoek? Dan mogen zij deze gegevens nog wel gebruiken.

Wilt u meer weten over uw privacy?

PLOTS-studie proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier

- Wilt u meer weten over uw rechten bij de verwerking van persoonsgegevens? Kijk dan op www.autoriteitpersoonsgegevens.nl.
- Heeft u vragen over uw rechten? Of heeft u een klacht over de verwerking van de persoonsgegevens van uw kind? Neem dan contact op met degene die verantwoordelijk is voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Voor uw onderzoek is dat: UMC Utrecht. Zie bijlage A voor contactgegevens, en website.
- Als u klachten heeft over de verwerking van de persoonsgegevens van uw kind, raden we u aan om deze eerst te bespreken met het onderzoeksteam. U kunt ook naar de Functionaris Gegevensbescherming van het UMC Utrecht gaan. Of u dient een klacht in bij de Autoriteit Persoonsgegevens.

Waar vindt u meer informatie over het onderzoek?

Op de volgende website vindt u meer informatie over het onderzoek: www.plots-studie.nl

12. Zijn er extra kosten/is er een vergoeding wanneer u besluit mee te doen aan dit onderzoek?

Aan het onderzoek zijn voor u geen kosten verbonden. Er is geen vergoeding beschikbaar voor deelname, maar na afloop van ieder bezoek door de onderzoeker krijgt uw kind een klein cadeautje.

13. Is er een verzekering afgesloten voor dit onderzoek?

De onderzoekers hebben in overeenstemming met de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO), een risicoverzekering afgesloten voor elke deelnemer. Voor meer informatie hierover verwijzen wij naar bijlage B.

14. We informeren uw huisarts en apotheker

De onderzoeker belt de huisarts en apotheker van uw kind om te laten weten dat uw kind meedoet aan het onderzoek en welke behandeling uw kind krijgt. Dit is voor de veiligheid van uw kind.

15. Wie voert het onderzoek uit en hoe wordt dit gefinancierd?

Het onderzoek wordt georganiseerd door het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde van het UMC Utrecht. Het project wordt uitgevoerd met medewerking van bijna 200 huisartspraktijken in Nederland. Dit onderzoek wordt gefinancierd door het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen van ZonMw. Deze organisatie financiert gezondheidsonderzoek in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), en de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).

16. Wilt u verder nog iets weten?

Als u vragen heeft over de gang van zaken rond het onderzoek dan kunt u contact opnemen met het onderzoeksteam via het telefoonnummer of emailadres dat aan het eind van deze informatiefolder genoemd staat.

PLOTS-studie proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier

Wilt u graag een onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek? Dan kunt u terecht bij een onafhankelijke deskundige. Voor ons onderzoek is dat dr. F.G.W. Cleveringa, huisarts Gezondheidshuis Stadshagen te Zwolle, bereikbaar via 038-426 82 03.

17. Hoe te handelen bij klachten?

Als u klachten heeft kunt u dit melden aan de onderzoekers of aan uw eigen huisarts. Mocht u ontevreden zijn over de gang van zaken bij het onderzoek en een klacht willen indienen dan kunt u contact opnemen met de Klachtenbemiddeling van het UMC Utrecht (+31 88 755 62 08).

18. Ondertekening toestemmingsformulier

Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Indien u toestemming geeft, zullen wij u vragen deze op de bijbehorende toestemmingsverklaring schriftelijk te bevestigen. Door uw schriftelijke toestemming geeft u aan dat u de informatie heeft begrepen en instemt met deelname aan het onderzoek.

Het handtekeningblad wordt door de arts-onderzoeker bewaard. U krijgt een kopie of een tweede exemplaar van deze toestemmingsverklaring.

19. Bijlagen bij deze informatie

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering
- C. Toestemmingsformulier(en)

Dank voor uw aandacht.

Met vriendelijke groet,

Drs. Saskia Hullegie, arts-onderzoeker

Professor dr. Roger AMJ Damoiseaux, huisarts

Professor dr. Anne GM Schilder, KNO-arts

Dr. Roderick P Venekamp, huisarts

Dr. Thijs MA van Dongen, huisarts in opleiding

PLOTS-studie proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier**Bijlage A: contactgegevens Julius centrum UMC Utrecht**Contactpersoon onderzoeksteam:

Naam: S. Hullegie, arts-onderzoeker

e-mail: plots@umcutrecht.nl

tel. nummer: 06 14 02 5167

Bereikbaar: dagelijks tijdens kantooruren.

Onafhankelijk arts:

Dr. F.G.W. Cleveringa, huisarts

Huisartsenpraktijk Stad & Ambt

tel. nummer: 0527-241 290

Klachten:

Als u klachten heeft kunt u dit melden aan de onderzoeker of aan uw behandelend arts. Mocht u ontevreden zijn over de gang van zaken bij het onderzoek en een klacht willen indienen dan kunt u contact opnemen met de klachtenbemiddelaars. Deze zijn bereikbaar via tel. +31 88 755 62 08. Of digitaal via: <https://www.umcutrecht.nl/nl/een-klacht-indienen>

Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling: privacy@umcutrecht.nl

Raadpleeg de website van het UMC Utrecht voor meer informatie over uw rechten:

<https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekenhuis/privacy> .

PLOTS-studie proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier**Bijlage B: informatie over de verzekering**

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek, heeft UMC Utrecht een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade door deelname aan het onderzoek. Dit geldt voor schade tijdens het onderzoek of binnen vier jaar na het einde ervan. Schade moet u binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld.

De verzekering dekt niet alle schade. Onderaan deze tekst staat in het kort welke schade niet wordt gedekt.

Deze bepalingen staan in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Dit besluit staat op www.ccmo.nl, de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (zie 'Bibliotheek' en dan 'Wet- en regelgeving').

Bij schade kunt u direct contact leggen met de verzekeraar.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: CNA Insurance Company Ltd
Adres: Polarisavenue 140, 2132 JX Hoofddorp
Telefoonnummer: 020 – 57 37 274
Polisnummer: 10201366
Contactpersoon: Mw. Esther van Herk

De verzekering biedt een dekking van € 650.000 per proefpersoon en maximaal € 5.000.000 voor het hele onderzoek en maximaal € 7.500.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever.

De verzekering dekt de volgende schade **niet**:

- Schade door een risico waarover we u informatie hebben gegeven in deze brief. Maar dit geldt niet als het risico groter bleek te zijn dan we van tevoren dachten. Of als het risico heel onwaarschijnlijk was.
- Schade aan uw gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had meegedaan.
- Schade die ontstaat doordat u aanwijzingen of instructies niet of niet goed opvolgde.
- Schade aan de gezondheid van uw kinderen of kleinkinderen.
- Schade door een behandelmethode die al bestaat. Of door onderzoek naar een behandelmethode die al bestaat.

Deze bepalingen staan in het 'Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015'. Dit besluit staat in de Wettenbank van de overheid (<https://wetten.overheid.nl>).

PLOTS-studie proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier

Bijlage C: Toestemmingsformulier ouders of voogd**PLOTS: Pijnlijk Loopoor Therapie Studie**

Wat is de beste behandeling van een loopoor bij kinderen met een middenoorontsteking: antibioticumdruppels of een antibioticumdrankje?

Ik ben gevraagd om toestemming te geven voor deelname van de volgende persoon/mijn kind aan dit medisch-wetenschappelijke onderzoek:

Naam proefpersoon (kind): _____ Geboortedatum: ____ / ____ / _____

- Ik heb de informatiebrief voor de ouders/voogd gelezen. Ook kon ik vragen stellen. Mijn vragen zijn voldoende beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik wil dat mijn kind meedoet.
- Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen dat mijn kind toch niet meedoet. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.
- Ik ga ermee akkoord dat deze persoon/mijn kind meedoet aan dit onderzoek.
- Ik geef toestemming voor gebruik van de gegevens/lichaamsmateriaal op de manier en voor de doelen die in de informatiebrief staan.
- Ik geef toestemming om de onderzoeksgegevens van mijn kind op de onderzoekslocatie nog 25 jaar na dit onderzoek te bewaren.
- Ik geef toestemming om het lichaamsmateriaal van mijn kind te bewaren. Mogelijk kan dit later ook nog voor ander/meer onderzoek worden gebruikt, zoals in de informatiebrief staat.
- Ik weet dat sommige mensen de gegevens van mijn kind kunnen inzien. Die mensen staan vermeld in deze informatiebrief.
- Ik geef toestemming om de huisarts en apotheker op de hoogte te brengen van deelname aan de studie.

- Ik geef **wel**
 geen toestemming om deze persoon/mijn kind na dit onderzoek opnieuw te benaderen voor een vervolgonderzoek
- Ik geef **wel**
 geen toestemming om de gegevens en/of lichaamsmateriaal van deze persoon/mijn kind te bewaren om dit te gebruiken voor ander onderzoek, zoals in de informatiebrief staat
- Ik wil **wel**
 niet geïnformeerd worden over de onderzoeksresultaten.

PLOTS-studie proefpersoneninformatie en toestemmingsformulierNaam ouder/voogd**:

Handtekening: _____ Datum: ____ / ____ / _____

Naam ouder/voogd**:

Handtekening: _____ Datum: ____ / ____ / _____

Ik verklaar hierbij dat ik bovengenoemde persoon/personen volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de ouder of voogd zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening: _____ Datum: ____ / ____ / _____

* Doorhalen wat niet van toepassing is.

** Als het kind jonger dan 18 jaar is, ondertekenen de ouders die het gezag uitoefenen of de voogd dit formulier.

De proefpersoon krijgt een volledige informatiebrief mee, samen met een kopie van het getekende toestemmingsformulier.