

Effectiviteit van drie in de huisartsenpraktijk gebruikelijke behandelingen van acute otitis externa: een gecontroleerde, gerandomiseerde trial

FAM van Balen, WM Smits, NPA Zuithof, ThJM Verheij

Samenvatting

Van Balen FAM, Smits WM, Zuithof NPA, Verheij ThJM. Effectiviteit van drie in de huisartsenpraktijk gebruikelijke behandelingen van acute otitis externa: een gecontroleerde, gerandomiseerde trial. *Huisarts Wet* 2004;47(12):550-4.

Doel Het vergelijken van de effectiviteit van azijnzure oordruppels, steroïd-azijnzure oordruppels en steroïd-antibioticum oordruppels in de behandeling van acute otitis externa in de huisartsenpraktijk.

Opzet Gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde trial.

Methode Patiënten met acute otitis externa kregen driemaal daags 3 oordruppels met óf azijnzuur óf steroïd-azijnzuur óf steroïd-antibioticum. Afhankelijk van genezing werd de behandeling 7, 14 of 21 dagen voortgezet. Het aantal recidieven per groep werd 6 weken na start van de behandeling bepaald aan de hand van een telefonische vragenlijst.

Uitkomstmaten De primaire uitkomstmaat was de duur van de klachten volgens de patiëntdagboeken. Secundaire uitkomstmaat was het genezingspercentage volgens een huisartsvragenlijst en recidieven tussen dag 21 en 42 na start van de behandeling.

Resultaat In totaal werden 213 patiënten in het onderzoek ingesloten. De mediane genezingsduur in de azijnzuurgroep was 8,0 dagen (95%-BI 7,0-9,0), in de steroïd-azijnzuurgroep 7,0 dagen (95%-BI 5,8-8,3) en in de steroïd-antibioticumgroep 6,0 dagen (95%-BI 5,1-6,9). De genezingspercentages voor alle patiënten op dag 7, 14 en 21 waren respectievelijk 40%, 72% en 79%. Vergelijken met de azijnzuurgroep, waren er significant meer patiënten in de steroïd-azijnzuur- en steroïd-antibioticumgroep genezen op dag 14 (OR 2,4; 95%-BI 1,1-5,3 respectievelijk OR 3,5; 95%-BI 1,6-7,7) en 21 (OR 5,3; 95%-BI 2,0-13,7 respectievelijk 3,9; 95%-BI 1,7-9,1). Een recidief tussen dag 21 en dag 42 werd bij 29% (50/172) van de patiënten gezien en kwam significant minder vaak voor in de steroïd-azijnzuurgroep (OR 0,3; 95%-BI 0,1-0,7) en steroïd-antibioticumgroep (OR 0,4; 95%-BI 0,2-1,0) dan in de azijnzuurgroep.

Conclusie Oordruppels die corticosteroïden bevatten, zijn effectiever dan oordruppels die enkel azijnzuur bevatten in de behandeling van acute otitis externa in de huisartsenpraktijk. Oordrup-

pels met een steroïd en azijnzuur zijn even effectief als die met een steroïd en een antibioticum.

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht, Postbus 85060, 3508 AB Utrecht: dr. F.A.M. van Balen, huisarts; W.M. Smits, medisch student; N.P.A. Zuidhof, statisticus; prof. dr. Th.J.M. Verheij, hoogleraar huisartsgeneeskunde.

Correspondentie: T.J.M.Verheij@med.uu.nl.

Mogelijke belangenverstremming: niets aangegeven.

Dit artikel is eerder verschenen als 'Clinical efficacy of three common treatments in acute otitis externa in primary care: randomised controlled trial' in *BMJ* 2003;327:1201-5.

Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Inleiding

Acute otitis externa, een infectie van de buitenste gehoorgang, komt regelmatig in de huisartsenpraktijk voor.¹ Van de vaak genoemde risicofactoren is alleen van zwemmen bewezen dat het een invloed heeft op het ontstaan van acute otitis externa.²⁻⁵

Pathogene micro-organismen die gewoonlijk bij acute otitis externa gevonden worden, zijn *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes*.⁶⁻⁸ Schimmels en gisten worden voornamelijk bij chronische otitis externa en bij immuungecompromitteerde patiënten gevonden.⁹⁻¹⁰ De NHG-Standaard Otitis Externa adviseert vooral het gebruik van aanzuurende oordruppels bij de behandeling van acute otitis externa.¹ De meeste huisartsen schrijven echter nog vaak oordruppels voor die een antibioticum bevatten al dan niet met toevoeging van een steroïd.^{11,12} Het bewijs voor de superioriteit van een van de lokale geneesmiddelen ontbreekt.¹³⁻¹⁶ Onderzoeken naar de behandeling van acute otitis externa vertonen veel methodologische tekortkomingen en zijn veelal niet dubbelblind uitgevoerd. Ook zijn klinisch relevante eindpunten als snelheid van genezing en aantal recidieven meestal niet meegenomen. De beste behandeling voor acute otitis externa is daarom nog niet bekend. Wij vergelijken de klinische effectiviteit van oordruppels met azijnzuur, een steroïd en azijnzuur en een steroïd en een antibioticum bij

patiënten met acute otitis externa in de Nederlandse huisartsenpraktijk.

Methode

Deelnemers

Aan het onderzoek, uitgevoerd van juni 2000 tot november 2001, namen 79 huisartsen uit 47 praktijken deel. Alle deelnemende huisartsen werden getraind in het diagnosticeren en behandelen van acute otitis externa. Acute otitis externa werd gedefinieerd volgens de richtlijnen in de NHG-Standaard Otitis externa.¹ Wij beschouwden een patiënt als hersteld als deze zelf aangaf geen of slechts één geringe klacht te hebben. Een patiënt beschouwden we als genezen als de patiënt hersteld was volgens de huisarts. Een recidief werd gedefinieerd als terugkeer van symptomen na herstel in de periode tussen het laatste bezoek tijdens de onderzoeksperiode en de telefonische enquête op dag 42 van het onderzoek.

Patiënten die met klachten en symptomen van een acute otitis externa bij de huisarts kwamen en schriftelijke toestemming gaven, konden worden ingesloten. Zwangere vrouwen, patiënten van 17 jaar of jonger, patiënten met een chronische otitis externa (langer dan 3 weken), furunkel in de uitwendige gehoorgang, acute otitis media, trommelvliesperforatie, perichondritis, koorts, allergie voor één van de onderzoeksmedicaties, of die eerder aan dit onderzoek hadden deelgenomen of in de maand voorafgaand aan insluiting voor acute otitis externa waren behandeld, werden uitgesloten.

Randomisatie

Patiënten met acute otitis externa werden op dubbelblinde gerandomiseerde wijze ingedeeld in een behandelgroep met azijnzure oordruppels FNA, zure oordruppels met triamcinolon-acetonide 0,1% FNA of oordruppels met 0,66 mg dexamethason (als natriumfosfaat), 5 mg neomycine (sulfaat) en 10.000 IE polymyxine B sulfaat per ml. Om de dubbelblindheid en juiste toediening zo goed mogelijk te bewaken werd de doktersassistente ingezet bij de instructie over toediening en verstrekking van de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie in de praktijk tijdens het eerste bezoek. De doktersassistente was niet bij de verdere evaluatie van de patiënt betrokken.

Interventie en follow-up

Tijdens het eerste bezoek noteerde de huisarts of er sprake was van een nauwe gehoorgang en de bevindingen in de oorschelp (pijn bij tractie, schilfering, roodheid, zwelling) en uitwendige gehoorgang (zwelling, schilfering, roodheid, otorroe) aan de hand van een driepuntschaal (geen, weinig, veel). Tevens noteerde zij of een trommelvlies was geperforeerd en welk oor was aangedaan. Indien het trommelvlies niet zichtbaar was, werd de uitwendige gehoorgang gereinigd, zoals aangegeven in de NHG-Standaard Otitis externa.¹ Als de gehoorgang door de zwelling te nauw was om de oordruppels goed ter plaatse te laten komen, werd een oortampon (Meroceel[®], MedTronics, Jacksonville, FL, USA) ingebracht

en 24 uur natgehouden met behulp van de onderzoeksmedicatie. Na 24 uur werd de tampon verwijderd en de gehoorgang geïn-specteerd. Zo nodig werd opnieuw een oortampon ingebracht, net zolang als nodig was om het trommelvlies goed te kunnen beoordelen en de oordruppels goed in de gehoorgang aan te kunnen brengen.

De patiënt werd gevraagd naar eventuele relevante comorbiditeit (diabetes mellitus, eczeem, psoriasis of een contactallergie), aanwezigheid van risicofactoren (zwemmen, oorpeuteren, oorreï-nigen, gebruik van hoorapparaten, oordopjes of discman meer dan driemaal per week), gebruik van antibiotica gedurende de afgelopen maand en het aantal oortontstekingen gedurende het laatste jaar.

Tijdens de behandeling gaf de patiënt met een driepuntschaal de mate van pijn, jeuk, otorroe, gehoorverlies, vol gevoel in een dagboek aan en de ondervonden bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie (branden, pijn, irritatie, gehoorverlies, anders). Tevens werd de therapietrouw genoteerd.

De deelnemende patiënten werden geïnstrueerd gedurende 7 dagen driemaal daags 3 druppels van de onderzoeksmedicatie in het aangedane oor te druppelen. Na deze 7 dagen volgde het eerste vervolgbezoek. Als de patiënt nog niet genezen was, werd dezelfde behandeling nog 7 dagen voortgezet, gevolgd door een tweede vervolgbezoek 14 dagen na het eerste bezoek. Indien de patiënt dan nog niet genezen was, werd dezelfde behandeling nog 7 dagen voortgezet tot het derde vervolgbezoek, 21 dagen na het eerste bezoek. Patiënten die dan nog niet genezen waren, kregen een behandeling zoals in de NHG-Standaard Otitis externa bij 4 weken klachten wordt geadviseerd. Er was sprake van zogenaamd therapiefalen als patiënten na 21 dagen nog klachten hadden, en/of tijdens het onderzoek andere oormedicatie hadden gekregen. Tijdens elk vervolgbezoek evalueerde de huisarts de therapietrouw door te controleren wat er nog over was van de resterende onderzoeksmedicatie en in welke mate er nog klachten bestonden. Zes weken na het eerste bezoek volgde een telefonisch consult waarbij de patiënt gevraagd werd of er opnieuw klachten opgetreden waren sinds het laatste vervolgbezoek.

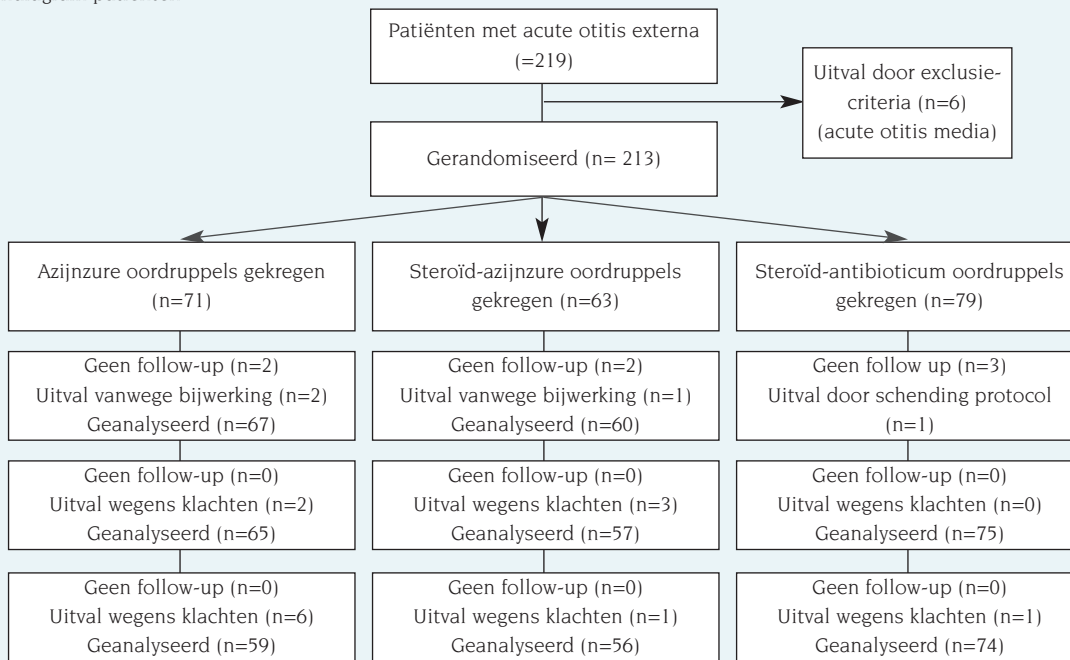
Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat was de duur van de klachten in dagen volgens de patiëntdagboeken. Secundaire uitkomstmaten waren: genezingspercentages op dag 6-8, dag 13-15 en 20-22 en het percentage recidieven tussen dag 21 en 42 na het eerste bezoek.

Analyse

Intention-to-treat- en per-protocolanalyse werden uitgevoerd met behulp van SPSS (versie 11.0). De chi-kwadraattoets werd gebruikt om proporties tussen de groepen te analyseren. Kaplan-Meyer-overlevingscurves werden gebruikt voor verschil in duur van de klachten. Verschillen werden getest met de logranktoets. Verschillen in patiëntkenmerken tussen de behandelgroepen tijdens het basisbezoek werden gecorrigeerd door middel van multiële logistische regressieanalyse. De groep met azijnzure oordruppels

Figuur 1 Stroomdiagram patiënten



werd hierbij gebruikt als referentiegroep. Verschillen in ernst van otoscopische afwijkingen, recidiefklachten en bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie werden bepaald met behulp van de Kruskal-Wallis-toets.

Uitgaande van een gemiddelde duur van de klachten van 10 (SD 1,5) dagen, berekenden wij dat ongeveer 60 patiënten per behandelgroep nodig zouden zijn voor een klinisch relevant verschil van één dag tussen de behandelgroepen, met een α van 0,05 en een α van 0,80.

Resultaten

In totaal werden 213 patiënten met acute otitis externa ingesloten: in de azijnzuurgroep 71 patiënten, in de steroid-azijnzuurgroep 63 patiënten en in steroid-antibioticumgroep 79 patiënten (figuur 1). De patiëntkenmerken tussen de 3 behandelgroepen verschilden alleen ten aanzien van leeftijd (tabel 1). De per-protocol-analyse werd uitgevoerd voor 160 patiënten en de resultaten ver-

schilden niet van de intention-to-treatanalyse. Oorreiniging of het inbrengen van een oortampon werd tijdens het eerste bezoek verricht bij 31 (48%) patiënten in de azijnzuurgroep, bij 29 (49%) patiënten in de steroid-azijnzuurgroep en bij 38 (51%) van de steroid-antibioticumgroep; tijdens het eerste vervolfbezoek bij respectievelijk 7 (12%), 5 (10%) en 9 (14%) patiënten en tijdens het tweede vervolfbezoek bij respectievelijk 3 (9%), 2 (10%) en 6 (21%) patiënten. Deze procedures hadden geen significante invloed op de uitkomst. Na het tweede vervolfbezoek bleek het niet meer nodig het oor te reinigen of een oortampon in te brengen. Bij geen van de patiënten bleef de oortampon langer dan 24 uur in situ.

Snelheid van genezen

De mediane genezingsnelheid verschilde tussen de behandelgroepen: 8,0 dagen (95%-BI 7,0-9,0) in de azijnzuurgroep, 7,0 dagen (95%-BI 5,8-8,3) in de steroid-azijnzuurgroep en 6,0 dagen (95%-BI 5,1-6,9) in de steroid-antibioticumgroep (figuur 2). Correctie voor verschil in patiëntkenmerken veranderde de uitkomst niet wezenlijk.

Genezing

Het genezingspercentage over alle groepen na 7, 14 en 21 dagen was respectievelijk 40%, 72% en 79%. De genezingspercentages in de groep met zure oordruppels waren op dag 14 en 21 significant lager dan in de twee andere groepen (tabel 2). Bij 76 (44%) van de 172 patiënten die na 21 dagen klachtenvrij waren, werden nog otoscopische symptomen van otitis externa gevonden. Bij een derde van deze patiënten ging het hierbij vooral om schilfering in de uitwendige gehoorgang. De otoscopische symptomen verschilden niet significant tussen de drie behandelgroepen.

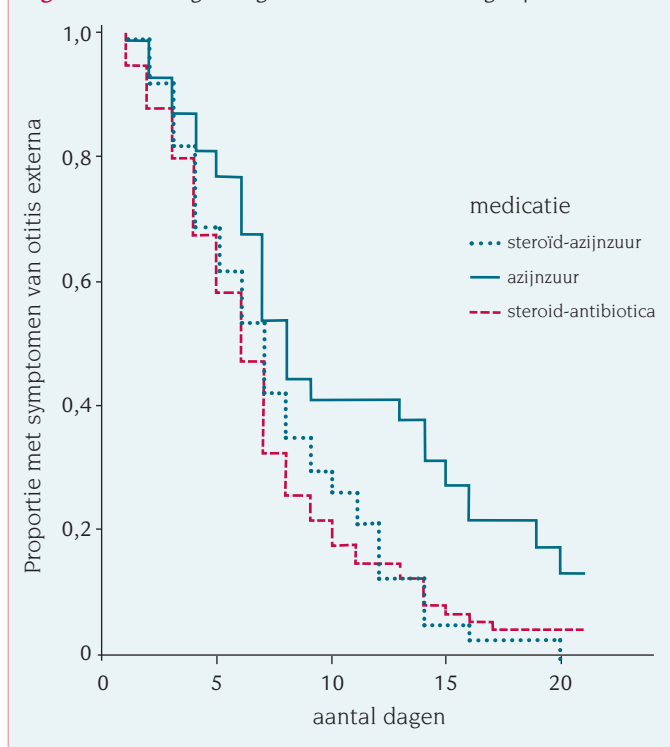
Tabel 1 Patiëntkenmerken (n=213) (%)

	Aziijnzuur (n=71)	Aziijnzuur- steroïd (n=63)	Antibiotica- steroïd (n=79)
Man	36 (51)	31 (49)	40 (51)
Gemiddelde leeftijd in jaren	40,9	48,7	41,1
Dubbelzijdigheid	18 (25)	25 (40)	26 (33)
Comorbiditeit			
- diabetes mellitus	3 (4)	2 (3)	2 (3)
- eczeem	7 (10)	8 (13)	6 (7)
- psoriasis	1 (1)	3 (5)	1 (1)
- contactallergie	2 (3)	3 (5)	5 (6)
Risicofactoren			
- zwemmen	12 (17)	11 (18)	13 (17)
- oorpeuteren	25 (35)	31 (49)	36 (46)
- gehoorapparaat	5 (7)	3 (5)	1 (1)

Recidief

In totaal kregen 50 (29%) van de 172 patiënten een recidief binnen 42 dagen na het eerste bezoek. Significant meer patiënten in de groep met azijnzure oordruppels kregen een recidief en hadden ernstigere klachten dan in de twee andere behandelgroepen (tabel 3). Dit veranderde niet na correctie voor verschil in patiëntkenmerken. De aanwezigheid van otoscopische symptomen aan het eind van de initiële behandelperiode had geen invloed op het aantal recidieven. Twaalf (7%) van de 50 patiënten met een recidief bezochten hiervoor hun huisarts. Bij negen patiënten bevestigde de huisarts de diagnose otitis externa.

Figuur 2 Mediane genezingsnelheid in de behandelgroepen



Bijwerkingen

In totaal meldden 158 (74%) patiënten minstens eenmaal bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie. Slechts twee patiënten in de azijnzuurgroep en één patiënt in de steroid-azijnzuurgroep stopten de behandeling vanwege de bijwerkingen. Hoewel de mate van klachten van branden, pijn en irritatie in de azijnzuurgroep het grootst was, verschilden de groepen onderling niet in de frequentie van bijwerkingen.

Discussie

Corticosteroid bevattende oordruppels bleken effectiever dan azijnzuur bevattende oordruppels. De klachten van patiënten die behandeld werden met azijnzure oordruppels bleven langer bestaan, het genezingspercentage was kleiner en het aantal recidieven groter dan bij patiënten die werden behandeld met oordruppels die steroid-azijnzuur of steroid-antibioticum bevatten. Oordruppels met steroid-antibioticum bleken even effectief als oordruppels met steroid-azijnzuur.

Wat is...?

Intention-to-treatanalyse

In een RCT worden patiënten gerandomiseerd tussen een interventiegroep en een andere behandeling of placebo. Bij een intention-to-treatanalyse worden alle patiënten geanalyseerd binnen de groep waaraan ze oorspronkelijk werden toebedeeld. In elk onderzoek vallen mensen af of krijgen ze toch andere pillen of oordruppels zoals in dit onderzoek. Patiënten toegewezen aan de groep met zure oordruppels, kregen in dit onderzoek wellicht later toch antibiotica omdat de klachten toenamen of ze ontevreden waren of ze verdwenen helemaal uit het onderzoek vanwege bijwerkingen. Bij een intention-to-treatanalyse blijven ze toch meetellen in de oorspronkelijke groep. De resultaten van de onderzochte behandeling zijn daardoor soms anders: het effect wordt immers soms een beetje verdund. In de praktijk komen afwijkingen van de behandeling ook voor en daarom geldt een intention to treat meestal als een betere analyse dan een per-protocol-analyse.

Per-protocol-analyse

Bij de per-protocol-analyse kijken onderzoekers alleen naar de patiënten die het hele protocol keurig hebben afgewerkt. Het geeft het zuivere effect van een behandeling aan. Maar alle patiënten die bijvoorbeeld stopten met de behandeling vanwege bijwerkingen worden niet meegerekend. Zo'n analyse leidt vaak tot een optimistisch beeld van het effect. In dit onderzoek naar oordruppels viel het dus mee met die overschatting van het effect.

Tijssen JGP, Assendelft WJ. Therapie. In: Offringa M, Assendelft WJ, Scholten RJP. Inleiding in evidence-based medicine. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 2003.

Het lijkt erop dat de effectiviteit van zure oordruppels versterkt wordt door het lokale anti-inflammatoire effect van een corticosteroid. De antibiotica (neomycine en polymyxine B), die in onze onderzoeksmedicatie werden gebruikt, zijn effectief tegen de meest voorkomende pathogenen bij otitis externa. Onze resultaten suggereren dat ook het pH-verlagende effect van azijnzuur even effectief is als het meer specifieke antibacteriële effect van de antibiotica als beide middelen gecombineerd worden met een corticosteroid.

Het door ons gevonden genezingspercentage van 68% na 14 dagen komt overeen met de bevindingen in het onderzoek van Jones.¹⁷ Hogere genezingspercentages (68-100% in 14-21 dagen) worden vooral gevonden bij ziekenhuispopulaties en onderzoeken die enkel per protocol resultaten rapporteerden.^{13,18,19} Wij konden geen onderzoeken vinden die een genezingspercentage na 7 dagen, recidieven of otoscopische symptomen na het verdwijnen van klachten rapporteerden.

De door ons gebruikte middelen zijn gangbare lokale behandelingen bij acute otitis externa in de huisartsgeneeskunde.^{1,11,13-15,18,20,21} Wij hebben geen placebogroep gebruikt omdat andere onderzoeken al hebben laten zien dat lokale behandeling met placebo minder effectief is dan met azijnzuur, antibiotica, corticosteroiden of een combinatie van deze middelen.^{19,22} Onze

