

# Acute conjunctivitis in de eerste lijn: geen antibioticum?

**Duiding:** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

**Referentie:** Jefferis J, Perera R, Everitt H, et al. Acute infective conjunctivitis in primary care: who needs antibiotics? Br J Gen Pract 2011;61:e542-e548.

## Klinische vraag

Wat is het effect van antibiotica op de genezing van een bacteriële conjunctivitis bij eerstelijnspatiënten?

## Achtergrond

Antibiotica worden vaak ingezet voor de behandeling van acute, infectieuze conjunctivitis, zowel op vraag van de patiënt, als op initiatief van de arts (in 2010 kregen 166 000 patiënten een terugbetaling van het RIZIV voor oftalmologische antibiotica waarvan verschillende niet zijn terugbetaald). In het V.K. steeg het gebruik van chlooramfenicol oogdruppels met 48% nadat geen voorschrift meer vereist was voor dit geneesmiddel<sup>1</sup>. In een meta-analyse van de Cochrane Collaboration toonden de auteurs een nipt significant voordeel aan van antibiotica voor acute bacteriële conjunctivitis (zowel na 2-5 dagen als na 6-10 dagen)<sup>2</sup>. Deze meta-analyse includeerde echter zowel eerstelijns- als tweedelijnsstudies. De vraag blijft dus of het zinvol is om in de eerste lijn een acute infectieuze conjunctivitis te behandelen met antibiotica en of men op basis van de individuele patiëntgegevens uit de studies kan bepalen welke subgroepen het meeste baat zullen hebben bij deze behandeling?

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse van individuele patiëntgegevens

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), MEDLINE, EMBASE, PubMed (tot april 2010)

### Geselecteerde studies

- gerandomiseerde studies uitgevoerd in de eerste lijn, vergelijking van antibiotica met placebo of geen behandeling
- zeven studies behouden op 332 gevonden publicaties; slechts drie studies beantwoordden aan de inclusiecriteria; individuele patiëntgegevens opgevraagd bij de auteurs voor volgende eindpunten: resultaten op dag 7, kweekresultaten, leeftijd, dagboek met vermelding van symptomen of patiëntendossier van de arts, aanwezigheid van purulente afscheiding, ernst van de roodheid van het oog.

### Bestudeerde populatie

- individuele gegevens beschikbaar voor 622 patiënten met acute, infectieuze conjunctivitis die minder dan vier weken duurde (163 volwassenen, 317 kinderen van 6 tot 12 maanden en 142 kinderen of volwassenen)
- behandeling met fusidinezuur ooggel, chlooramfenicol oogdruppels versus placebo (kunsttranen, twee studies) of geen behandeling (één studie).

### Uitkomstmeting

- belangrijkste primaire uitkomstmaat: genezing op dag 7 (geen symptomen gerapporteerd in het dagboek op dag 7 of complete genezing op dag 7 volgens het medisch dossier)
- secundaire uitkomstmaat: initiële positieve bacteriële cultuur om klinische factoren op te sporen die een positieve bacteriële cultuur voorspellen; een positieve bacteriële cultuur was gedefinieerd als groei van een pathogene bacterie (Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis bij kinderen tot 18 jaar, of Staphylococcus aureus)
- subgroepanalyses in functie van volgende factoren die het effect kunnen beïnvloeden: leeftijd ouder of jonger dan vijf jaar (maar jonger dan 18 jaar), positieve of negatieve cultuur voor een pathogene bacterie, milde/matige of ernstige roodheid van het oog, al of niet purulente afscheiding
- sensitiviteitsanalyse met imputatie van ontbrekende gegevens
- intention to treat analyse.

### Resultaten

- genezing op dag 7 bij 80% van de patiënten in de antibiotica-groep en bij 74% van de patiënten in de controlegroep (risicoverschil van 0,08; 95% BI van 0,01 tot 0,14; NNT=13)
- subgroepanalyses: voordeel van antibiotica in het geval van purulente afscheiding (risicoverschil van 0,09; 95% BI van 0,01 tot 0,17) of lichte roodheid van het oog (risicoverschil van 0,10; 95% BI van 0,02 tot 0,18)
- verschillend resultaat naargelang de controlegroep al of niet een placebo kreeg: risicoverschil voor antibiotica versus geen behandeling van 0,23 (95% BI van 0,08 tot 0,37) en voor antibiotica versus placebo van 0,03 (95% BI van -0,04 tot 0,11); statistisch significante interactie ( $p=0,03$ )
- na imputatie van ontbrekende gegevens: indien patiënten met ontbrekende gegevens aanzien werden als 'niet genezen', werd het verschil voor antibiotica versus geen placebo randsignificant (risicoverschil van 0,14; 95% BI van 0 tot 0,28).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat acute conjunctivitis in de eerste lijn een zelflimiterende aandoening is, waarbij de meeste patiënten beter worden met of zonder antibioticatherapie. Bij patiënten met purulente afscheiding of lichte roodheid van het oog kunnen antibiotica een kleine winst geven. Het voorschrijfgedrag dient aangepast te worden in functie van de resultaten van deze studie.

**Financiering van de studie:** geen

**Belangenconflicten van de auteurs:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor dit onderzoek.

### Methodologische beschouwingen

De eerste auteurs van de drie geïncludeerde studies werkten mee aan deze meta-analyse, wat de toegang tot de individuele patiëntgegevens vergemakkelijkte. De auteurs zochten echter ook uitgebreid in de literatuur via verschillende databanken, maar vonden geen enkele andere vergelijkende studie in de eerste lijn. De I<sup>2</sup> test wees op geringe **heterogeniteit**. Zonder de methodologische kwaliteit van de studies te evalueren (zoals we gewoon zijn in de systematische reviews van de Cochrane Collaboration) vermelden de auteurs dat de kwaliteit van de drie geïncludeerde studies variabel is. Ze merken op dat in de studie die antibiotica vergeleek met geen behandeling, de gegevens voor genezing op dag 7 bij 56 van de 198 patiënten ontbraken en dat 30% van de patiënten in de controlegroep toch een antibioticum kreeg. Een studie die antibiotica vergeleek met geen behandeling in een meta-analyse samenvoegen met 2 studies die antibiotica vergeleken met placebo, kan naar ons gevoel (zie volgende paragraaf) niet leiden tot een bruikbaar besluit voor de arts.

### Interpretatie van de resultaten

Twee studies vergeleken antibiotica met placebo voor de behandeling van acute, infectieuze conjunctivitis in de eerste lijn. Beide studies toonden geen significant verschil aan tussen antibiotica en placebo op het vlak van genezing op dag 7, maar wel een kleine winst voor antibiotica in het geval van purulente afscheiding en lichte roodheid van het oog. Een rood oog komt meer voor bij virale of allergische conjunctivitis. Purulente afscheiding wordt vaak aanzien als een teken van een bacteriële infectie<sup>3</sup>, wat dikwijls leidt tot een antibioticumvoorschrift. In een publicatie over de klinische diagnostiek van bacteriële conjunctivitis vermeldde Minerva eerder dat verkleefde ogen (vooral beide) het best een bacteriële conjunctivitis voorspellen, terwijl jeukenende ogen of een voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis de kans op een bacteriële conjunctivitis doen afnemen<sup>4,5</sup>.

In de hier besproken systematische review ging purulente afscheiding gepaard met een voordeel van antibiotica (de winst was weliswaar gering en de klinische relevantie twijfelachtig). Purulente afscheiding voorspelde ook een positieve cultuur, maar er was geen verband tussen een positieve cultuur en het succes van antibiotica. Volgens de auteurs kan dit verband houden met de slechte kwaliteit van de staalafname en de lange transporttijden. Genezing met antibiotica ging niet sneller dan met placebo, maar wel sneller dan geen behandeling. Dat zou kunnen wijzen op een positief hygiënisch of bevochtigend effect van placebo oogdruppels, een interessante onderzoekspiste. Deze behandeling met kunststranen kan ook een placebo-effect hebben op de klachten van de patiënt. De hier besproken meta-analyse van Jefferis et al. includeerde alleen (individuele) gegevens van patiënten in de eerste lijn, in tegenstelling tot een vroegere review van de Cochrane Collaboration<sup>2</sup>, die zowel eerstelijns- als tweedelijns-onderzoeken en ook oudere studies van mindere kwaliteit includeerde. Jefferis et al. vermelden in hun bespreking drie meer recente, in de tweede lijn uitgevoerde studies. Hier stelde men een positief effect vast van antibiotica voor de behandeling van bacteriële conjunctivitis bij patiënten met een positieve cultuur. De helft van de patiënten was uitgesloten van de analyse, omdat de cultuur negatief was. Eén van drie studies uit de hier besproken meta-analyse onderzocht het effect van fusidinezuur bij 181 volwassenen. Deze studie is reeds besproken in Minerva<sup>6,7</sup> en toonde geen enkel voordeel aan van een ooggel met fusidinezuur in vergelijking met placebo.

### Besluit Minerva

De resultaten van deze meta-analyse tonen aan dat een lokaal antibioticum in vergelijking met placebo geen nut heeft voor de behandeling van een acute, infectieuze conjunctivitis (minder dan vier weken) in de eerste lijn. Alleen bij purulente afscheiding en lichte roodheid van het oog is er een statistisch significant verschil, maar de klinische relevantie hiervan is twijfelachtig. Ook in vergelijking met geen behandeling zien we een geringe winst met antibiotica. Kunststranen (placebo) hebben ongetwijfeld een effect.

### Voor de praktijk

De NHG-Standaard 'Het rode oog' beveelt bij infectieuze conjunctivitis een lokaal antibioticum aan (chlooramfenicol) bij patiënten die veel hinder ondervinden of klachten hebben die na drie dagen niet afnemen, of bij patiënten met een voorgeschiedenis van cornealetsels of wanneer er op grond van de anamnese een grote kans bestaat op een bacteriële conjunctivitis<sup>8</sup>. De NHG-Standaard vermeldt evenwel geen onderbouwing voor deze aanbeveling.

Clinical Evidence baseert zich voor deze topic op studies in de eerste en de tweede lijn tot juli 2009 en besluit dat een empirische behandeling van een vermoedelijk bacteriële acute conjunctivitis met een lokaal antibioticum nuttig kan zijn wanneer de symptomen niet verbeteren na 1 tot 2 dagen<sup>9</sup>.

De hier besproken meta-analyse die zich beperkt tot eerstelijnsstudies toont geen winst aan van lokale antibiotica in vergelijking met placebo voor de behandeling van een acute infectieuze conjunctivitis. Er is wel een licht voordeel van twijfelachtige klinische relevantie in het geval van purulente afscheiding en lichte roodheid van het oog. We dienen dit beperkte nut af te wegen tegen de risico's van toenemende bacteriële resistentie, rekening houdende met het zelflimiterende karakter van deze aandoening. Indien men vermoedt dat er meer aan de hand is dan een gewone conjunctivitis (bv. complicatie) is doorverwijzing aangewezen.

### Referenties

1. Davis H, Mant D, Scott C, et al. Topical antibiotic use for acute infective conjunctivitis: relative impact of clinical evidence and over the counter prescribing. *Br J Gen Pract* 2009;59:897-900.
2. Sheikh A, Hurwitz B. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2.
3. Granet D. Allergic rhinoconjunctivitis and differential diagnosis of the red eye. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:565-74.
4. Rietveld RP, ter Riet C, Bindels PJ, et al. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *BMJ* 2004;329:206-10.
5. De Sutter A. Klinische diagnostiek van bacteriële conjunctivitis. *Minerva* 2005;4(10):155-6.
6. Rietveld RP, ter Riet C, Bindels PJ, et al. The treatment of acute infectious conjunctivitis with fusidic acid: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2005;55:924-30.
7. Chevalier P. Fusidinezuur bij acute conjunctivitis. *Minerva* 2006;5(8):133-5.
8. Rietveld RP, Cleveringa JP, Blom GH, et al. NHG-Standaard Het rode oog (eerste herziening) *Huisarts Wet* 2006;49(2):78-91.
9. Epling J. Bacterial conjunctivitis in Clinical Evidence (search date July 2009).