



Topicale antibioticatherapie voor de behandeling van cornea-erosies?

Referentie

Algarni AM, Guyatt GH, Angus Turner A, Alamri S. Antibiotic prophylaxis for corneal abrasion. Cochrane Database Syst Rev 2022, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.cd014617.pub2

Duiding

Emiel Matthys; Heleen Delbeke, oogartsen, UZ Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Is topicale antibioticatherapie werkzaam en veilig voor infectiepreventie en bevordering van heling bij de behandeling van cornea-erosies, in vergelijking met placebo of andere antibiotische topica?

Achtergrond

Een cornea-erosie bestaat uit een defect in het epitheel van het hoornvlies, meestal veroorzaakt door een mechanisch trauma, een vreemd voorwerp, chemische verbranding of contactlenzen (1). In zeldzame gevallen kan een erosie echter ook spontaan ontstaan (zoals bij patiënten met diabetes mellitus) (2). Het is een frequente oogaandoening in de eerste lijn waarbij de patiënt zich presenteert met een pijnlijk rood oog (2,3). Vaak is er een vreemd voorwerp gevoel en tranenvloed in combinatie met wazig zicht, lichtschuwheid en blefarospasme (2,3). Het epitheeldefect kan tijdens klinisch onderzoek gevisualiseerd worden door middel van fluoresceïnekleuring (2,3). Zolang het epitheeldefect niet volledig gesloten is, blijft het oog erg pijnlijk (2). Volledige recuperatie van het zicht kan echter langer duren dan de epithelialisatie (2). Volgens de huidige richtlijnen moet een cornea-erosie eenmalig met topicale antibioticatherapie behandeld worden (2,4). Een occlusief oogverband heeft geen invloed op de genezing (5). We kunnen ons echter ook de vraag stellen of er voldoende evidentie bestaat over het gebruik van topische antibiotica bij de behandeling van een cornea-erosie (6).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE via Ovid, Embase, PubMed, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature database (LILACS), ClinicalTrials.gov, World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP); tot 25 april 2021
- referentielijsten van geïncludeerde studies
- contacten met auteurs van studies en richtlijnen.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: zowel RCT's en quasi-RCT's als niet-gerandomiseerde studies (alleen wanneer er geen gerandomiseerde studies gevonden zijn) die een topisch antibioticum vergelijken met placebo of een ander topisch antibioticum of die een korte duur (3-5 dagen) vergelijken met een

lange duur (>5 dagen) topische behandeling met antibiotica, bij kinderen en volwassenen met een cornea-erosie van gelijk welke oorzaak

- uiteindelijke inclusie van 2 RCT's met een totaal van 527 deelnemers
- één monocenter enkelblinde studie uitgevoerd in Denemarken onderzocht fucidinezuur 1% oculaire gel versus chlooramfenicol zalf, allebei in combinatie met een oogverband, met een follow-up van 24 uur (n=153); één multicenter dubbelblinde studie uitgevoerd in India onderzocht een zalf met chlooramfenicol 1%+clotrimazol 1% versus een zalf met chlooramfenicol 1%+placebo, driemaal per dag aangebracht gedurende 3 dagen, met een follow-up van 18 maanden (n=374).

Bestudeerde populatie

- in totaal 527 deelnemers (527 ogen) met een gemiddelde leeftijd van 35 jaar (range 5-80 jaar) in de Deense studie en een leeftijdsrange van 5 tot 70 jaar in de Indische studie, met voornamelijk (respectievelijk 72% en 67%) mannen in beide studies, met een traumatische cornea-erosie (in 33% geassocieerd met een vreemd lichaam in de Deense studie).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - incidentie van infectie binnen een periode van 1 maand na het oplopen van de cornea-erosie
 - tijd tot volledige genezing van het epitheel van de cornea
- secundaire uitkomstmaten:
 - verandering van pijnintensiteit binnen een periode van 1 maand ten opzichte van het begin
 - recidiverende cornea-erosies binnen een periode van 1 jaar
 - verandering van gezichtsscherpte binnen een periode van 1 jaar ten opzichte van het begin
 - verlies van 1 of meerdere lijnen aan gezichtsscherpte, gemeten met optimale correctie, 1 maand na de start
 - levenskwaliteit na 1 maand.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - in de Deense studie zag men geen statistisch significant verschil in secundaire infectie tussen deelnemers in de fucidine-arm (0/76) en deelnemers in de chlooramfenicol-arm (3/77); GRADE zeer laag
 - in de Deense studie was er geen statistisch significant verschil in genezing (intacte cornea zonder infectie) na 24 uur tussen de fucidine-arm (44,3% genezen) en de chlooramfenicol-arm (46,6% genezen); in de Indische studie was er geen statistisch significant verschil in genezing (intacte cornea zonder infectie) op dag 3 tussen deelnemers in de chlooramfenicol+clotrimazol-arm (100% genezen) en de chlooramfenicol+placebo-arm (99% genezen); GRADE zeer laag
- van de secundaire uitkomstmaten: geen of onvoldoende gegevens beschikbaar.

Besluit van de auteurs

Gezien de lage tot zeer lage bewijskracht van de beschikbare studies blijft het onduidelijk of topische antibiotica nuttig zijn om infecties te voorkomen of heling te bevorderen bij personen met een cornea-erosie. Bovendien is er tot op heden onvoldoende bewijs over de superioriteit van een bepaald type antibioticum. Bijgevolg is er nood aan een goed opgezette RCT om de effectiviteit en de veiligheid van topicale antibioticatherapie voor de behandeling van cornea-erosies te bepalen met bijzondere focus op hoogrisicopopulaties en op specifieke producten.

Financiering van de studie

Externe bronnen: Cochrane Eyes and Vision US Project, (Verenigde Staten); ondersteuning door een grant van het National Eye Institute, National Institutes of Health; Queen's University Belfast (Verenigd Koninkrijk); één auteur werkt als coördinerend editor voor Cochrane Eyes and Vision, ondersteund door

the Centre for Public Health, Queen's University of Belfast, Northern Ireland; Public Health Agency (Verenigd Koninkrijk); de Health and Social Care Research and Development (HSC R&D) Divisie van the Public Health Agency (Verenigd Koninkrijk); ondersteunt de publicaties van Cochrane Eyes and Vision van Queen's University Belfast.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflict te hebben

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een systematische review die volgens de methodologische richtlijnen van de Cochrane Collaboration (7) correct is uitgevoerd. De screening van de literatuur gebeurde op een degelijke manier en men bepaalde vooraf de inclusiecriteria en de uitkomstmaten. Slechts twee kleine RCT's met een beperkt aantal gebeurtenissen voldeden aan de inclusiecriteria. In de Deense studie was er een hoog risico van performance én detectiebias omdat studiepersoneel en effectbeoordelaars niet geblindeerd waren. Deze studie had ook een onduidelijk risico van selectiebias door een onvolledige beschrijving van de randomisatieprocedure en de geheimhouding van de toewijzing. In de Indische studie gebeurde de randomisatie wel computergestuurd maar omdat we niet kunnen beoordelen of er concealment of allocation was kunnen we ook hier selectiebias niet uitsluiten. Deelnemers en studiepersoneel waren in deze studie wel blind voor de inhoud van de zalf tubes, waardoor er risico van performance bias kon uitgesloten worden. Anderzijds is het echter niet duidelijk in hoeverre de beoordelaars geblindeerd waren, resulterend in een onduidelijk risico van detectiebias. De vooropgestelde primaire en (vooral) secundaire uitkomstmaten werden in de geïncludeerde studies niet of onvoldoende in kaart gebracht. Samenvattend waren de resultaten dus onnauwkeurig (door het kleine aantal gebeurtenissen), was het risico van bias onduidelijk of hoog en kwamen de uitkomstmaten van de geïncludeerde studies niet overeen met de vooropgestelde uitkomstmaten (indirectheid). De auteurs besloten daarom dat de zekerheid van bewijs laag tot zeer laag was. Daarnaast kon er als gevolg van heterogeniteit in de inclusiecriteria geen meta-analyse worden uitgevoerd en werden de resultaten van de twee studies louter beschreven.

Bespreking van de resultaten

Men kon op geen enkele van de vooropgestelde klinisch relevante uitkomstmaten een duidelijk antwoord geven. Geen van beide studies had bovendien een placeboarm waardoor we eigenlijk helemaal geen uitspraak kunnen doen over de effectiviteit van topische antibiotica bij cornea-erosies. Omdat men alleen actieve behandelingen onderling vergeleek, is het preventieve effect op ooginfecties mogelijk onderschat. Daarnaast had de Deense studie een follow-up periode van slechts 24 uur. Ook in de Indische studie zag men geen statistisch significant verschil na 3 dagen. Omdat deze studie werd uitgevoerd in India is ze niet zomaar te extrapoleren naar onze Westerse samenleving. Daarnaast worden slechts in beperkte mate kenmerken van de populatie gerapporteerd. Zo wordt bijvoorbeeld zeer weinig informatie gegeven over de oorzaak, de ernst, de grootte of de duur van de cornea-erosie.

Veel van de vooropgestelde (secundaire) uitkomstmaten werden niet bestudeerd of onvoldoende gerapporteerd om besluiten te kunnen trekken, waardoor nog veel vragen onbeantwoord blijven, zoals de veiligheid van deze interventies.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Een cornea-erosie moet te allen tijde onderscheiden worden van een corneaal ulcus, waarbij als gevolg van infiltratie van micro-organismen en witte bloedcellen de cornea (meestal gedeeltelijk) opgaakt. Dit vereist urgent nazicht door een oogarts (2,3). Het gebruik van topische antibiotica voor de behandeling van een cornea-erosie wordt aanbevolen in de huidige praktijkrichtlijnen op basis van logisch redeneren en klinische ervaring (3,4). Hoewel de huidige systematische review aantoont dat er onvoldoende evidentie bestaat voor het gebruik ervan, blijft voorzichtigheid geboden

gezien de potentiële complicaties van een infectieuze keratitis. De NHG-richtlijnen raden aan om bij cornea-erosie als medicamenteuze behandeling éénmalig chlooramfenicol-oogzalf 1% (bij contactlenzen: ofloxacin-oogzalf 0,3%) aan te brengen (3). Daarnaast raden ze aan om niet te wrijven en om een oogverband te dragen bij hevige klachten om wrijven in het oog en knippen te voorkomen (3). Er wordt ook aangeraden om na 2 dagen te controleren of de klachten verdwenen zijn (3). Ook Ebpracticienet beveelt het gebruik van antibioticadruppels of oogzalf (bijvoorbeeld chlooramfenicol) (3-4 keer per dag gedurende 3-4 dagen) aan voor de behandeling van een erosie (4). Hierbij wordt ook benadrukt dat het afdekken van het oog de heling niet zal versnellen maar nuttig kan zijn om pijn door ooglidbewegingen te verminderen (4). Het gebruik van topische NSAID's wordt niet aangeraden (8) en het gebruik van topische anesthetica door de patiënt dient te allen tijde afgeraden te worden aangezien het de heling vertraagt en ernstige corneale schade in de hand kan werken (9).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde Cochrane systematische review van twee kleine studies met hoog of onduidelijk risico van bias toont aan dat er tot op heden onvoldoende evidentie bestaat om het gebruik van topische antibiotica in de behandeling van een cornea-erosie aan te bevelen, dan wel te verwerpen. Er is nood aan een methodologisch correct opgezette, gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met voldoende power om het effect op de preventie van ooginfecties, tijd tot genezing en patiëntgerelateerde uitkomsten (zoals pijnintensiteit) van topische antibiotica bij personen met een cornea-erosie te onderzoeken.

Referenties

1. Moos DD, Lind DM. Detection and treatment of perioperative corneal abrasions. *J Perianesth Nurs* 2006;21:332-8. DOI: 10.1016/j.jopan.2006.08.001
2. Cornea ulcera en keratitis. Ebpracticienet. Duodecim Medical Publications 2013. Gescreend door Ebpracticienet: 2019.
3. Bolsius EJ, De Jongh E, Larsen-Bakker IM, et al. Rood oog en oogtrauma. NHG-Standaard. (M57) Published: december 2017. Laatste aanpassing juni 2023.
4. Een vreemd lichaam op de cornea. Ebpracticienet. Duodecim Medical Publications: 24/01/2011. Gescreend door Ebpracticienet: 2019.
5. Turner A, Rabiou M. Patching for corneal abrasion. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD004764.pub2
6. Algarni AM, Guyatt GH, Turner A, Alamri S. Antibiotic prophylaxis for corneal abrasion. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD014617.pub2
7. Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.4, 2023. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
8. NSAID's als pijnbestrijding bij hoornvliesletsels. Ebpracticienet. Bijgewerkt door Cochrane Belgium: 3/03/2017.
9. Wilson SA, Last A. Management of corneal abrasions. *Am Fam Physician* 2004;70:123-31.