

De behandeling van acute infectieuze conjunctivitis met fusidinezuur ooggel 1%

Remco Rietveld, Gerben ter Riet, Patrick Bindels, Dick Bink, Jacobus Sloos, Henk van Weert

Inleiding

Met een jaarincidentie in de eerste lijn van ongeveer 15 per 1000 patiënten is acute infectieuze conjunctivitis een veel voorkomende aandoening in westerse landen.¹⁻⁶ De huisarts diagnosticeert de aandoening aan de hand van de klachten en symptomen, en vindt het meestal moeilijk om een bacteriële conjunctivitis van een niet-bacteriële te onderscheiden. Mede daarom schrijven huisartsen in meer dan 80% van de gevallen een antibioticum voor.^{2,7} In Nederland ging het in 2001 om meer dan 900.000 recepten voor lokale oculaire antibiotica, waarvan 85% afkomstig van huisartsen.⁸ In Engeland zijn dat ieder jaar 3,4 miljoen recepten.⁹ Hoewel de NHG-Standaard Het rode oog de voorkeur geeft aan het antibioticum chlooramfenicol oogzalf bij acute infectieuze conjunctivitis, wordt in Nederland fusidinezuurgel het

meest voorgeschreven.^{1,2} Fusidinezuurgel is gebruiksvriendelijker dan chlooramfenicol oogzalf en lijkt geen ernstige bijwerkingen te hebben.¹⁰ Het middel is, getuige vergelijkend onderzoek, even effectief als andere lokale antibiotica bij acute bacteriële conjunctivitis.¹¹⁻¹⁷

Wij wilden met dit onderzoek vaststellen of fusidinezuur ooggel effectiever is dan placebo in de behandeling van acute infectieuze conjunctivitis in de huisartsenpraktijk. Voor zover ons bekend was er ten tijde dat wij het onderzoek startten nog geen placebo-gecontroleerd onderzoek gedaan naar de effectiviteit van lokale antibiotica voor de behandeling van acute infectieuze conjunctivitis in de eerste lijn.¹⁸ Wel is er in 2001 een Cochrane-review verschenen van onderzoeken uit de tweede lijn die de effectiviteit van lokale antibiotica vergeleken met placebo bij patiënten

Samenvatting

Rietveld RP, Ter Riet G, Bindels PJE, Bink D, Sloos JH, Van Weert HCPM. De behandeling van acute infectieuze conjunctivitis met fusidinezuur ooggel 1%. *Huisarts Wet* 2007;50(12):593-9.

Doel Acute infectieuze conjunctivitis komt veel voor in de huisartsenpraktijk. Hoewel er geen bewijs is voor de effectiviteit van antibiotica bij deze aandoening, schrijft de huisarts meestal toch een lokaal antibioticum voor. In Nederland is dat overwegend fusidinezuur ooggel. Wij hebben onderzocht of fusidinezuur ooggel bij de behandeling van acute infectieuze conjunctivitis effectiever is dan placebo.

Methode Dit onderzoek was een gerandomiseerde, dubbelblind placebogecontroleerde trial in vijftientig Nederlandse huisartsenpraktijken. Wij randomiseerden 181 patiënten en analyseerden 163 van hen. Volwassen proefpersonen die een rood oog en mucopurulente afscheiding hadden of die 's ochtends dichtgeplakte oogleden hadden, kregen zeven dagen lang fusidinezuur ooggel 1% of placebo. De belangrijkste uitkomstmaat was het verschil in genezing na afloop van de behandeling. Wij keken ook naar de verschillen in bacteriële eradication, in de duur van klachten en symptomen en in genezing bij verschillende bacteriële verwekkers.

Resultaten Na 7 dagen waren in de interventiegroep 45 van de 73 patiënten genezen, en in de placebogroep 53 van de 90 patiënten. Het gecorrigeerde risicoverschil was 5% (95%-BI -11-18). De klachten en symptomen waren in beide groepen in gelijke mate verminderd. Van de 181 geïnccludeerde patiënten hadden er 58 (32%) bij aanvang een positieve bacteriekweek. Na afloop waren de bacteriën verdwenen bij 76% van de kweekpo-

sitieve patiënten in de interventiegroep en 41% in de placebogroep (risicoverschil 35%; 95%-BI 9-60). Bij de kweekpositieve patiënten leek fusidinezuurgel wél enig effect te hebben (gecorrigeerd risicoverschil 23%; 95%-BI -6-42).

Conclusie Na zeven dagen verschilde het genezingspercentage in de interventiegroep niet van dat in de placebogroep. Het betrouwbaarheidsinterval was te breed om zonder meer te mogen stellen dat fusidinezuur niet effectiever is dan placebo. Toch staan onze bevindingen haaks op het voorschrijfgedrag van huisartsen ten aanzien van fusidinezuur ooggel.

Academisch Medisch Centrum, Divisie Klinische methoden en Public Health, afdeling Huisartsgeneeskunde, Meibergdreef 15, 1105 AZ, Amsterdam: dr. R.P. Rietveld, huisarts; prof.dr. P.J.E. Bindels, hoogleraar huisartsgeneeskunde; D. Bink, huisarts; dr. H.C.P.M. van Weert, huisarts; Universiteit van Zürich, Horten-Zentrum, Zürich, Zwitserland: dr. Gerben ter Riet, epidemioloog; Medisch Centrum Alkmaar, Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid: dr. J.H. Sloos, arts-microbioloog.
Correspondentie: r.p.rietveld@amc.uva.nl.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel werd eerder gepubliceerd als: Rietveld RP, Ter Riet G, Bindels PJ, Bink D, Sloos JH, Van Weert HC. The treatment of acute infectious conjunctivitis with fusidic acid: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2005;55:924-30.

Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Het onderzoek werd gefinancierd door het Fonds Alledaagse Ziekten van het Nederlands Huisartsen Genootschap, later ZonMw (4200.0006).

met een klinisch gediagnosticeerde bacteriële conjunctivitis. De Cochrane-reviewers constateerden dat behandeling met antibiotica de klinische genezing vervroegt (dag 3-5; relatief risico 1,31; 95%-BI 1,11-1,55).¹⁹

Methode

Setting en patiënten

Tussen oktober 1999 en december 2002 rekruteerden 41 huisartsen uit 25 praktijken en gezondheidscentra in de regio's Amsterdam en Alkmaar patiënten voor onze trial. Geschikt voor inclusie waren patiënten met een rood oog en/of (muco)purulente afscheiding, en patiënten met dichtgeplakte oogleden. De exclusiecriteria waren: jonger dan 18 jaar, langer dan 7 dagen klachten, acute visusdaling, contactlenzendrager, 2 weken of korter voor inclusie systemische of lokale antibiotica gebruikt, pericorneale roodheid, oogtrauma en oogoperatie in de voorgeschiedenis.

De 25 rekruterende praktijken en gezondheidscentra verwezen alle geschikte patiënten voor de intake naar 9 praktijken waar 9 huisartsen de patiënten in het onderzoek includeerden. Alle patiënten gaven schriftelijk hun informed consent nadat zij geïnformeerd waren over doel en duur van het onderzoek, de afname van de oogweek, de behandeling met fusidinezuurgel en de vergelijking met placebo. We legden de proefpersonen uit dat huisartsen in geval van een acute infectieuze conjunctivitis meestal fusidinezuurgel voorschrijven, maar dat er geen bewijs is dat deze behandeling de genezing versnelt. Ook vertelden wij hen dat mogelijke schade door het onthouden van fusidinezuurgel niet te verwachten was.

Gegevensverzameling

Bij de inclusie nam de inkluderende huisarts aan de hand van een gestandaardiseerde vragenlijst een anamnese af en verrichtte lichamelijk onderzoek. De anamnesevragen betroffen de (zelfgerapporteerde) medische voorgeschiedenis – bijvoorbeeld een eerder doorgemaakte ‘oogontsteking’ –, het aantal dagen dat de klachten al aanwezig waren, eventuele zelfbehandeling en zelfmedicatie, jeuk, branderigheid, zandgevoel en het aantal dichtgeplakte oogleden in de ochtend (nul, één of twee). De vragen bij het lichamelijk onderzoek betroffen de roodheid van de conjunctiva (perifeer, gehele conjunctiva, gehele conjunctiva en pericorneaal), de aanwezigheid van periorbitaal oedeem, het soort afscheiding (waterig, mucus of purulent) en dubbelzijdig voorkomen (ja of nee). Na het invullen van de vragenlijst nam de inkluderend huisarts op gestandaardiseerde wijze een bacteriekweek af uit de onderste fornix van de conjunctiva van beide ogen.

Van elke proefpersoon wezen wij één oog aan als ‘onderzoeksoog’. Wanneer beide ogen ontstoken waren, werd het oog met de ergste klachten en symptomen het onderzoeksoog. Waren beide ogen even erg ontstoken, dan werd het oog dat het eerst ontstoken raakte het onderzoeksoog. Vervolgens wezen we ieder onderzoeksoog toe aan een behandeling met fusidinezuurgel of met placebo. Proefpersonen met twee ontstoken ogen kregen voor beide ogen dezelfde behandeling.

Wat is bekend?

► Hoewel huisartsen veelvuldig lokale antibiotica (voornamelijk fusidinezuur) voorschrijven aan patiënten met infectieuze conjunctivitis, is niet bewezen dat deze behandeling in de huisartsenpraktijk effectief is.

Wat is nieuw?

► Lokaal toegepaste fusidinezuurgel bij een acute infectieuze conjunctivitis in de huisartsenpraktijk is niet effectiever dan placebo. Huisartsen moeten daarom minder snel fusidinezuurgel voorschrijven aan deze patiënten.

Gedurende zeven dagen beantwoordden de proefpersonen dagelijks in een dagboek zes vragen over de aanwezigheid van klachten en symptomen in het onderzoeksoog: afscheiding (ja/nee), roodheid (ja/nee), jeuk (ja/nee), zandgevoel (ja/nee), 's ochtends dichtgeplakte oogleden (ja/nee) en fotofobie (ja/nee).

Interventie

De proefpersonen kregen de instructie om viermaal per dag één druppel van de onderzoeksmedicatie aan te brengen in de onderste fornix van het oog (ofwel de ogen), te beginnen op de dag van inclusie tot en met één dag na het verdwijnen van alle klachten en symptomen. De inkluderende huisarts demonstreerde de eerste applicatie en gaf de proefpersonen een schriftelijke gebruiksaanwijzing mee. De onderzoeksmedicatie was ofwel fusidinezuurgel 10 mg/g, ofwel placebogel (carbomeer 2 mg/g).

De inkluderende huisarts verzocht de proefpersonen na zeven dagen opnieuw langs te komen voor een evaluatie. De arts vulde bij deze gelegenheid wederom een gestandaardiseerde vragenlijst in, dit keer met betrekking tot genezing, bijwerkingen en klachten en symptomen, en herhaalde het lichamelijk onderzoek, nu aangevuld met het oordeel of het onderzoeksoog geheel genezen was (ja/nee). Bovendien nam hij opnieuw een bacteriekweek af uit beide ogen. Om een indruk te krijgen van de therapietrouw nam de arts tot slot de tubetjes met onderzoeksmedicatie in en liet deze wegen in de apotheek die ze geleverd had.

Doelstelling en uitkomstmaten

Doel van deze trial was vast te stellen hoe effectief fusidinezuur ooggel is ter genezing van acute infectieuze conjunctivitis bij patiënten in de huisartsenpraktijk, vergeleken met placebo. Onze primaire uitkomstmaat was het verschil in de proportie patiënten die na een behandeling van zeven dagen genezen was, dat wil zeggen dat alle klachten en/of symptomen volledig verdwenen waren. Secundaire uitkomstmaten waren het verschil in bacteriële eradicaat na zeven dagen, het verschil in bijwerkingen en het verschil in de duur van de klachten en symptomen (overlevingsduuranalyse). Als laatste vergeleken wij het effect van fusidinezuurgel met dat van placebo bij kweekpositieve dan wel kweeknegatieve patiënten.

Randomisatie en blinding

Een lokale apotheker herverpakte de onderzoeksmedicatie onder aseptische omstandigheden op volgorde (fusidinezuur of placebo) in identieke tubetjes, aan de hand van negen door de computer gegenereerde randomisatielijsten, één voor elke huisarts. De tubetjes kregen opeenvolgende codenummers en de includerende huisarts overhandigde de opeenvolgende proefpersonen steeds een tubetje met het laagst beschikbare codenummer. Op deze manier zorgden wij voor dubbelblinde toewijzing van een behandeling met fusidinezuur of placebo.

De apotheker, die als enige de randomisatiecode bezat, was niet betrokken bij uitkomstmetingen of data-analyses. De code werd pas verbroken nadat alle gegevens waren ingevoerd in een database.

Bacteriekweken

De huisartsen namen van elk oog afzonderlijk een kweek door met een katoenen wattenstaafje over de conjunctiva van de onderste fornix te rollen. Zij zonden de wattenstaafjes in een transport-medium naar het Laboratorium voor Medische Microbiologie in Alkmaar, waar men ze direct na aankomst entte op drie verschillende kweekplaten, te weten bloedagar, macconkeyagar en chocoladeagar. Het laboratorium analyseerde de kweken dagelijks conform de richtlijnen van de American Society for Microbiology,²⁰ en identificeerde alle pathogenen met behulp van de standaard biochemische procedures. De gevoeligheid voor fusidinezuur werd vastgesteld door na 24 uur incubatie op mueller-hintonagar bij 35 °C de minimale inhibitoire concentratie (MIC) te bepalen met een Etest®. De Nederlandse richtlijnen stellen dat de kweek resistent is tegen fusidinezuur bij een MIC van 1 mg/l of hoger.²¹

Statistische analyse

Voor de statistische analyse gebruikten wij SPSS, versie 11.5.2. Met behulp van een tweezijdige ongepaarde chikwadraattoets

berekenden wij het verschil in genezingspercentage na zeven dagen. Eventuele *confounding* als gevolg van een onevenwichtige verdeling na de randomisatie corrigeerden we met behulp van logistische regressie (tabel 1), en daarmee bepaalden we tevens het verschil in genezing tussen kweekpositieve en kweeknegatieve patiënten.

Om de resultaten gemakkelijker te kunnen interpreteren, converteerden we de odds-ratio's die we verkregen uit de regressie-analyse naar relatieve risico's.²² Door het genezingspercentage in de placebogroep als achtergrondrisico te gebruiken, berekenden we uit de relatieve risico's de absolute risicoverschillen en, als deze significant waren, het *number needed to treat* (NNT). Vervolgens voerden we een extra analyse uit waarin we aannamen dat alle voortijdig uitgevallen patiënten (18 in totaal) *niet* waren genezen na zeven dagen.

Om de mediane duur van de gecombineerde klachten en symptomen in beide groepen te berekenen, voerden wij een nieuwe variabele in. Elke proefpersoon die op een van de dagen tussen dag 1 en dag 7 klachtenvrij werd (dat wil zeggen: alle zes symptomen afwezig meldde in het dagboek), gaven wij code 1, alle andere proefpersonen gaven wij code 0. Met behulp van de aldus verkregen nieuwe variabele berekenden wij de kaplan-meier-overlevingscurve.

Het verschil in bacteriële-eradicatiepercentages in beide groepen na zeven dagen analyseerden wij met behulp van een tweezijdige chikwadraattoets; voor het verschil in de hoeveelheid gebruikte onderzoeksmedicatie in beide groepen gebruikten wij de mann-whitney-U-test (een p-waarde $\leq 0,05$ duidt op een statistisch significant verschil).

Voor de powerberekening namen wij als nulhypothese aan dat na 7 dagen 95% van de patiënten in de interventiegroep en 80% van de patiënten in de controlegroep zou zijn genezen, en dat een verschil in genezing van 15% klinisch relevant was. Bij $\alpha =$

Tabel 1 Patiëntkenmerken (n = 181)

	Fusidinezuur (n = 81)		Placebo (n = 100)	
	aantal	%	aantal	%
Gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	45,8 (14,7)		41,0 (14,6)	
Mediane duur van de klachten voor inclusie, in dagen (IQR)	3 (2-4)		3 (2-4)	
Vrouw	42	52	64	64
Voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis	20	25	10	10
Zelfzorg (schoongemaakt met water)	61	75	73	73
Jeuk	52	64	59	59
Zandgevoel	40	49	33	33
Branderigheid	49	61	60	60
Een dichtgeplakt oog 's ochtends	45	56	62	62
Twee dichtgeplakte ogen 's ochtends	16	20	20	20
Roodheid:				
- perifeer	33	41	33	33
- gehele conjunctiva	36	44	44	44
- conjunctivaal en pericorneaal	12	15	22	22
- onbekend	0		1	1
Periorbitaal oedeem	29	36	34	34
Secretie:				
- geen	2	3	1	1
- waterig	24	30	40	40
- mukeus	36	44	33	33
- purulent	19	24	25	25
- onbekend	0		1	1
Dubbeltzijdig aangedaan	22	27	19	19

IQR = Interquartile range.

0,05 en $\beta = 0,2$ zouden wij per groep minimaal 88 proefpersonen nodig hebben.

Resultaten

Eenenveertig huisartsen verwezen 184 patiënten naar de 9 inkluderende huisartsen. De inkluderende huisartsen wezen 181 patiënten gerandomiseerd toe aan de interventie- of de controlegroep (figuur 1). De twee groepen verschillen van samenstelling in leeftijd, geslacht, voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis, een corpus alienumgevoel en dubbelzijdig voorkomen van de conjunctivitis (tabel 1).

In de fusidinezuurgroep en de placebogroep vielen respectievelijk 8 en 10 proefpersonen uit (figuur 1), zodat de geanalyseerde populatie uiteindelijk 163 proefpersonen telde: 73 in de interventiegroep en 90 in de controlegroep.

De mediane consumptie van onderzoeksmedicatie was 1,51 g (IQR 0,75-2,24) in de fusidinezuurgroep en 1,21 g (IQR = 0,87-1,69) in de placebogroep ($p = 0,303$).

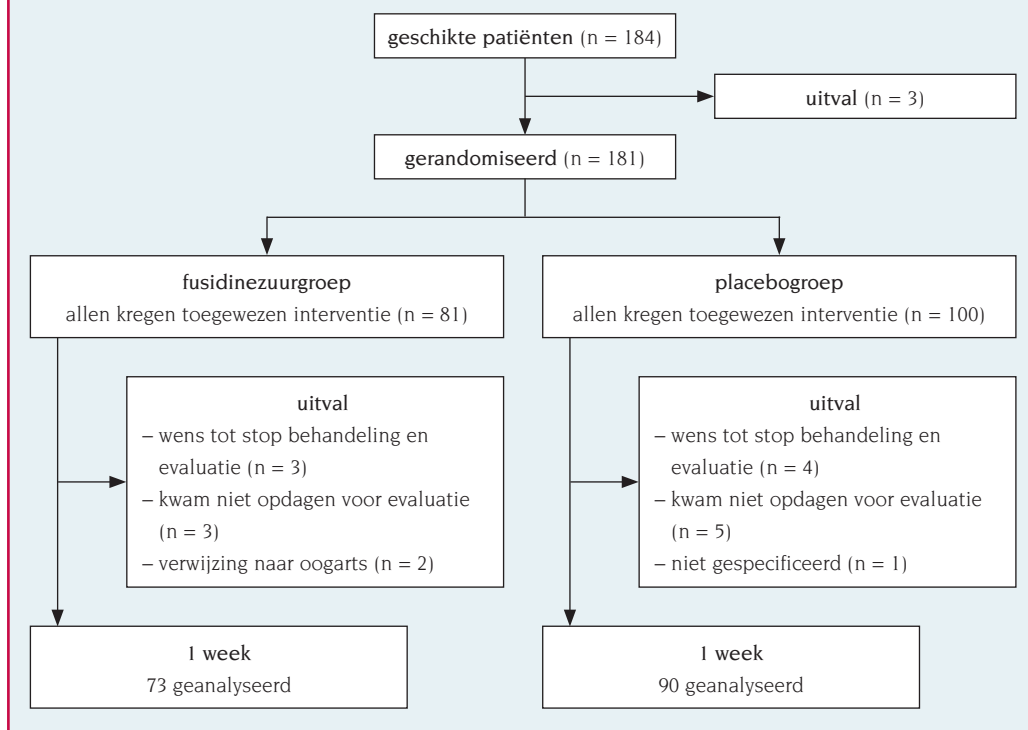
Na 7 dagen waren 45 patiënten in de fusidinezuurgroep (61,6%) genezen, en 53 patiënten in de placebogroep (58,9%), een absoluut risicoverschil van 2,8% (95%-BI -13,5-18,6) (tabel 2). Leeftijd was de enige confounding factor; na correctie bedroeg het absolute risicoverschil 5,3% (95%-BI -11,0-18,0). Het behandel-effect leek sterker in patiënten met een positieve kweek (gecorrigeerd absoluut risicoverschil 22,9%; 95%-BI -6,0-42,0; tabel 3).

Een extra analyse, waarin we ook de uitgevallen proefpersonen betrokken en aannamen dat deze geen van allen genezen waren na 7 dagen, had slechts een klein effect op onze resultaten (tabel 4): het risicoverschil nam af van 5,3% (95%-BI -11,0-18,0) tot 3,8% (95%-BI -11,0-18,0).

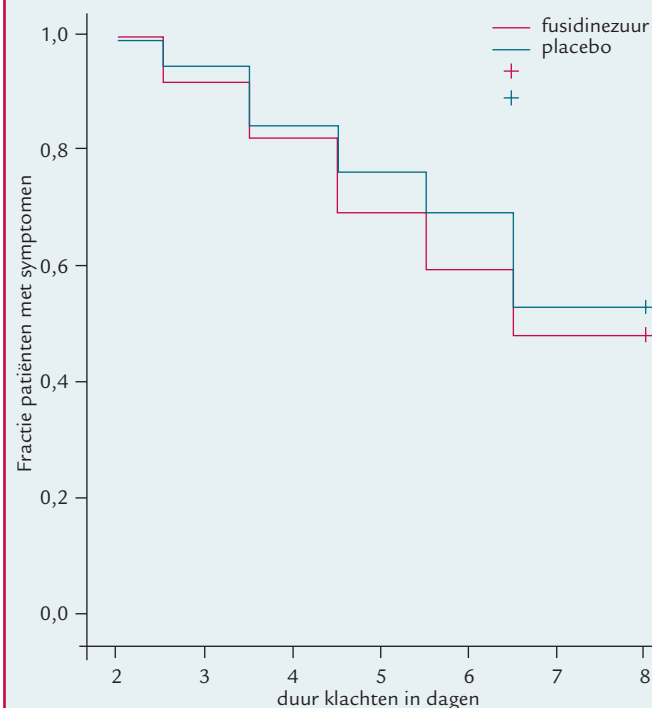
In geen van beide onderzoeksgroepen traden ernstige klinische verschijnselen op. De kaplan-meieroverlevingscurve van de in de dagboeken aangegeven symptomen verschilde niet significant tussen de beide groepen (figuur 2; $p = 0,422$, logranktest). Geen van de patiënten was binnen twee dagen klachtenvrij.

Bij aanvang van de trial hadden 58 van de 181 geïnccludeerde patiënten (32,0%) een positieve kweek van het onderzoeksoog. *Streptococcus pneumoniae* kwam daarbij het vaakst voor, met 27 kweken (46,6%). Van de 58 positieve kweken waren er 38 (65,5%) resistent tegen fusidinezuur (tabel 5). Na 7 dagen waren de bacteriën

Figuur 1 Samenstelling van de onderzoekspopulatie



Figuur 2 Mediane duur van de gecombineerde symptomen in beide groepen



in de fusidinezuurgroep verdwenen bij 16 van de 21 analyseerbare proefpersonen (76,2%) en in de placebogroep bij 12 van de 29 (41,4%). Het absoluut risicoverschil was 34,8% (95%-BI 9,3-60,4), het NNT 2,9 (95%-BI 1,7-10,8) (tabel 6).

Tabel 2 Aantal genezen proefpersonen na 7 dagen (n = 163)

	Fusidinezuur (n = 73)		Placebo (n = 90)		Absoluut risicoverschil	95%-BI
Genezen	45	62%	53	59%	2,8%	-13,5-18,6
Niet genezen	28	38%	37	41%		
Bijwerkingen	10	14%	3	3%	10%	1,6-19,1

Tabel 3 Logistische regressieanalyse van het behandelresultaat naar kweekuitslag (gecorrigeerd voor leeftijd)

Groep	n	Odds-ratio	95%-BI	Absoluut risicoverschil*	95%-BI
Alle patiënten	163	1,25	0,64-2,39	5,3%	-11,0-18,0
Kweekpositieve patiënten	50†	2,58	0,79-8,42	22,9%	-6,0-42,0
Kweeknegatieve patiënten	112†	0,85	0,37-1,86	-	-

* De odds-ratio's verkregen uit de regressieanalyse zijn geconverteerd naar relatieve risico's. Door vervolgens de klinische uitkomst in de placebogroep als achtergrondrisico te beschouwen, hebben wij de relatieve risico's geconverteerd naar risicoverschillen.

† De kweekuitslag van één patiënt ontbreekt.

Tabel 4 Additionele analyse inclusief de 18 uitgevallen patiënten, van wie is aangenomen dat ze niet waren genezen na 7 dagen (gecorrigeerd voor leeftijd)

Groep	n	Odds-ratio	95%-BI	Absoluut risicoverschil*	95%-BI
Alle patiënten	181	1,17	0,64-2,13	3,8%	-11,0-18,0
Kweekpositieve patiënten	58†	2,69	0,91-7,98	24,1%	-2,2-45,2
Kweeknegatieve patiënten	121†	0,76	0,36-1,59	-	-

* De odds-ratio's verkregen uit de regressieanalyse zijn geconverteerd naar relatieve risico's. Door vervolgens de klinische uitkomst in de placebogroep als achtergrondrisico te beschouwen, hebben wij de relatieve risico's geconverteerd naar risicoverschillen.

† De kweekuitslagen van twee patiënten ontbreken.

Tabel 5 De gekweekte bacteriën en hun gevoeligheid voor fusidinezuur bij aanvang van het onderzoek (n = 181)

	Fusidinezuur (n = 81)		Placebo (n = 100)	
	n	%	n	%
Geen pathogeen geïsoleerd	55	68	65	65
Bacterie geïsoleerd:	23	29	35	35
– <i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	39	18	51
– <i>Staphylococcus aureus</i>	7	30	6	17
– <i>Haemophilus influenzae</i>	3	13	6	17
– Coagulase-negatieve stafylokokken	3	13	1	3
Andere bacteriesoort	1	4	4	11
Onbekende kweekuitslag	3	3	0	
Gevoeligheid voor fusidinezuur				
Overall resistentie	14	61	24	69
<i>Streptococcus pneumoniae</i> :				
– gevoelig*	0		0	
– resistent†	9	100	15	83
– onbekend	0		3	17
<i>Staphylococcus aureus</i> :				
– gevoelig*	7	100	6	100
– resistent†	0		0	
<i>Haemophilus influenzae</i> :				
– gevoelig*	0		0	
– resistent†	3	100	6	100
Coagulase-negatieve stafylokokken:				
– gevoelig*	2	67	1	100
– resistent†	1	33	0	
Andere bacteriesoort:				
– gevoelig*	0		1	25
– resistent†	1	100	3	75

* Gevoelig = minimale inhibitoire concentratie ≤ 1 mg/l. † Resistent = minimale inhibitoire concentratie > 1 mg/l.

brandend gevoel na het aanbrengen van de onderzoeksmedicatie (8 van de 10 meldingen in de fusidinezuurgroep en 1 van de 3 in de placebogroep).

Beschouwing

Samenvatting van de belangrijkste bevindingen

Ons onderzoek is het eerste dat fusidinezuur-gel vergelijkt met placebo voor de behandeling van acute infectieuze conjunctivitis, en de eerste gerandomiseerde trial over dit onderwerp in de huisartsenpraktijk. Fusidinezuur en placebo lijken na zeven dagen behandeling tot gelijke genezingspercentages te leiden. Onze trial was echter te klein van opzet om een eventueel klinisch relevant verschil met zekerheid aan te tonen. Weliswaar waren de gevonden betrouwbaarheidsintervallen behoorlijk breed, maar het behandel-effect van fusidinezuur bij patiënten met een positieve kweek lijkt groter dan dat van placebo.

Sterke punten en beperkingen van de trial

Onze interventiegroep telde 81 proefpersonen, de controlegroep 100. Deze onbalans werd veroorzaakt door de niet-gerestrin-geerde randomisatieprocedure. Achteraf bezien zou een blokrandomisatie, met blokken van 2 of 4 proefpersonen, te prefereren zijn geweest. Het moet echter benadrukt dat deze onnauwkeurigheid wel van invloed is op de precisie maar niet op de interne validiteit van de trial.

In beide groepen was de uitval 10%, om redenen die in beide groepen ongeveer dezelfde waren (zie *figuur 1*). De additionele analyse heeft uitgewezen dat de uitval hoogstwaarschijnlijk geen effect op de interne validiteit heeft gehad.

Beide groepen gebruiken ongeveer evenveel onderzoeksmedicatie: het verschil in de mediane consumptie was niet significant. De applicatie volgens het onderzoeksprotocol (viermaal daags) komt overeen met 0,98 g/dag in de fusidinezuurgroep en 0,92 g/dag in de placebogroep. Aangezien de mediane consumptie in beide groepen hoger was, is het onwaarschijnlijk dat het gevonden verschil van invloed was op de uitkomst.

Vergelijking met bestaande literatuur

Hoewel onze trial onvoldoende power heeft om het met zekerheid te kunnen stellen, lijken onze bevindingen die van een

Tien proefpersonen in de fusidinezuurgroep (13,7%) en 3 in de placebogroep (3,3%) meldden bijwerkingen. Het absoluut risicoverschil was 10,4% (95%-BI 1,6-19,1), het *number needed to harm* 9,7 (95%-BI 5,2-60,6). De meest voorkomende bijwerking was een

Tabel 6 Bacteriële eradicaatie na één week in de groep met positieve kweek (n = 50)

	Fusidinezuur		Placebo	
	n	%	n	%
Kweekpositief	21		29	
Succesvolle eradicaatie	16	76	12	41
Niet geëradiceerd	5	24	17	59

Van de 163 analyseerbare patiënten hadden er bij aanvang 50 een positieve kweek.

onlangs gepubliceerde Cochrane-review tegen te spreken.¹⁹ Deze Cochrane-review (3 RCT's) toonde aan dat lokale antibiotica bij bacteriële conjunctivitis in een klinisch-specialistische setting, vergeleken met placebo, na 3 tot 5 dagen een significant beter genezingspercentage opleveren (relatief risico 1,31; 95%-BI 1,11-1,55). Het verschil in de uitkomsten is mogelijk een gevolg van het feit dat de setting van ons onderzoek de huisartsenpraktijk was, waar de prevalentie van positieve kweeken waarschijnlijk lager is. De Cochrane-review liet zien dat lokale antibiotica op de korte termijn (3 tot 5 dagen) significant beter werken dan placebo.¹⁹ Wij vonden na 7 dagen behandelen geen significant verschil meer tussen de interventie- en de controlegroep; het lijkt derhalve niet waarschijnlijk dat er na die termijn nog een fusidinezuureffect aanwezig is. We verwachten dan ook niet dat een langere follow-up dan 7 dagen zal leiden tot betere resultaten voor fusidinezuur ten opzichte van placebo.

Het is opmerkelijk dat 66% van de door ons gekweekte bacteriën resistent was tegen fusidinezuur. In meerdere onderzoeken is aangetoond dat fusidinezuur ter behandeling van klinisch verdachte bacteriële conjunctivitis even effectief is als andere lokale antibiotica, zelfs al is de resistentie tegen fusidinezuur hoger.¹¹⁻¹⁷ Volgens de Nederlandse richtlijn betekent een MIC van 1 mg/l of hoger dat de kweek resistent is tegen fusidinezuur.²¹ Deze grenswaarde is echter bepaald in serum en niet in traanvocht. Blijkens een onderzoek naar de farmacokinetiek bij gezonde proefpersonen is de gemiddelde concentratie van fusidinezuur ongeveer 1% in het traanvocht 6 en 12 uur na aanbrengen respectievelijk 10 en 6 mg/l.¹⁰ Deze hoge concentraties doen vermoeden dat de gestandaardiseerde gevoeligheidsbepaling uit de richtlijn geen juist beeld geeft van de klinische effectiviteit in traanvocht. Dit kan verklaren waarom de bacteriële eradicaatiegraad in de fusidinezuurgroep veel hoger was dan in de placebogroep.

Implicaties voor toekomstig onderzoek en de klinische praktijk

De principes van de microbiologie wettigen het vermoeden dat fusidine bij kweekpositieve patiënten een sterker effect zal hebben dan bij kweeknegatieve patiënten. De steekproef in onze trial was weliswaar onvoldoende groot om de betreffende interactie-term voldoende power te geven op het 5%-niveau, maar indien toekomstig onderzoek inderdaad een veel sterker effect van antibiotische behandeling in kweekpositieve patiënten laat zien, kan men wellicht een eenvoudig diagnostisch hulpmiddel ontwikkelen om een bacteriële verwekker aan te tonen. Een bacteriekweek, en de diagnostische vertraging die dat met zich meebrengt, zou dan overbodig zijn. Recent zijn diagnostische indicatoren beschikbaar

gekomen voor het gebruik van zo'n hulpmiddel.²³

Tot slot: na zeven dagen behandelen was het genezingspercentage in de fusidinezuurgroep en de placebogroep gelijk. Hoewel de trial te weinig power had om dit met volkomen zekerheid te kunnen zeggen, ondersteunen onze bevindingen de voorkeur van huisartsen voor fusidinezuur niet.

Dankbetuiging

Wij willen de huisartsen en patiënten in Heerhugowaard, Alkmaar, Amsterdam Zuid-Oost en Nederhorst den Berg bedanken voor hun deelname. Speciale dank gaat uit naar alle medewerkers van Apotheek van Zanten te Heerhugowaard en de medewerkers van het Streeklaboratorium te Alkmaar.

Literatuur

- Blom GH, Cleveringa JP, Louisse AC. NHG Standaard Het Rode Oog. Huisarts Wet 1996;39:225-38.
- Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose: Episo-degegevens uit de huisartsenpraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
- Van der Werf GTh, Smit RJA, Stewart RE, Meyboom-de Jong B. Spiegel op de huisarts: over registratie van ziekte, medicatie en verwijzing in de geautomatiseerde huisartsenpraktijk. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1998.
- Dart JK. Eye disease at a community health centre. BMJ (Clin Res Ed) 1986; 293:1477-80.
- Sheldrick JH, Wilson AD, Vernon SA, Sheldrick CM. Management of ophthalmic disease in general practice. Br J Gen Pract 1993;43:459-62.
- McDonnell PJ. How do general practitioners manage eye disease in the community? Br J Ophthalmol 1988;72:733-6.
- Everitt H, Little P. How do GPs diagnose and manage acute infective conjunctivitis? A GP survey. Fam Pract 2002;19:658-60.
- Genees- en hulpmiddelen Informatie Project. Annual report prescription data. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2001.
- Prescription cost analysis: England 1998. London: Department of Health.
- Thorn P, Johansen S. Pharmacokinetic investigation of fusidic acid 1% viscous eye drops in healthy volunteers. Eur J Ophthalmol 1997;7:9-12.
- Jackson WB, Low DE, Dattani D, Whitsitt PF, Leeder RG, MacDougall R. Treatment of acute bacterial conjunctivitis: 1% fusidic acid viscous drops vs. 0.3% tobramycin drops. Can J Ophthalmol 2002;37:228-37.
- Malminiemi K, Kari O, Latvala ML, Voutilainen R, Miettinen A, Jauch A. Topical lomefloxacin twice daily compared with fusidic acid in acute bacterial conjunctivitis. Acta Ophthalmol Scand 1996;74:280-4.
- Horven I. Acute conjunctivitis: A comparison of fusidic acid viscous eye drops and chloramphenicol. Acta ophthalmol 1993;71:165-8.
- Adenis JP, Arrata M, Gastaud P, Limon S, Massin M. [A multicenter randomized study of fusidic acid ophthalmic gel and rifamycin eye-drops in acute conjunctivitis]. J Fr Ophtalmol 1989;12:317-22.
- Dirdal M. Fusidic acid in acute conjunctivitis. Open, randomized comparison of fusidic acid, chloramphenicol and framycetin eye drops. Acta Ophthalmol (Copenh) 1987;65:129-33.
- Hvidberg J. Fusidic acid in acute conjunctivitis. Single-blind, randomized comparison of fusidic acid and chloramphenicol viscous eye drops. Acta ophthalmol 1987;65:43-7.
- Van Bijsterveld OP, El Batawi Y, Sobhi FS, Nassar MW. Fusidic acid in infections of the external eye. Infection 1987;15:16-9.
- Rietveld RP, Van Weert HC, Ter Riet G, Bindels PJ. Diagnostic impact of signs and symptoms in acute infectious conjunctivitis: systematic literature search. BMJ 2003;327:789.
- Sheikh A, Hurwitz B. Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: a systematic review. Br J Gen Pract 2001;51:473-7.
- Hall GS, Pezzlo M. Ocular cultures. In: Isenberg HD, editor. Clinical microbiology procedures handbook. Washington (DC): American Society for Microbiology, 1995.
- Mouton RP, Van Klingeren B. Standaardisatie van gevoeligheidsbepa-

lingen. Verslag Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1981.

22 Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. JAMA 1998;280:1690-1.

23 Rietveld RP, Ter Riet G, Bindels PJ, Sloos JH, Van Weert HC. Predicting a bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. BMJ 2004;329:206-10.

Beschouwing

Zet evidence-based medicine de deur open voor polyfarmacie?

Mieke van Driel, Thierry Christiaens, Jan De Maeseneer

Inleiding

Frans is 63 en voelt zich prima, hij heeft wel hypertensie en sinds enkele jaren ook diabetes. Met evidence-based richtlijnen in de hand zet u het optimale beleid uit voor deze patiënt. Hij krijgt acetylsalicylzuur, een diureticum, een ACE-inhibitor, een statine, metformine en een sulfonylureumderivaat.^{1,2} Dit is de beste garantie die we kunnen geven om zijn cardiovasculaire risico binnen aanvaardbare grenzen te houden. Alles bij elkaar toch wel een behoorlijk aantal pillen voor iemand die gewoon een risico op hartziekte heeft en zich verder kerngezond voelt? Het lijkt zelfs of evidence-based practice leidt tot polyfarmacie. Slikken we nu meer dan toen patiëntenzorg nog vooral berustte op consensus en expert opinion, en wordt de patiënt er echt beter van? Volgens het College voor Zorgverzekeringen is het aantal voorschriften voor statines in 2006 met ongeveer 30% gestegen ten opzichte van het jaar daarvoor. Ook acetylsalicylzuur, antihypertensiva en metformine staan in de top tien van meest gestegen geneesmiddelen.³ Hetzelfde beeld tonen de statistieken van het Belgische Rijksinstituut voor ziekte en invaliditeitsverzekering (RIZIV).⁴ Wat is hier aan de hand?

RCT als verkoopargument

'Evidence-based medicine' is gegroeid uit de klinische epidemiologie en bouwt voort op de methodologie van deze discipline. De randomised controlled trial (RCT) kreeg hierbij een ereplaats als gouden standaard van het klinisch experimenteel onderzoek.^{5,6}

Auteursgegevens

Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent, De Pintelaan 185, UZ-1K3, B-9000, België: dr. M. van Driel, onderzoeker; prof.dr. T. Christiaens, docent huisartsgeneeskunde; prof.dr. J. De Maeseneer, hoofd vakgroep.

Correspondentie: mieke.vandriel@ugent.be

Belangenverstrengeling: niets aangegeven.

En hoewel velen nogal sceptisch waren toen de term in 1992 werd gelanceerd,⁷ is 'evidence-based' tegenwoordig wijd verbreid. Ondertussen is het aantal RCT's exponentieel toegenomen. Zij vormen een basis voor de groeiende pool van evidence-based richtlijnen. We hebben alle reden om tevreden te zijn... of toch niet helemaal?

RCT's zijn bij uitstek geschikt om klinische vragen over therapeutische interventies te beantwoorden. Geen enkel geneesmiddel kan nog worden geregistreerd zonder resultaten van RCT's voor te leggen. Producenten van geneesmiddelen zijn inmiddels de belangrijkste leverancier geworden van deze 'evidence' waarop onze richtlijnen berusten. De farmaceutische industrie heeft de sterke, maar ook de zwakke kanten van dit proces goed begrepen. De RCT is nu hét instrument geworden om nieuwe geneesmiddelen te registreren, maar ook te promoten. Wellicht verklaart dat waarom bijvoorbeeld, onze kennis over de niet-medicamenteuze aanpak van depressie achter blijft op de overvloed aan 'onderbouwing' voor het effect van antidepressiva? Dat de 'evidence' die ons bereikt zorgvuldig geselecteerd en gepresenteerd is, toonde een analyse van onderzoeken over antidepressiva gerapporteerd door onderzoekers betrokken bij de registratie van geneesmiddelen in Zweden. Verschillende positieve onderzoeken in het registratiedossier van een bepaalde SSRI waren twee keer gepubliceerd. Daarentegen waren een vijftal negatieve onderzoeken helemaal niet gepubliceerd. De auteurs spreken van 'evidence b(i)ased medicine'.⁸ Anderzijds is er voor vele vragen in de dagelijkse praktijk, zoals vergelijkingen met gangbare behandelingen, vragen over diagnostiek, prognose, etiologie, et cetera, gewoon geen 'evidence-based' antwoord.⁹ Waarom wordt gabapentine bij neuropathie bijvoorbeeld alleen vergeleken met placebo en niet met de gangbare behandeling – tricyclische antidepressiva? Waarom is er nog geen enkel onderzoek dat sartanen vergelijkt met thiazides bij hypertensie? Daarnaast stellen we vast dat de patiënten die in onderzoeken worden opgenomen jonger en gezonder zijn dan onze patiënten met multimorbiditeit.