

Lokale antibiotica voor acute bacteriële conjunctivitis?

Referentie

Chen YY, Liu AH, Nurmatov U, et al. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD001211.pub4

Duiding

An De Sutter, huisarts
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van lokale antibiotica in vergelijking met placebo op klinische en microbiologische genezing van een acute bacteriële conjunctivitis bij kinderen en volwassenen?

Achtergrond

De incidentie van infectieuze conjunctivitis bedraagt ongeveer 13 per 1 000 patiëntjaren (1) en de meeste van deze patiënten worden behandeld met een lokaal antibioticum (2). In 2012 besprak Minerva een systematische review met meta-analyse over de behandeling van bacteriële conjunctivitis bij eerstelijnspatiënten (3,4). We kwamen tot het besluit dat een lokaal antibioticum in vergelijking met placebo geen nut heeft bij de behandeling van een acute (minder dan vier weken) infectieuze conjunctivitis. Alleen bij purulente afscheiding en lichte roodheid van het oog was er een statistisch significant verschil, maar de klinische relevantie hiervan bleek twijfelachtig te zijn. In 2012 werd een Cochrane systematische review en meta-analyse uitgevoerd die zowel studies uit de eerste als de tweede lijn bevatte (5). De auteurs kwamen tot het besluit dat acute bacteriële conjunctivitis vaak een zelflimiterende aandoening is. Maar ook dat antibiotische oogdruppels in vergelijking met placebo de kans op klinische en bacteriële genezing doen toenemen. In 2023 werd deze systematische review van de Cochrane Collaboration geüpdatet (6).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, Clinical Trials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform; tot 11 mei 2022
- referentielijsten van gevonden artikels en vroegere meta-analyses; indien nodig werd extra informatie bij de auteurs opgevraagd of via Google Search opgespoord
- geen restrictie in taal en publicatiedatum.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde placebogecontroleerde studies die lokale of systemische antibiotica, al dan niet in combinatie met corticosteroiden, vergeleken met placebo (of vehikel) voor de behandeling van acute bacteriële conjunctivitis
- in totaal includeerde men 21 studies: in 15 studies bestond de behandeling uit lokale druppels of zalven met chinolonen (besifloxacin (N=5), ciprofloxacin (N=1), gatifloxacin (N=2), levofloxacin (N=1), moxifloxacin (N=5), norfloxacin (N=1)); in de overige studies onderzocht men azithromycine (N=2), tobramycine (N=1), polymyxine + bacitracine (N=1), fusidinezuur (N=1), chloramfenicol (N=1) als lokale behandeling; het aantal toedieningen varieerde van tweemaal tot achtmaal per dag; in 2 studies begon men met een oplaaddosis gedurende 1 tot 2 dagen gevolgd door een afbouwschema gedurende 1 tot 6 dagen; de gemiddelde behandelingsduur bedroeg 5 dagen met een range van 3 tot 7 dagen; in 1 studie

werd de behandeling verdergezet tot 48 uur na genezing; twee studies zijn expliciet uitgevoerd in de huisartspraktijk.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: personen ouder dan 1 maand met een klinische of bacteriologische diagnose van acute bacteriële conjunctivitis; de klachten mochten maximaal 4 weken aanwezig zijn
- uiteindelijke inclusie van 8 805 personen, mediaan 326 (IQR 180 tot 544) per studie; in twee derde van de studies varieerde de leeftijd van 1 tot 97 jaar; in 2 studies rekruteerde men alleen volwassenen ouder dan 18 jaar; in 3 studies kwamen alleen kinderen (tot 18 jaar) in aanmerking; mediaan ging het om 58% (IQR 56% tot 59%) vrouwen (N=17) en 74,6% (IQR 67,8% tot 79,7%) blanke proefpersonen (N=11).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - klinische genezing: percentage deelnemers (of ogen) met resolutie van de symptomen op het einde van de behandelingskuur zoals gedefinieerd in de studie
 - microbiologische genezing: percentage deelnemers (of ogen) met verdwijnen van de microbiologische verwekker op het einde van de behandelingskuur zoals gedefinieerd in de studie
- secundaire uitkomstmaten:
 - onvolledige behandeling: percentage deelnemers dat de behandeling onderbreekt, uit de studie stapt of valt voor het einde van de behandelingskuur
 - aanhoudende infectie: percentage deelnemers met aanhoudende tekens van infectie zoals roodheid of etter
 - ongewenste effecten: percentage deelnemers met oftalmologische (allergische reactie, oculaire pijn, ongemak, zwelling van de oogleden) of algemene (allergische reactie, bacteriële overgroei) ongewenste effecten
- intention-to-treat-meta-analyse (ITT) en modified-intention-to-treat-meta-analyse (alleen patiënten met positieve bacteriële cultuur) (mITT)
- random-effects model.

Resultaten

- klinische genezing op het einde van de behandelingskuur (dag 4 tot 9):
 - 5 RCT's (n=1 474) rapporteerden resultaten op basis van de ITT-populatie:
 - 68% genezing met antibiotica versus 56% met placebo; RR 1,26 met 95% BI van 1,09 tot 1,46 (GRADE matig)
 - 61% genezing met chinolonen versus 50% met placebo (N=3; n=968); RR 1,22 met 95% BI van 1,09 tot 1,37
 - 83% genezing met andere antibiotica versus 66% met placebo (N=2; n=506); RR 1,36 met 95% BI van 0,83 tot 2,23
 - 11 RCT's (n=3 121) rapporteerden resultaten op basis van de mITT-populatie:
 - 61% genezing met antibiotica versus 48% met placebo; RR 1,26 met 95% BI van 1,17 tot 1,37 (GRADE matig)
 - 60% genezing met chinolonen versus 47% met placebo (N=9; n=2 892); RR 1,28 met 95% BI van 1,18 tot 1,4
 - 71% genezing met andere antibiotica versus 62% met placebo (N=2; n=229); RR 1,16 met 95% BI van 0,95 tot 1,41
- microbiologische genezing op het einde van de behandelingskuur:
 - 1 RCT (n=66) rapporteerde resultaten op basis van de ITT-populatie: RR 2,54 met 95% BI van 1,48 tot 4,37 (GRADE matig)
 - 10 RCT's (n=2 827) rapporteerden resultaten op basis van de mITT-populatie:
 - 80% genezing met antibiotica versus 56% met placebo; RR 1,26 met 95% BI van 1,17 tot 1,37 (GRADE matig)

- 79% genezing met chinolonen versus 55% met placebo (N=7; n=2 498); RR 1,56 met 95% BI van 1,33 tot 1,83
- 86% genezing met andere antibiotica versus 62% met placebo (N=2; n=329); RR 1,43 met 95% BI van 1,09 tot 1,88
- secundaire uitkomstmaten:
 - kleinere kans op onvolledige behandeling met antibiotica versus placebo (RR 0,64 met 95% van 0,52 tot 0,78; N=13, n=5 573) (GRADE matig)
 - minder persisterende symptomen met antibiotica versus placebo (RR 0,73 met 95% BI van 0,65 tot 0,81; N=19, n=5 280) (GRADE matig)
 - minder personen met een of meerdere oftalmologische complicaties met chinolonen versus placebo (RR 0,70 met 95% BI van 0,54 tot 0,90; N=4, n=3 455) maar geen verschil tussen andere antibiotica en placebo (N=3, n=556) (GRADE zeer laag).

Besluit van de auteurs

De resultaten van deze update suggereren dat het gebruik van topische antibiotica gepaard gaat met een matige toename van de kans op resolutie in vergelijking met het gebruik van placebo. Aangezien er bewijs over ernstige ongewenste effecten ontbreekt, kan het gebruik van antibiotica worden overwogen om een betere klinische en microbiologische effectiviteit in vergelijking met placebo te bekomen. Meer personen met klinische genezing of een versneld herstel of beide zijn belangrijk voor de terugkeer naar het werk of de school en voor een herstel van de levenskwaliteit. Toekomstige studies die topische antibiotica onderzoeken zijn nuttig in het kader van kosteneffectiviteit en groeiende antibioticaresistentie.

Financiering van de studie

Maastricht University (Nederland, National Eye Institute (USA), Public Health Agency (UK), Jueens's University Belfast (UK)

Belangenconflicten van de auteurs

Twee auteurs vermelden financiële ondersteuning van het National Eye Institute, National Institutes of Health, USA: de andere auteurs vermelden geen COI.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse werd strikt uitgevoerd volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration: raadplegen van meerdere databanken, contacteren van auteurs voor extra informatie indien nodig, a priori definiëring van inclusiecriteria en uitkomstmaten (inclusief de tijdstippen van evaluatie), beoordeling van de methodologische kwaliteit en extractie van gegevens van de geïncludeerde studies door onafhankelijke auteurs en transparante (meta-)analyse van de resultaten. Van de 21 geïncludeerde studies hadden slechts 4 studies globaal een laag risico van bias. 1 studie had globaal een hoog risico van bias wegens onvolledige rapportering van de resultaten. Voor 14 studies was concealment of allocation onduidelijk. Alle studies werden dubbelblind uitgevoerd. In 9 studies kan rapporteringsbias niet uitgesloten worden. Wegens mogelijke methodologische tekortkomingen van de meeste studies schatten de auteurs de zekerheid van bewijs (GRADE) als 'matig' in. Omdat op het vlak van ongewenste effecten de resultaten bovendien onnauwkeurig waren, kende men aan dat gepoolde resultaat een zeer lage GRADE toe.

Beoordeling van de resultaten

Het gaat hier om een update van de Cochrane systematische review van 2012 (5). Ondanks de toevoeging van 10 nieuwe studies zijn de resultaten grotendeels dezelfde gebleven: een lokale behandeling met antibiotica kan in vergelijking met placebo een beperkte meerwaarde hebben bij bacteriële conjunctivitis. Bijna twee derde van alle studies bestudeerde het effect van chinolonen.

Slechts 2 studies onderzochten het effect van respectievelijk fusidinezuur en chlooramfenicol. De studie met fusidinezuur, die geduid werd in Minerva, vond plaats in huisartspraktijken in Nederland bij 181 patiënten met een rood oog en (muco)purulente afscheiding (7,8). Na 7 dagen kon er geen verschil in klinische genezing (62% versus 59%) tussen gel met fusidinezuur en placebogel (4 maal per dag) aangetoond worden. Dit negatieve resultaat is vermoedelijk niet in de huidige meta-analyse opgenomen omdat het gaat om per-protocolgegevens. Ook de studie met chloramfenicol vond plaats in de eerste lijn bij kinderen met een gemiddelde leeftijd van 3,5 (SD 2,5) jaar en vergeleek oogdruppels met chloramfenicol 0,5% versus druppels met boorzuur 1,5% en borax 0,3% (9). Evenmin zag men hier een statistisch significant verschil in genezing (86% versus 83%) na 7 dagen. In tegenstelling tot deze antibiotica zag men in de huidige meta-analyse wel statistisch significant meer klinische verbetering met chinolonen versus placebo. Door de belangrijke klinische heterogeniteit in studiepopulatie, behandelingsduur en doseringsschema, moeten we dit resultaat echter voorzichtig interpreteren. Bovendien is het belangrijk om op te merken dat men in de placebogroepen ook een belangrijk percentage van genezing zag. Dat wijst nogmaals op het zelflimiterende karakter van de aandoening. Bovendien gebruikte men als placebo vaak kunsttranen. We kunnen niet uitsluiten dat deze ook een effect hadden en tegelijk ook met ongewenste effecten gepaard gingen. Over ongewenste effecten kunnen we globaal trouwens geen uitspraken doen wegens tekort aan bewijs. Het is dus zeer moeilijk om op basis van deze meta-analyse een balans op te maken tussen de voor- en nadelen van lokale antibiotica (in het bijzonder chinolonen) bij bacteriële conjunctivitis. Merk ook op dat chinolonen in de ‘watch’-categorie van de AWaRe lijst van de WHO (www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification) opgenomen zijn. Dat betekent dat deze antibiotica snel aanleiding kunnen geven tot resistentie en dus best zo weinig mogelijk worden voorgeschreven. Ten slotte is het ook opvallend dat er geen verschil in klinische effectiviteit bestond tussen resultaten van de ITT-populatie en de MITT-populatie. Dat suggereert dat het voor de keuze van beleid niet zinvol is om bacteriologisch onderzoek te verrichten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling geeft volgende aanbeveling: antibiotica zijn voor de behandeling van acute conjunctivitis bij een gezonde persoon in de regel niet geïndiceerd (10). Antibiotica kunnen overwogen worden bij ernstige klachten, dragers van contactlenzen of als na 3 tot 4 dagen spoelen met water geen verbetering optreedt (10). Antibiotica zijn ook geïndiceerd bij risicopatiënten (zoals immunogecompromitteerde patiënten of mensen met vooraf bestaande oogaandoeningen). Indien gekozen wordt voor antibiotica, dan worden chloramfenicol-druppels of fusidinezuurgel aanbevolen (10).

Besluit van Minerva

Deze update van een Cochrane systematische review en meta-analyse toont aan dat een lokale behandeling met antibiotica bij bacteriële conjunctivitis de kans op klinische en microbiologische genezing in lichte mate doet toenemen. De hoge genezingspercentages met placebo bevestigen echter ook de zelflimiterende aard van de aandoening. Het besluit is gebaseerd op studies met mogelijke methodologische tekortkomingen waardoor de zekerheid van het bewijs matig is. De enige twee studies die uitgevoerd zijn in de huisartspraktijk tonen geen statistisch significant voordeel van topisch fusidinezuur en chloramfenicol. Evenmin bestaat er sluitend bewijs dat chinolonen effectiever zijn dan andere antibiotica. De richtlijnen kunnen dus onveranderd blijven: de boodschap blijft om in de eerste plaats waakzaam af te wachten. Indien toch gekozen wordt voor antibiotica, gaat de voorkeur uit naar niet-chinolonen.

Referenties zie website