Conceptrichtlijn infectieuze keratitis

INITIATIEF
Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)

IN SAMENWERKING MET
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)
Hoornvlies patiënten vereniging (HPV)

IN AFSTEMMING MET
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
Optometristen Vereniging Nederland (OVN)

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

RICHTLIJN

© 2024

Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht
Tel. 085-401 94 88
Email: kwaliteit@oogheelkunde.org
Website: https://www.oogheelkunde.org

Alle rechten voorbehouden.
De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoud

Samenstelling van de werkgroep 4

Startpagina 5

Verantwoording 6

Module 1. Symptomen, klachten en doorverwijzing bij verdenking infectieuze keratitis 24

Module 2. Manier kweekafname bacteriële keratitis 31

Module 3. Behandeling verdenking bacteriële keratitis (onbekende verwekker) 55

Module 4. Behandeling schimmel keratitis 80

Module 5. Behandeling van *Acanthamoeba* keratitis 109

Module 6. Corticosteroïden bij *Acanthamoeba* keratitis 120

Module 7. Corticosteroïden bij bacteriële keratitis 135

Module 8. Diagnostiek bij herpessimplexvirus type 1 keratitis 159

- Module 8.1. Classificatie herpetische keratitis 160
- Module 8.2 Aandachtspunten anamnese en oogheelkundig onderzoek bij een herpetische keratitis 162
- Module 8.3 Aanvullende diagnostiek bij verdenking van een HSV-1 keratitis 164

Module 9. Therapie bij herpessimplexvirus type 1 keratitis 166

- Module 9.1 Therapie bij de verschillende vormen van HSV-1 keratitis 167
- Module 9.2 Keuze antivirale systemische therapie 171
- Module 9.3 Keuze anti-inflammatoire (corticosteroïden) therapie bij HSV-1 keratitis 189
- Module 9.4 Therapie falen 202
  - Module 9.4.1 Differentiaal diagnose bij therapiefalen 203
  - Module 9.4.2 Behandeling aciclovir-therapieresistente HSV-1 keratitis (foscarnet) 206
- Module 9.5 Intra-oculaire chirurgie in de context van patiënten met HSV-1 keratitis in de voorgeschiedenis 225
- Module 9.6 Verschil in beloop en therapie tussen HSV-1 en VZV 227
- Module 9.7 Verwijzing naar de derde lijn 230

Module 10. Randvoorwaarden (Organisatie van zorg en patiëntondersteuning) 232

Bijlage I Kennislacunes 236

Bijlage II Implementatieplan 238

Bijlage III Verslag invitational conference 242

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Mevr. Dr. C.A. (Cathrien) Eggink, Oogarts, Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG), voorzitter werkgroep
- Mevr. dr. M.C. (Marjolijn) Bartels, Oogarts, Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
- Dhr. drs. J. (Jeroen) van Rooij, Oogarts, Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
- Mevr. dr. L. (Lies) Remeijer, Oogarts, Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
- Mevr. dr. N. (Nienke) Visser, Oogarts, Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
- Dhr. dr. E. (Erik) Schaftenaar, Arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Mevr. drs. C. (Claudy) Oliveira dos Santos, Arts-microbioloog, tot 11 april 2023, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Dhr. prof. dr. P.E. (Paul) Verweij, Arts-microbioloog, vanaf 11 april 2023, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Dhr. dr. W. (Wouter) Bult, Ziekenhuisapotheker, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)
- Dhr. M. (Michel) Versteeg MCM, Patiëntenvertegenwoordiger, Hoornvlies patiënten vereniging (HPV)

Klankbord

- Mevr. drs. C.M. (Chantal) van Luijk, Oogarts, Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
- Mevr. I. (Inger) Larsen, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Mevr. dr. N. (Nienke) Miltenburg-Soeters, optometrist, Optometristen Vereniging Nederland (OVN)

Met ondersteuning van

- Mw. MSc. D.G. (Dian) Ossendrijver, junior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- Mw. dr. A.C.J. (Astrid) Balemans, senior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Startpagina

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met een infectieuze keratitis en de onderwerpen die belanghebbenden het belangrijkst vonden om in de richtlijn besproken te hebben. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Symptomen, klachten en doorverwijzing bij verdenking op infectieuze keratitis
- Diagnostiek bij verdenking op infectieuze keratitis
- Behandeling wanneer de verwekker nog niet bekend is
- Behandeling van een bacteriële keratitis
- Behandeling van een schimmel keratitis
- Behandeling van een *Acanthamoeba* keratitis
- Behandeling van een herpes keratitis
- Patiëntondersteuning bij een infectieuze keratitis

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de in de tweedelijns (en derdelijns) zorg voor patiënten met een (verdenking op) infectieuze keratitis.

Voor patiënten

Infectieuze keratitis is een ontsteking aan het hoornvlies van het oog. Het is een aandoening die met enige regelmaat voorkomt. Wanneer deze niet snel en adequaat wordt behandeld, kan er ernstige schade aan het oog optreden. De ontsteking kan veroorzaakt worden door een bacterie, een virus, *Acanthamoeba* of door een schimmel. Het is belangrijk dat zo snel mogelijk duidelijk wordt wat de ontsteking veroorzaakt zodat de juiste behandeling kan worden gestart. Infectieuze keratitis komt vaker voor wanneer er contactlenzen worden gedragen, daarom zal de huisarts een patiënt eerder doorverwijzen naar een oogarts als een patiënt ook contactlenzen draagt. In deze richtlijn wordt beschreven welke diagnostiek moet worden verricht bij patiënten met een verdenking op een infectieuze keratitis en welke behandeling het meest geschikt is.
Meer informatie over een infectieuze keratitis is te vinden op: Thuisarts (thuisarts informatie is in ontwikkeling) en op de www.hoornvlieswijzer.nl.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de oogartsen, artsen-microbioloog, ziekenhuisapothekers, huisartsen en optometristen. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van een vertegenwoordiger van de Hoornvlies Patienten Vereniging (HPV) in het kader van shared decision making.

Verantwoording

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum:	volgt
Eerstvolgende beoordeling actualiteit	volgt
Geautoriseerd door:	volgt
Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie:	N.v.t.
Regiehouder(s):	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)

Algemene gegevens

De ontwikkeling van deze richtlijnmodules werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in nov 2021 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor infectieuze keratitis.

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.
Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Mevr. Dr. C.A. (Cathrien) Eggink	Oogarts in Radboudumc	Geen	Persoonlijke financiële belangen Geen. Persoonlijke relaties Geen. Extern gefinancierd onderzoek Geen. Intellectuele belangen en reputatie Geen. Overige belangen Geen.	Geen.
Mevr. dr. M.C. (Marjolijn) Bartels	Oogarts Deventer Ziekenhuis	Refractie chirurg (Iris Eye Clinics) detachering via Deventer Ziekenhuis. lid Concilium (vacatiegelden) lid Richtlijncommissie: onbezoldigd voorzitter Cornea werkgroep: onbezoldigd Lid commissie kwaliteit: onbezoldigd Lid redactieraad de Oogarts: onbezoldigd	Persoonlijke financiële belangen Geen. Persoonlijke relaties Geen. Extern gefinancierd onderzoek ZonMW gefinancierd onderzoek: 1. BICAT studie afgerond. 2. Net opgestart EPICAT studie. 3. DSAEK versus DMEK studie afgerond Intellectuele belangen en reputatie Geen. Overige belangen	Geen, onderzoeken gaan niet over keratitis.

			Geen.	
Dhr. drs. J. (Jeroen) Rooij	Oogarts	Geen.	<u>Persoonlijke financiële belangen</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek</u> Gefinancierd, belangenloos en zonder restricties, door Stichtingen Stichting Blindenbelangen Rotterdam Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Oozgiekenhuis (SWOO; Rotterdam) Stichting Ophthalmic Researsch Rotterdam Hoornvliesstichting Nederland tbv promotietraject 'Epidemiology and Improved diagnosis of *Acanthamoeba* keratitis'. <u>Intellectuele belangen en reputatie</u> Publicaties mbt *Acanthamoeba* zouden mogelijk positief beïnvloed worden <u>Overige belangen</u> Geen.	Geen.

Mevr. dr. L. (Lies) Remeijer	Oogarts met aandachtsgebied HSV keratitis	Geen.	<u>Persoonlijke financiële belangen</u> Geen. <u>Persoonlijke relaties</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek</u> Clinical implications of asymptomatic corneal shedding of herpesviruses start 2019 (restricted grant, financiering door Stichting Ooglijders) <u>Intellectuele belangen en reputatie</u> Geen. <u>Overige belangen</u> Geen.	Geen

Mevr. dr. N. (Nienke) Visser	Oogarts (MUMC)	- Lid cornea werkgroep European Society of Cataract and Refractive Surgeons (onbetaald)	Persoonlijke financiële belangen Geen. Persoonlijke relaties Geen. Extern gefinancierd onderzoek European Society of Cataract and Refractive Surgeons: EPICAT study: Effectiveness of Periocular drug Injection in CATaract surgery (gefinancierd door ESCRS, het gaat hierbij om een restricted grant, de ESCRS heeft op voorhand akkoord gegeven voor de specifieke opzet, uitvoering, en terugkoppeling van de EPICAT studie) Intellectuele belangen en reputatie Geen. Overige belangen Geen.	Geen, onderzoeken gaan niet over keratitis.
Dhr. dr. E. (Erik) Schaftenaar	Arts-microbioloog, vrijgevestigd medisch specialist	Geen.	Persoonlijke financiële belangen Geen. Persoonlijke relaties Geen. Extern gefinancierd onderzoek Geen. Intellectuele belangen en reputatie Geen.	Geen.

			Overige belangen Geen.	
Mevr. drs. C. (Claudy) Oliveira dos Santos (tot 11 april 2023)	Arts-microbioloog	Promovendus Radboudumc - Medische mycologie (onbetaald) SKML - voorzitter sectie bacteriologie, mycobacteriologie en mycologie (betaald, niet persoonlijk maar lab).	Persoonlijke financiële belangen Geen. Persoonlijke relaties Geen. Extern gefinancierd onderzoek Geen. Intellectuele belangen en reputatie Geen. Overige belangen Geen.	Geen.

Dhr. prof. dr. P.E. (Paul) Verweij	Arts-microbioloog Radboudumc 1 dag per week gedetacheerd aan RIVM - afdeling IDS (Infectiediagnostiek en surveillance)	SWAB - adhoc voorzitter richtlijn commissie CAPA en IAPA CLSI - voting member Nederlandse Vereniging voor Medische Mycologie (NvMy - voorzitter) ad hoc lid commissie Signalering Gezondheid & Milieu Gezondheidsraad ad hoc lid expert panel ECDC Adviesraad voor producenten van geneesmiddelen (Mundipharma, Gilead Sciences, F2G)	<u>Persoonlijke financiële belangen</u> Geen persoonlijke financiële belangen. Eventuele vergoedingen en honoraria komen ten goede van de werkgever. <u>Persoonlijke relaties</u> Geen. <u>Extern gefinancierd onderzoek</u> JPIAMR, surveillance van resistentie bij schimmels, Projectleider ja ZonMw, Risicoprofielen voor CAPA bij COVID-19, Projectleider ja Welcome Trust, Epidemiologie van resistentie bij Aspergillus fumigatus, Projectleidersrol Epidemiologie van resistentie bij Aspergillus Ministerie van I&W, Risico van resistentie ontwikkeling bij A. fumigatus bij groenafval, Projectleidersrol Nee F2G, Risico of kruisresistentie bij ipflufenoquin en olorofim, Projectleidersrol Nee <u>Intellectuele belangen en reputatie</u> Geen. <u>Overige belangen</u> Geen.	Producten van Mundipharma, Gilead Sciences en F2G komen in de RL niet aan bod. Is geen trekker van een van de modules.

Dhr. dr. W. (Wouter) Bult	Ziekenhuisapotheker	Geen.	<u>Persoonlijke financiële belangen</u> Niet van toepassing. <u>Persoonlijke relaties</u> Niet van toepassing. <u>Extern gefinancierd onderzoek</u> Niet van toepassing. <u>Intellectuele belangen en reputatie</u> Niet van toepassing. <u>Overige belangen</u> Niet van toepassing.	Geen.

Dhr. M. (Michel) Versteeg	Verengingsmanager van de Hoornvlies Patiënten Vereniging. Honorering is op basis van 'kostenneutraal'.		<u>Persoonlijke financiële belangen</u> Niet van toepassing. <u>Persoonlijke relaties</u> Niet van toepassing. <u>Extern gefinancierd onderzoek</u> Niet van toepassing. <u>Intellectuele belangen en reputatie</u> Niet van toepassing. <u>Overige belangen</u> Patiëntenperspectief	Geen.

Mevr. drs. C.M. (Chantal) van Luijk - Klankbord	Oogarts, corneaspecialist, UMC Utrecht	deelname adviesraad eczeem medicatie onderwijs	<u>Persoonlijke financiële belangen</u> 2019: deelname adviesraad eczeemmedicatie waarvoor financiële vergoeding, Sanofi/Regeneron 2021: spreker voor nascholing waarvoor financiële vergoeding Santen Europe alle bovengenoemde hebben betrekking op eczeem en eczeem-gerelateerde oogproblemen. geen aandelen, geen opties, geen patenten of producten. <u>Persoonlijke relaties</u> Niet van toepassing. <u>Extern gefinancierd onderzoek</u> 2022: retrospectief wetenschappelijk onderzoek waarvoor sponsoring door Santen Europe. <u>Intellectuele belangen en reputatie</u> niet van toepassing. enigszins bijzondere expertise omtrent oogheelkundige eczeemzorg, welke niet direct gelinkt is aan infectieuze keratitis <u>Overige belangen</u> Patiëntenperspectief	Geen.

Mevr. I. (Inger) Larsen – klankbord	Huisarts	NHG richtlijn rood oog en oogtrauma	<u>Persoonlijke financiële belangen</u> Niet van toepassing. <u>Persoonlijke relaties</u> Niet van toepassing. <u>Extern gefinancierd onderzoek</u> Niet van toepassing. <u>Intellectuele belangen en reputatie</u> Niet van toepassing. <u>Overige belangen</u> Niet van toepassing.	Geen.

Mevr. dr. N. (Nienke) Miltenburg-Soeters - klankbord	Optometrist bij Visser Contactlenzen, 0.2 fte Mede Coördinator Visser Academy (kwaliteit), 0.4 fte Deze werkzaamheden zijn betaald	Column en redactiewerk voor ContactlensInside.nl, betaald	<u>Persoonlijke financiële belangen</u> Niet van toepassing. <u>Persoonlijke relaties</u> Niet van toepassing. <u>Extern gefinancierd onderzoek</u> Niet van toepassing. <u>Intellectuele belangen en reputatie</u> Niet van toepassing. <u>Overige belangen</u> Niet van toepassing.	Geen.

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het uitnodigen van de Patiëntenfederatie Nederland en de Hoornvlies Patienten Vereniging voor de invitational conference en door een patiëntenvertegenwoordiger van de Hoornvlies Patienten Vereniging in de werkgroep. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptmodules zijn tevens voor commentaar voorgelegd aan de Patiëntenfederatie Nederland en de Hoornvlies Patienten Vereniging en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Wkkgz & Kwalitatieve raming van mogelijke substantiële financiële gevolgen

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz bij de richtlijn is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling zijn richtlijnmodules op verschillende domeinen getoetst (zie het stroomschema op de Richtlijnendatabase).

Uit de kwalitatieve raming blijkt dat er waarschijnlijk geen substantiële financiële gevolgen zijn, zie onderstaande tabel.

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module 1. Symptomen, klachten en doorverwijzing bij verdenking infectieuze keratitis	Uitkomst 1: Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 2. Manier kweekafname bacteriële keratitis	Uitkomst 1: Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 3. Behandeling verdenking bacteriële keratitis	Uitkomst 1: Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 4. Behandeling schimmel keratitis	Uitkomst 1: Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 5. Behandeling van *Acanthamoeba* keratitis	Uitkomst 1: Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 6. Steroïden bij *Acanthamoeba* keratitis	Uitkomst 1: Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen

		substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 7. Steroïden bij bacteriële keratitis	Uitkomst 1: Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 8. Diagnostiek bij herpes simplex virus type 1 keratitis	Uitkomst 1: Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 9. Therapie bij HSV-1 keratitis	Uitkomst 1: Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.
Module 10. Randvoorwaarden (Organisatie van zorg en patiëntondersteuning)	Uitkomst 1: Geen financiële gevolgen	Uit de toetsing volgt dat de aanbeveling(en) niet breed toepasbaar zijn (<5000 patiënten) en zal daarom naar verwachting geen substantiële financiële gevolgen hebben voor de collectieve uitgaven.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten met een (verdenking op) infectieuze keratitis. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door middel van een invitational conference. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

Op basis van de uitkomsten van de invitational conference zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie www.gradeworkinggroup.org. De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).
GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	– er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	– er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	– er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	– er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; – de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de

interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	Sterke aanbeveling	*Zwakke (conditionele) aanbeveling*
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van

		veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. BMJ Open. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.

Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.

Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.

Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. J Clin Epidemiol. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.

Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwalitieit. http://richtlijnendatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html

Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. J Clin Epidemiol. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Module 1. Symptomen, klachten en doorverwijzing bij verdenking infectieuze keratitis

Overkoepelende inleiding

Een keratitis is een ontsteking van de cornea die gepaard gaat met vorming van een infiltraat en zwelling van het corneaweefsel. Pijn, roodheid en lichtgevoeligheid zijn hierbij karakteristiek. Onbehandeld kan een keratitis leiden tot littekenvorming, vaatingroei in de cornea, of zelfs weefselverlies met perforatie tot gevolg. Er bestaat een bedreiging voor behoud van visus.

Een keratitis kan een infectieuze oorzaak hebben maar ook immuun-gemedieerd zijn. De oorzaken van een infectieuze keratitis zijn divers: bacteriën, virussen, *Acanthamoeba* of schimmels kunnen verwekkers zijn. Het beloop is mede afhankelijk van de verwekker. Snelle en adequate instelling van een behandeling zullen de schade beperken, derhalve is adequate diagnostiek in een vroeg stadium noodzakelijk.

De richtlijn beoogt de behandeling van een infectieuze keratitis te optimaliseren door adviezen te geven over een gerichte uitvoering van diagnostiek (afnemen materiaal voor kweek of polymerasekettingreactie (PCR)) en het snel en gericht instellen van een behandeling.

In de dagelijkse praktijk zal de patiënt met klachten van een infectieuze keratitis zich richten tot de huisarts of optometrist /contactlensspecialist. Tot de differentiaaldiagnose van deze klachten behoren onder andere blefaritis, conjunctivitis, uveitis, of soms een acuut glaucoom. Een snelle start van behandeling is bij een infectieuze keratitis van cruciaal belang voor een gunstige uitkomst.

Deze module beoogt een handvat te geven welke patiënt met verdenking infectieuze keratitis bij welke primaire presentatie en binnen welke termijn door de oogarts gezien dient te worden. De valkuilen hierbij en het verwijsbeleid worden besproken. Deze module raakt aan de NHG-standaarden het rode oog en visusklachten.

Deze module bevat de volgende onderdelen:

- **Symptomen en klachten bij verdenking keratitis**
    - Risicofactoren, anamnese en onderzoek
    - Aandachtspunten en valkuilen voor huisarts, optometrist/contactlensspecialist/oogarts
    - Wanneer kan een huisarts een keratitis behandelen?
        - Indicaties, behandeling en verwijzing/overlegindicatie
    - Wanneer moet een optometrist/contactlens specialist verwijzen en naar wie?

- **Doorverwijzing bij verdenking: verwijstermijnen**

Uitgangsvraag

Wanneer moet gedacht worden aan een infectieuze keratitis? En binnen welke termijn dient een oogarts een patiënt met verdenking op infectieuze keratitis te zien?

Inleiding

Typische klachten bij een infectieuze keratitis zijn een rood oog, pijn, lichtgevoeligheid, tranen, al dan niet met purulente afscheiding en eventueel visusverlies.
Een infectieuze keratitis kan optreden na een trauma (invasie van verwekker door epitheel defect), bij contactlens gebruik, bij ocular surface disease (bijvoorbeeld bij atopie) met slechte kwaliteit van het beschermend epitheel, maar kan ook endogeen ontstaan, zoals bij herpetische keratitiden.
In de praktijk nemen patiënten doorgaans contact op met de huisarts (NHG-standaard het rode oog en visusklachten). Doordat het beloop van een infectieuze keratitis grillig is en een spoedige adequate behandeling gericht op de verwekker de genezingskans vergroot en restschade minimaliseert is snelle herkenning en doorverwijzing naar een oogarts essentieel.

Samenvatting literatuur

Voor bovenstaande vragen is gezien de aard geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschreven overwegingen. De aanbevelingen zijn, gezien de aard van de uitgangsvraag, uitsluitend gebaseerd op (de beschreven) overwegingen. Deze overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door kennis uit de leerboeken en niet systematisch literatuuronderzoek.

Overwegingen

Klachten en symptomen bij verdenking keratitis

Huisartsen behandelen oogklachten volgens de NHG-standaarden het rode oog en visusklachten. In principe dient iedere keratitis behandeld te worden door een oogarts: deze kan met behulp van microbiologische diagnostiek een verwekker aantonen en daardoor gericht therapie voorschrijven (zie ook *stroomschema 'verdenking infectieuze keratitis'* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].
Daarom is het van belang dat een infectieuze keratitis snel wordt herkend en wordt doorverwezen. Ook bij twijfel en wanneer er intercollegiaal overleg plaatsvindt, zal de oogarts de noodzaak van de doorverwijzing en de kweek moeten benadrukken.
Voorts kan de oogarts een infectieuze keratitis mogelijk onderscheiden van een immuun gerelateerde keratitis en daarop gericht handelen.

Risicofactoren voor het ontwikkelen van een infectieuze keratitis zijn:

- Contactlenzen dragen
    - Denk aan zeer agressieve bacteriële infectie door *Pseudomonas aeruginosa* of bij therapieresistente keratitis aan *Acanthamoeba* (veel pijn) of schimmels.
- Trauma met epitheeldefect als gevolg
    - Denk bij trauma op basis van organisch materiaal ook aan langzamer groeiende schimmel of *Acanthamoeba* keratitis.
- Immuungecompromiteerde patiënten
    - Lokaal corticosteroïden gebruik
        - Grotere kans op herpessimplexvirus type 1 (HSV-1) opvlamming, secundaire bacteriële infectie, schimmels.
    - Systemische immuunsuppressie
- Patiënten met blefaritis: denk aan stafylokokken keratitis.

- Patiënten met allergie, eczeem.
- Patiënten die recent een oogoperatie ondergingen.

Aan een infectieuze keratitis moet gedacht worden wanneer er sprake is van een rood oog, pijn en lichtgevoeligheid, al dan niet met tranen en purulente afscheiding. Bij een aangedane cornea is vaak ook de visus verminderd. Bij verwijzing of intercollegiaal overleg zullen de volgende onderwerpen over anamnese en onderzoek ter sprake komen:

Anamnese

Anamnestisch is het belangrijk om het volgende na te gaan:

- Hoe lang bestaan de klachten?
- Is er sprake van een trauma?
- Is de patiënt drager van contactlenzen?
- Is er contact met andere personen met keratitis (c.q. kerato-conjunctivitis) geweest?
- Is er een eerdere infectie met herpes van de cornea bekend?
- Is er sprake van allergieën? Is er sprake van eczeem/atopie?
- Wat is de immuunstatus?
- Is er sprake van een auto-immuunaandoening (met zeer droge ogen)?
- Kan er sprake zijn van een seksueel overdraagbare aandoening (SOA)?

Onderzoek

Indien er sprake is van een keratitis is de cornea aangedaan: er kan een epitheeldefect zijn, een troebeling van de cornea, een gelokaliseerd infiltraat, en zwelling door oedeem. Aanwezigheid van een hypopyon in de voorste oogkamer betekent zeer ernstige inflammatie. Bij een epitheliale keratitis is er meer conjunctivale roodheid, bij een stromale of dieper gelegen keratitis is de roodheid vaker diep en perilimbaal gelegen (sclerale roodheid).

Aandachtspunten en valkuilen voor de huisarts, optometrist/contactlens specialist/oogarts:

- Een patiënt die contactlenzen draagt heeft een vergroot risico op een infectieuze keratitis.
- Een contactlensdrager met een infiltraat heeft grote kans dat er sprake is van een bacteriële verwekker die zeer snel kan ontsporen (*Pseudomonas aeruginosa*).
- In het geval van een dendriet bij een contactlensdrager moet eerst *Acanthamoeba* keratitis worden uitgesloten alvorens een diagnose HSV-1 keratitis kan worden overwogen, de oogarts moet diagnostiek uitvoeren.
- Een herpetische keratitis presenteert zich zeer wisselend: een patiënt bekend met een eerdere herpetische keratitis moet de oogarts bezoeken bij een opvlamming.
- Een patiënt die lokaal of systemisch corticosteroïden gebruikt, heeft een verhoogd risico op een infectieuze keratitis (overleg met oogarts of stuur door naar de oogarts).
- Een patiënt bij wie de pijn of ontsteking terugkeert na staken van de antibiotische therapie moet verdacht worden van een *Acanthamoeba* of schimmel keratitis en moet verwezen worden naar de oogarts.
- Steroïden dienen niet voorgeschreven te worden zolang er geen duidelijke oorzakelijke diagnose is gesteld (ook niet in combinatie met antibiotica).

Wat zou een oogarts een huisarts adviseren bij een (verdenking op een) keratitis?

Overweging

De werkgroep heeft besloten om voor alle vormen van epitheeldefect, dus ook een dendritiform epitheel defect, een uniform beleid te voeren, opdat de huisarts primair niet hoeft te differentiëren tussen een keratitis dendritica en een lijnvormig epitheeldefect (zoals bijvoorbeeld een sluitlijn). Wanneer na 24 uur geen verbetering is opgetreden moet de oogarts nadere diagnostiek verrichten.

Tevens is de werkgroep van mening dat reeds bij een primaire uiting van een herpetische keratitis de diagnose bevestigd moet worden door een PCR.

Indicaties, behandeling en verwijzing/overleg indicatie

Bij een epitheel defect zonder zichtbaar infiltraat (risico op ontwikkeling van infectieuze keratitis) hoeft de oogarts de patiënt nog niet verwezen te krijgen.

- De primaire behandeling van een erosie, al dan niet dendritiform, is uniform met lokaal antibiotica.
- Bij een contactlensdrager wordt medicatie intensiever voorgeschreven dan indien geen contactlenzen worden gedragen in verband met grote kans op *Pseudomonas aeruginosa* als verwekker.
- Voorschrift:
    - Ofloxacine oogzalf 3-4 dd (bij contactlensdrager 6dd), 1-2 dagen tot klachten afwezig of
    - Ofloxacine oogzalf met verband eenmalig gedurende 24 uur of
    - Ofloxacine oogdruppels 6-8 dd tot klachten afwezig
- Contactlenzen en contactlens onderhoudsmateriaal hoeven niet bewaard te worden.
- Adviseer de patiënt bij toename van klachten zeer laagdrempelig, ook binnen 24 uur, contact op te nemen voor verwijzing. Sommige bacteriële infecties kunnen een fulminant beloop hebben: vroege adequate behandeling met onderzoek naar de verwekker is dan noodzakelijk (ook wanneer al antibiotica zijn gestart).

Controle dient plaats te vinden na 24 uur.

- Indien de klachten dan niet aanzienlijk beter zijn dient overleg met de oogarts plaats te vinden.
- Indien een dendritiforme erosie persisteert moet de oogarts diagnostiek op herpetische en/of *Acanthamoeba* infectie uitvoeren.

Wanneer moet een optometrist verwijzen en naar wie?

- Naar de huisarts bij een epitheel defect (acute pijn, fluoresceïne aankleuring bij heldere cornea) voor voorschrijven medicatie
    - Indien er sprake is van een contactlensdrager zou de behandeling daarop aangepast moeten worden.
- Naar de oogarts bij verdenking op een keratitis (pijn, roodheid, cornea infiltraat, al dan niet met hypopyon).
- Overleg met een oogarts dient plaats te vinden ter beoordeling van het verwijsbeleid, ook buiten kantoortijden. Lokale werkafspraken kunnen leidend zijn voor de manier waarop dit overleg plaatsvindt.

Optometristen hanteren hiervoor ook het Stroomschema Het rode oog.

Verwijstermijnen: wanneer dient een oogarts een patiënt met verdenking op een infectieuze keratitis te zien?

Behandeling van zowel een infectieuze als een immuungerelateerde keratitis moet in handen van een oogarts; de oogarts kan het klinisch beeld beoordelen, materiaal voor diagnostiek nemen en gerichte therapie voorschrijven (zie modules *manier kweekafname bacteriële keratitis*, *behandeling verdenking bacteriële keratitis (onbekende verwekker)*", alsmede bijlage 1.1 *stroomschema patiënt met verdenking infectieuze keratitis* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].. Uitzondering vormt een erosie van de cornea.

Bij een heldere cornea:
DD: keratitis, conjunctivitis, ooglidafwijkingen (entropion/ectropion/blefaritis), (epi)scleritis

- Indien een erosie waarschijnlijk is, moet de oogarts de patiënt zien als er geen duidelijke verbetering (of zelfs verslechtering) is binnen 24 uur na ingezette behandeling.

Als de cornea niet helder is (infiltraat of diffuse haze of zwelling):
DD: keratitis, acuut glaucoom, iritis, iridocyclitis

- Dient de oogarts de patiënt te zien, afhankelijk van presentatie en klachten wordt geadviseerd de patiënt op korte termijn, doch binnen 12 uur te beoordelen.

Bij aanwezigheid van hypopyon
DD: keratitis, iritis, iridocyclitis

- Dient direct naar de oogarts verwezen te worden en wordt de patiënt bij voorkeur binnen 4 uur na diagnose gezien door de oogarts.

Contactlenzen, bewaarvloeistoffen en bakjes hoeven niet bewaard te worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het is belangrijk dat de patiënt met een keratitis door de oogarts wordt gezien en behandeld: op basis van het klinisch beeld kan (na afnemen van materiaal voor diagnostiek) al een behandeling worden gestart. Snelle start van een behandeling verhoogt de kans op genezing met minder resteffecten. Een infectieuze keratitis is een potentieel visusbedreigende aandoening. Het risico op verlies van visuele functie is hoger bij latere of slechte behandeling, met grote impact op het functioneren van de patiënt en mogelijk van invloed op de beroepsuitoefening en kwaliteit van leven.

Kosten (middelenbeslag)

Een consult bij de oogarts gaat doorgaans gemoeid met hogere kosten dan wanneer behandeling binnen de eerste lijn mogelijk is. Bovendien zal dit indien van toepassing (deels) ten laste van het eigen risico van de patiënt zijn. Het is echter noodzakelijk dat een infectieuze keratitis door een oogarts wordt behandeld voor adequate diagnostiek en besluitvorming over de behandeling. Vertraging van doorverwijzing leidt mogelijk juist tot hogere directe kosten doordat behandeling bij een slechtere uitkomst intensiever is of omdat er zelfs een hoornvliestransplantatie noodzakelijk is, die voorkomen had kunnen worden bij een vroege diagnostiek en behandeling.
Maatschappelijke financiële gevolgen (indirecte kosten) van de behandeling van een keratitis zijn er door het arbeidsverzuim tijdens het behandeltraject én eventueel daarna, wanneer er verlies van visus resulteert, ook als dit aan één oog is. Na genezing kan het nodig

zijn een contactlens op medische indicatie te dragen, om restschade op te vangen. Dit is ook een jaarlijkse kostenpost voor de patiënt en de verzekering.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Voor de patiënt en de zorgverleners staat voorop dat de genezingskans zo groot mogelijk is en restschade geminimaliseerd blijft. Voor de huisarts en optometrist/contactlensspecialist zal het prettig zijn om bij twijfel een oogarts te contacteren en de patiënt zo snel mogelijk door te kunnen verwijzen wanneer er sprake is van verdenking op een infectieuze keratitis. De oogarts heeft er baat bij deze patiënt zo snel mogelijk te zien zodat er een kweek afgenomen kan worden en de behandeling zo snel mogelijk op de verwekker afgesteld kan worden. Ook kan het verloop van de keratitis beter worden beoordeeld. Een oogarts zal een betere toegang hebben tot kweken en bepaalde soorten medicatie. Een nadeel kan mogelijk zijn dat er meer patiënten door de oogarts gezien worden, ook diegenen die geen infectieuze keratitis blijken te hebben.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij een inadequate of vertraagde behandeling van een infectieuze keratitis kan er blijvend visusverlies optreden. Snelle en adequate instelling van een behandeling van een infectieuze keratitis zullen de schade beperken, derhalve is adequate diagnostiek in een vroeg stadium noodzakelijk. Voor zowel de verwijzers (de huisarts, optometrist/contactlensspecialist) zal het prettig zijn om bij twijfel een oogarts te contacteren en de patiënt zo snel mogelijk door te kunnen verwijzen wanneer er sprake is van een verdenking op een infectieuze keratitis. De oogarts heeft er baat bij deze de patiënt zo snel mogelijk te zien. Duidelijke risicofactoren en aandachtspunten bij herkenning en bespreekpunten bij intercollegiaal overleg zullen het verwijsbeleid en behandeling optimaliseren.

Een keratitis moet behandeld worden door een oogarts.

Bij een combinatie van de volgende klachten en bevindingen is er een verdenking op een infectieuze keratitis: fotofobie, pijn, roodheid, infiltraat in de cornea, al dan niet met hypopyon en moet een patiënt door een oogarts worden gezien

De oogarts verricht (microbiologische) diagnostiek en stelt therapie in.

Bij verdenking op een keratitis moet de patiënt door de oogarts gezien worden bij een cornea troebeling (infiltraat, diffuse troebeling, zwelling):

- Als ontstaan in 1-2 dagen of bij contactlensdrager: <12 uur
- Als ontstaan in voorgaande 2-5 dagen: <1 dag
- Bij hypopyon ACUUT: <4 uur

Het is niet nodig contactlensmateriaal (contactlens, doosjes, vloeistof) te bewaren.

Stuur in de volgende gevallen als oogarts bij verdenking op een keratitis de patiënt naar de derde lijn:

- Bij een toename van infiltraat of inflammatie (hypopyon) onder behandeling
- Bij ieder afwijkend of ongewenst beloop.

*zie ook de *module manier kweekafname* en de *bijlagen 1.1 stroomschema verdenking infectieuze keratitis, 1.2 gerichte diagnostiek bij keratitis aan de hand van risicofactoren, 1.3*

hoe materiaal af te nemen [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Literatuur

5 Geen

Module 2. Manier kweekafname bacteriële keratitis

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van een swab kweekafname bij de diagnostiek van bacteriële keratitis? Kan de swab kweekafname als vervanging dienen voor het cornea schraapsel?

Inleiding

Infectieuze keratitis is een belangrijke veroorzaker van slechtziendheid en blindheid. Bij een verdenking op een infectieuze keratitis is het in de startfase van de behandeling, d.w.z. voorafgaande aan het toedienen van antimicrobiële of ontstekingsremmende middelen, van groot belang dat adequate microbiologische diagnostiek wordt verricht. Indien deze diagnostiek achterwege wordt gelaten, ontstaat er niet alleen een reëel risico op een vertraging van het instellen van de juiste behandeling, maar ook op een doorverwijzing naar een (tertiair) expertisecentrum en wordt de kans op ingrijpende diagnostische- of therapeutische ingrepen, zoals een cornea biopt of debulking keratoplastiek, groter. Een vertraging van het instellen van de juiste behandeling van cornea infecties, opgelopen door inadequate diagnostiek, kan verstrekkende gevolgen hebben voor behoud van visuele functie of zelfs voor bulbus behoud.

In het geval van een keratitis is snelle identificatie van het micro-organisme en bijbehorende gevoeligheidsbepaling van groot belang voor de behandeling van deze visusbedreigende aandoening. Het is dan ook bij elke verdenking op een bacteriële keratitis van belang om voorafgaande aan de behandeling microbiologisch onderzoek middels kweek inclusief gevoeligheidsbepaling te verrichten. Daarnaast verdient het de aanbeveling om microbiologisch onderzoek te verrichten wanneer een bacteriële keratitis niet goed reageert op de ingestelde antimicrobiële behandeling, ook als deze diagnostiek reeds eerder is verricht. Tenslotte is het van belang om bij een verslechtering van de kliniek laagdrempelig diagnostiek in te zetten naar niet bacteriële verwekkers van keratitis. Bedenk hierbij dat bij 4% van de casus van keratitis een tweede micro-organisme in het spel is. In de literatuur zijn diverse kweekafname methoden beschreven, waarvan kweekafname middels corneaschraapsel en swab de meest toegepaste methoden zijn. Al wordt van oudsher het afnemen van een corneaschraapsel beschreven als de gouden standaard, kweekafname middels een swab is eenvoudiger hetgeen ervoor zou kunnen zorgen dat de drempel voor kweekafname wordt verlaagd.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the diagnostic accuracy of a cotton swab in detecting bacterial keratitis?

P: Patients with suspected bacterial keratitis
I: Swab culture (cornea)
C: -
R: Scalpel blade scraping culture
O: Diagnostic accuracy sensitivity, negative predictive value, specificity and positive predictive value

Timing and setting: at suspection of bacterial keratitis (at hospital setting)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered sensitivity and negative predictive value as critical outcome measure for decision making; and specificity and positive predictive value as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a sensitivity, negative predictive value, specificity and positive predictive value of 80% for the swab culture as clinically relevant to consider the swab as a replacement for scalpel blade scraping culture.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 21st March 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 140 hits. Studies were selected based on the following criteria: comparative observational studies, or systematic reviews on the diagnostic accuracy of cotton swab culture on cornea compared to the reference standard scalpel blade scraping culture in patients with suspected bacterial keratitis. Studies with swabs on conjunctiva were excluded. Ten studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, six studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

The prospective randomized diagnostic study by **Chang-Sotomayor (2020)** compared the use of 1) swab culture with 2) 23 gauge needle scraping in adults with clinical suspicion of infectious keratitis (N=40). Patients eligible to the study were included in a university hospital in Barcelona. Collection was performed by both techniques on each ulcer / infiltrate and the sequence was randomized. The swab scraping was performed with a dry sterile swab that came with the kit and was swept around the base and edges of the ulcer and inoculated immediately in the Amies transport medium. It is not clearly described whether an Eswab was used (which was stated in the summary) or a cotton swab (as was described in the methods section of the study). Corneal scraping was performed with a 23 gauge needle at the edge of the ulcer and inoculated into a pediatric blood culture bottle and incubated for 5 days. The study reported agreement and results for each participant. No details on ulcer location, size or stromal involvement were provided. In the method section it is stated that patients with previous antibiotic treatment at therapeutic doses were excluded, however, the results section reports on 27% with previous use of some type of topical antibiotic treatment prior to taking the sample.

Epley (1998) was a prospective study in which 12 human eyes (of 10 patients) with signs and symptoms of bacterial keratitis were included to compare culture collection methods: 1) mini-tip culturette with 2) platinum spatula. One half of each ulcer was cultured with the Mini-tip culturette and one half of the ulcer was cultured with the platinum spatula. Mini-tip culturette specimens were transported within two hours of culture, where they were directly inoculated onto solid culture media. Platinum-spatula speciments were directly inoculated onto culture media immediately after scraping the ulcer. The study reported for each eye the outcome and when positive the detected organism for both mini culturette and platinum spatula. Also, sensitivity and specificity were reported. Patients that were pretreated with antibiotics were excluded from the study. The study did not report

characteristics of participants, nor whether the methods were randomized and masking of outcome determination.

Jacob (1995) performed a prospective comparative evaluation of 1) calcium alginate swab with 2) a Bard Parker blade no. 15 in consecutive cases of infectious keratitis. 30 consecutive cases were included in the study of which 17 appeared bacterial, 11 fungal and 2 mixed bacterial and fungal keratitis. The order of swab and blade was 33ochrane3333. Both samples were placed separately in 2 mL of Calgon solution and transported immediately to the laboratory. A culture was designated as significant if the smears demonstrated similar organisms and / or if the same organism grew in more than one medium and or if there was growth on at least two 'C' streaks on blood agar. The study reported for each eye the mean colony count for solid media. The study did not report characteristics of participants or whether patients used antibiotics prior to sampling.

The prospective randomized diagnostic study performed by **Pakzad-Vaezi (2015)** evaluated the test diagnostics of the 1) Eswab with 2) the traditional sampling techniques for pathogen isolation in cases of suspected clinical microbial keratitis. Patients (81 eyes, 80 patients) with suspected infectious keratitis were included in the study. Respective patients were directly referred from other ophthalmic practices or any of the city's emergency departments to a tertiary center in Canada. Previous use of antibiotics was 40% in the Eswab group and 44% in the scraping group. Patients were randomized using a computerized number generator to assign them to the Eswab collection first, followed by a sample for growth on chocolate agar, or vice versa. Sterile cotton swabs moistened with thioglycolate broth were used for the Gram stain and broths. Number 15 scalpel blades were used for the agar plates. A positive culture was defined as any growth on plates or broths unless contamination was suspected by the microbiology laboratory. Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value was reported.

Results

Sensitivity

Four studies (Chang-Sotomayor, 2020; Epley, 1998; Jacob, 1995 and Pakzad-Vaezi, 2015) reported the true negatives, true positive, false negatives and false positives from which the sensitivity could be calculated. Sensitivity within these studies was 1.00, 0.80, 0.81 and 0.84 respectively (Figure 1). Due to the large heterogeneity in study results pooling of the results is not justified.

Negative predictive value

Four studies (Chang-Sotomayor, 2020; Epley, 1998; Jacob, 1995 and Pakzad-Vaezi, 2015) reported the true negatives, true positive, false negatives and false positives from which the negative predictive value could be calculated. The negative predictive value within these studies was 1.00, 0.88, 0.73 and 0.64 respectively. Due to the large heterogeneity in study results and patient population included in the studies pooling of the results is not justified.

Specificity

Four studies (Chang-Sotomayor, 2020; Epley, 1998; Jacob, 1995 and Pakzad-Vaezi, 2015) reported the true negatives, true positive, false negatives and false positives from which the specificity could be calculated. Specificity within these studies was 0.77, 1.00, 0.79 and 0.67 respectively (Figure 1). Due to the large heterogeneity in study results and patient population included in the studies pooling of the results is not justified.

Positive predictive value

Four studies (Chang-Sotomayor, 2020; Epley, 1998; Jacob, 1995 and Pakzad-Vaezi, 2015) reported the true negatives, true positive, false negatives and false positives from which the positive predictive value could be calculated. The positive predictive value within these studies was 0.70, 1.00, 0.84 and 0.86 respectively. Due to the large heterogeneity in study results and patient population included in the studies pooling of the results is not justified.

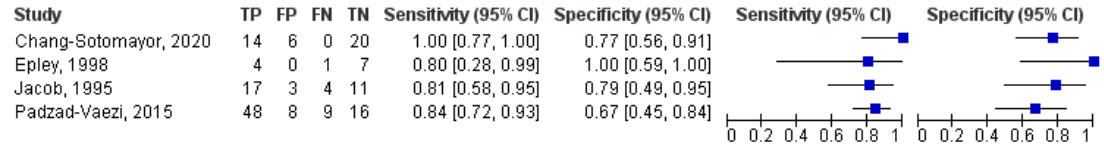


Figure 1. Forest plot showing the diagnostic accuracy (sensitivity and specificity) of the swab test for identifying bacterial keratitis compared to scraping. 95% CI: 95% confidence interval, TP: true positive, FP: false positive, FN: false negative, TN: true negative.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **sensitivity** was downgraded by 2 levels because of study limitations (-1, risk of bias) and the number of included patients (-1, imprecision). The level of evidence was not downgraded for conflicting results (inconsistency), applicability (bias due to indirectness) or publication bias. The level of evidence was therefore graded 'low'.

The level of evidence regarding the outcome measure **negative predictive value** was downgraded by 3 levels because of study limitations (-1, risk of bias); and the number of included patients and the results crossing the borders of clinical relevance (-2, imprecision). The level of evidence was not downgraded for conflicting results (inconsistency), applicability (bias due to indirectness) or publication bias. The level of evidence was therefore graded 'very low'.

The level of evidence regarding the outcome measure **specificity** was downgraded by 3 levels because of study limitations (-1, risk of bias); and the number of included patients and the results crossing the borders of clinical relevance (-2, imprecision). The level of evidence was not downgraded for conflicting results (inconsistency), applicability (bias due to indirectness) or publication bias. The level of evidence was therefore graded 'very low'.

The level of evidence regarding the outcome measure **positive predictive value** was downgraded by 3 levels because of study limitations (-1, risk of bias); and the number of included patients and the results crossing the borders of clinical relevance (-2, imprecision). The level of evidence was not downgraded for conflicting results (inconsistency), applicability (bias due to indirectness) or publication bias. The level of evidence was therefore graded 'very low'.

Conclusions

Low GRADE	*Sensitivity* The sensitivity of the swab test to accurately identify bacterial keratitis ranges between 80% and 100% in patients with suspected bacterial keratitis. *Source: Chang-Sotomayor, 2020; Epley, 1998; Jacob, 1995 and Pakzad-Vaezi, 2015*

Very low GRADE	*Negative predictive value* The negative predictive value of the swab test to accurately identify bacterial keratitis ranges between 64% and 100% in patients with suspected bacterial keratitis. *Source: Chang-Sotomayor, 2020; Epley, 1998; Jacob, 1995 and Pakzad-Vaezi, 2015*

Very low GRADE	*Specificity* The specificity of the swab test to accurately identify bacterial keratitis ranges between 67% and 100% in patients with suspected bacterial keratitis. *Source: Chang-Sotomayor, 2020; Epley, 1998; Jacob, 1995 and Pakzad-Vaezi, 2015*

Very low GRADE	*Positive predictive value* The positive predictive value of the swab test to accurately identify bacterial keratitis ranges between 70% and 100% in patients with suspected bacterial keratitis. *Source: Chang-Sotomayor, 2020; Epley, 1998; Jacob, 1995 and Pakzad-Vaezi, 2015*

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De swab methode laat een sensitiviteit zien van 80-100% vergeleken met cornea schraapsel. Sensitiviteit is de cruciale uitkomstmaat voor deze uitgangvraag. De bewijskracht hiervoor is laag. Voor de belangrijke uitkomstmaten negatief voorspellende waarde, specificiteit en positief voorspellende waarde is de range wat groter, tussen de 64, 67, 70 en 100% respectievelijk. De bewijskracht voor deze uitkomstmaten is zeer laag.

Vooraf is voor de cruciale uitkomstmaat bepaald dat een range van 80%-100% als klinisch relevant wordt beschouwd, dit wordt op dit punt dus gehaald. Bij een sensitiviteit van 80% bij gebruik van de swab methode wordt ten opzichte van een cornea schraapsel in 20% van de gevallen geen micro-organisme gevonden. De klinische interpretatie van deze cijfers wordt echter bemoeilijkt omdat bij de studie van Pakzad-Vaezi (2015) bijvoorbeeld wordt gezien dat de swab methode ten opzichte van het cornea schraapsel minder organismen detecteerde die vooral als commensale flora worden beschouwd. Daarmee blijft het de vraag of alle gevonden micro-organismen bij een cornea schraapsel ook daadwerkelijk klinisch relevant zijn. Omdat het cornea schraapsel in deze studies als gouden-standaard wordt gebruikt, bemoeilijkt dit de klinische interpretatie van de uitkomsten van deze

studies. Daarnaast zijn de helft van de geïncludeerde studies meer dan 20 jaar geleden uitgevoerd, terwijl de ontwikkeling en optimalisatie van commerciële swabs niet stil hebben gestaan. Dit zou kunnen leiden tot een lagere uitkomstmaat van deze oudere swabs in deze studies ten nadele van meer recent ontwikkelde swabs zoals bijvoorbeeld de COPAN flocked Eswab uit 2006. Met deze flocked swab is zowel kweken als moleculaire diagnostiek, indien gewenst, mogelijk. Net als boven reeds benoemd is de range van de uitkomsten van de belangrijke uitkomstmaten groter en wordt niet in elke studie de 80% gehaald. Echter, in de meerderheid van de studies wordt deze grens van 80% wel gehaald.

Bijwerkingen en/of complicaties vormen geen uitkomstmaat in onze literatuuranalyse. Zowel het afnemen van een kweek middels een swab als het afnemen middels een cornea schraapsel hebben als belangrijkste zeer zeldzame complicatie het veroorzaken van een cornea perforatie. In de geïncludeerde studies worden hier geen gegevens over gegeven, er is ook geen aanvullend literatuuronderzoek naar gedaan. Het verdient aanbeveling om bij afnemen van een cornea schraapsel dit af te nemen aan de rand van het ulcus, teneinde de kans op perforatie te minimaliseren. Daarnaast kan overwogen worden om een ooglidspreider te gebruiken, zeker in geval een patiënt veel knippert, om contaminatie door contact met de oogleden te voorkomen.

Omdat het van belang is voor de behandeling om zo snel mogelijk de juiste verwekker te identificeren, is het van belang dat de drempel om een kweek af te nemen zo laag mogelijk is. Hierbij is het belangrijk om mee te nemen dat het afnemen van een swab veel gemakkelijker is dan het uitvoeren van een cornea schraapsel en mogelijk de drempel tot het afnemen van diagnostiek verlaagt. Daarnaast is het opslaan van swabs in vergelijking tot het opslaan van Agar platen, nodig bij het afnemen van een cornea schraapsel, vele malen gemakkelijker omdat de opslagcondities van een swab gemakkelijk is en de houdbaarheid van Agar platen veel korter is.

Het kweken van contactlensdoosjes wordt door de werkgroep niet als zinvol geacht vanwege de hoge aanwezigheid van commensale flora. Bij verdenking op een *Acanthamoeba* keratitis die niet met PCR wordt aangetoond, kan een bevinding in de contactlenzendoos wel een steun in de diagnostiek zijn. Bij een verdenking (of DD) schimmel-, virus- of *Acanthamoeba* infectie dienen de specifieke diagnostische methodes voor deze infecties gevolgd te worden.

Over de diagnostische accuratesse van de kweek bij patiënten die reeds met antibiotica worden behandeld is geen duidelijkheid. Er is één studie die rapporteerde dat 27% van de patiënten reeds werd behandeld met enige vorm van topicale antibiotica tijdens afname van de kweek (Chang-Sotomayor, 2020) en één studie waarbij 40% in de Eswab groep en 44% in schraapsel groep met antibiotica werd behandeld (Pakzad-Vaezi, 2015). De studie van Epley (1998) excludeerde de patiënten die werden behandeld met antibiotica van de studie en de studie van Jacob (1995) verstrekt geen informatie over het al dan niet gestart zijn met antibiotica. Alleen de studie van Chang-Sotomayor rapporteert over de invloed van antibiotica gebruik voor kweekafname (totaal 11 patiënten), namelijk dat het gebruik van antibiotica voor kweekafname resulteerde in een lager percentage positieve testen (65% ten opzichte van 9% in de swab groep) en (44% ten opzichte van 9% in de schraapsel groep). Deze aantallen (11 patiënten) zijn echter te klein om hierover sterke conclusies te trekken. De werkgroep adviseert bij patiënten met onvoldoende respons op de ingestelde therapie ófwel door te verwijzen naar een tertiair centrum ófwel opnieuw een kweek af te nemen. Bij het afnemen van een (nieuwe) kweek hoeven de gebruikte antibiotica niet te worden gestaakt.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het belangrijkste doel van de manier van kweekafname is zo goed en zo snel mogelijke identificatie en gevoeligheidsbepaling van de verwekker zodat adequate behandeling kan worden gegeven. De beslissing hierover kan niet worden overgelaten aan de patiënt. Het voordeel van een hoog sensitieve test is dat de juiste behandeling wordt gegeven. Daarnaast speelt de meest patiëntvriendelijke methode een belangrijke rol. Hoewel met goede uitleg en verdoving goed en veilig uitvoerbaar, kan het afnemen van een schraapsel vooraf meer angst opwekken bij de patiënt echter blijkt het in de praktijk achteraf vaak mee te vallen. Het is niet bekend of een schraapsel meer pijn veroorzaakt dan een swab. Een nadeel kan zijn complicatie van de diagnostische procedure en mogelijk lagere kans op genezing.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van beide methoden (swab methode en cornea schraapsel) zijn vergelijkbaar, dus in het kader van kosten is er geen harde voorkeur uit te spreken voor één van deze methoden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De voorkeur voor swab of schraapsel voor het afstrijken van de rand van het ulcus kan per oogarts verschillen. Voor de organisatie daaromheen zal de swab methode wel makkelijker zijn. Er hoeven geen Agar platen te worden bewaard op de juiste temperatuur onder de juiste omstandigheden met een beperktere houdbaarheid en dus is voorraadbeheer makkelijker. Voor het medisch microbiologisch laboratorium zal een swab methode ook makkelijker zijn omdat er veel ervaring is met deze methode op diverse afdelingen (het is een standaardmethode).
Het bezwaar voor brede invoer van de swab methode zou kunnen zijn dat de uitkomstmaten geen 100% overeenkomst laten zien met cornea schraapsel. Qua uitvoering zijn er geen bezwaren te verwachten. Naar verwachting werken alle microbiologische laboratoria met swabs waardoor het uitrollen van deze techniek geen probleem zou moeten zijn. Eventuele centra die deze swabs nog niet gebruiken zullen het makkelijk kunnen invoeren. Er zijn daarom geen belemmerende factoren op het gebied van de implementatie. Het is juist zo dat kweekafname juist laagdrempeliger zal worden.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

Voor de juiste behandeling van bacteriële keratitis is snelle identificatie van het micro-organisme en bijbehorende gevoeligheidsbepaling middels kweek van groot belang. De sensitiviteit van de swab methode voor kweekafname voldoet aan het gestelde criterium, al is dit op basis van een lage bewijskracht. Daarnaast is er op basis van patiëntvoorkeur, aanvaardbaarheid en haalbaarheid enige voorkeur voor de swab methode ten opzichte van een corneaschraapsel voor kweekafname. Met name in settings waarbij de logistiek rondom het inzetten van een kweek na corneaschraapsel niet haalbaar is, zoals bijvoorbeeld in een niet-academische setting, of de afwezigheid van een microbiologisch lab in de kliniek is het afnemen van een swab laagdrempeliger.

Neem bij een verdenking op een bacteriële keratitis een kweek af door middel van een swab of corneaschraapsel nadat de patiënt is geïnformeerd over de procedure en de noodzaak van de kweek.

*zie de *bijlagen 1.1 stroomschema verdenking infectieuze keratitis, 1.2 gerichte diagnostiek bij keratitis aan de hand van risicofactoren en 1.3 hoe materiaal af te nemen* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Literatuur

Chang-Sotomayor M, Llorens Bellés V, Latasiewicz M, Torras-Sanvicens J, Blanco-Domínguez I, Sabater-Cruz N, Sainz-de-la-Maza M, Bosch-Mestres J, Palma-Carvajal F. Comparison of two methods for obtaining and transporting corneal samples in suspected infectious keratitis. J Fr Ophtalmol. 2020 Jun;43(6):477-483.

Epley KD, Katz HR, Herling I, Lasky JB. Platinum spatula versus Mini-tip Culturette in culturing bacterial keratitis. Cornea. 1998 Jan;17(1):74-8.

Jacob P, Gopinathan U, Sharma S, Rao GN. Calcium alginate swab versus Bard Parker blade in the diagnosis of microbial keratitis. Cornea. 1995 Jul;14(4):360-4.

Pakzad-Vaezi K, Levasseur SD, Schendel S, Mark S, Mathias R, Roscoe D, Holland SP. The corneal ulcer one-touch study: a simplified microbiological specimen collection method. Am J Ophthalmol. 2015 Jan;159(1):37-43.e1.

Bijlage bij UV2 manier van kweken

Evidence table for diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Chang-Sotomayor, 2020	Type of study: open-label, prospective, comparative, and randomized study Setting and country: the Ophthalmology Department (Institut Clinic d'oftalmologia, ICOF) and the Microbiology Department (Center of Biomedical Diagnostic) of the Hospital Clínic of Barcelona between January 2015 and January 2018. Funding and conflicts of interest: This	Inclusion criteria: Adults with clinical suspicion of high-risk bacterial or fungal keratitis. High-risk keratitis was identified using the ''1, 2, 3'' rule, which is a system That categorizes the keratitis into those that have a high likelihood of visual loss. ''High risk'' is defined as having any of the following three characteristics: ≥ 1+ cell in the anterior chamber, dense infiltrate ≥ 2 mm in greatest linear dimension, or edge of infiltrate ≤ 3 mm from the center of the cornea. Exclusion criteria: peripheral ulcers, clinical suspicion of herpetic etiology, suspicion of	Describe index test: Eswab scraping with Amies transport medium Cut-off point(s): not reported The dry sterile cotton swab that came with the kit was swept around the base and edges of the ulcer and inoculated immediately in the Amies transport medium provided in the pack (Sterile liquid sterilization transport brush, Deltalab, Barcelona, Spain). The samples were kept at room temperature and were sent to the microbiology laboratory in less than 24 hours for processing. The PBCB was then incubated at 37 ◦C for 5 days.	Describe reference test: 23 gauge needle PBCB, scrape the edge of the ulcer edge and inoculation into a pediatric blood culture bottle. Cut-off point(s): not rported The bevel of a sterile 23 gauge needle attached to a 2 mL syringe was used to scrape the edge of the ulcer edge. The sample was then inoculated into 1.5 mL of saline solution in a sterile tube of Eppi 40 (Eppendorf International) by aspirating and injecting several times to suspend the sample. After disinfection of the BACTEC rubber lid with 96% alcohol, the suspension was	Time between the index test en reference test: none, directly For how many participants were no complete outcome data available? N=0 (0%) Reasons for incomplete outcome data described? NA	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available)[4]: Derived from table 1: TP: 14 FP: 6 FN : 0 TN : 20 Sens : 1.0 Soec : 0.77 PPV : 0.7 NPV: 1	

	work was supported by Fundació Clínic; no competing interest.	parasitic etiology (*Acanthamoeba* spp.), neurotrophic ulcers without clinical suspicion of superinfection, and previous antibiotic treatment at therapeutic doses. N= 40 eyes (of 40 pts) Prevalence: 35-50% Mean age ± SD: 46 ± 21 years Sex: 21 (52.5%) Other important characteristics: 31 (77%) had local risk factors Contact lenses: 24 (60%) Diabetes : 3 (7.5&) Previous use of antibiotic treatment prior to taking the sample : 11 (27%)		aspirated 2 or 3 times and inoculated into the PBCB (Bactec, Beckton Dickinson, Ca. USA) [5].			
Epley, 1998	Type of study: a comparative study Setting and country: Krieger Eye Institute, and the Wilmer	Inclusion criteria: 12 eyes (10 humans) with community-acquired presumed bacterial keratitis (signs and symptoms of bacterial keratitis)	Describe index test: Mini-tip culturette (one half of each ulcer was cultured with the Mini-tip Culturette). Mini-tip culturette specimens were	Describe reference test: 40ochrane spatula (one half of each ulcer was cultured with the platinum spatula). Platinum-spatula speciments were	Time between the index test en reference test: no, directly For how many participants were no complete outcome data available? N=0 (0%)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): TP : 4 FP : 0 FN : 1 TN : 7	

	Eye Institute, Baltimore Funding and conflicts of interest:no conflicts. Funding not reported	Exclusion criteria: Cases that were pretreated with antibiotics by referring ophthalmologists were excluded. N= 10 pts, 12 eyes Prevalence: not reported Mean age ± SD: Not reported Sex: % M / % F Not reported Other important characteristics: not reported	transported within 2h of culture, where they were directly inoculated onto solid culture media. Cut-off point(s): True negatives were those cultures found to be negative for both culture systems	directly inoculated onto culture media (blood agar, chocolate agar, Sabouraud's agar and thioglycolate broth immediately after scraping the ulcer, Cut-off point(s): True negatives were those cultures found to be negative for both culture systems	Reasons for incomplete outcome data described? NA	Sens :83.3% Spec: 100% PPV: 100% NPV: 87.5%	
Jacob, 1995	Type of study: Prospective comparative evaluation Setting and country: Prasad Eye Institute, Hyderabad, India Funding and conflicts of interest: a grant from	Inclusion criteria: Consecutive cases of infectious keratitis Exclusion criteria: not reported N=(bact (N=17), fungal (N=11) em gemixt (N=2)) Prevalence: Mean age ± SD: not reported	Describe index test: calcium alginate swab Cut-off point(s): A culture was designated as significant if the smears demonstrated similar organisms and / or if the same organism grew in more than one medium and or if there was growth on at least two 'C' streaks on blood agar.	Describe reference test: Bard Parker blade no. 15 The ulcer bed was first scraped using Bard Parker blade no. 15 and the material was smeared on two glass slides, one for potassium hydroxide wet mount preparation and the other for gram stain. Corneal scrapings were then obtained using both the blade	Time between the index test en reference test: no, directly and 41ochrane4141 For how many participants were no complete outcome data available? N=0 (0%) Reasons for incomplete outcome data described? NA	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): TP : 16 FP : 3 FN : 4 TN : 11 Sens : 0.8 Spec: 0.79 PPV: 0.84 NPV: 0.73	

	the Hyderabad Eye research foundation, Hyderabad, India	Sex: % M / % F Not reported Other important characteristics: not reported	Colonies on plated inoculated with Calgon solution were enumerated and expressed as colony forming units per milimeter (cfu/ml).	and moistened (brain heart infusion broth) calcium alginate swab (Calgiswab type 2, Spectrum Laboratories, Houston, TX, U.S.A. Cut-off point(s):): A culture was designated as significant if the smears demonstrated similar organisms and / or if the same organism grew in more than one medium and or if there was growth on at least two 'C' streaks on blood agar.		Mean colony count interpreted as 0 = negative and >0 positive	
Pakzad-Vaezi, 2015	Type of study: PROSPECTIVE, randomized, single institution, open-label diagnostic test evaluation Setting and country: Tertiairy center of University of	Inclusion criteria: All consecutive patients between March 2011 and August 2013 presenting with suspected microbial keratitis only tertiary institution were considered for inclusion. (meeting traditional criteria for diagnostic corneal specimen	Describe index test: Eswab Sterile cotton swabs moistened with thioglycolate broth were used for the Gram stain and broths. The sterile swab provided with the Eswab kit was used to sample the cornea in sterile fashion and was then broken off into the	Describe reference test: sample directly plated for growth on chocolate agar number 15 scalpel blades were used for the agar plates, The order for the traditional culture collection method was chocolate agar, Eswab, 5% sheep blood agar with Columbia agar	Time between the index test en reference test: None For how many participants were no complete outcome data available? N=0 (0%) Reasons for incomplete outcome data described? NA	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): TP : 48 FP : 8 FN : 9 TN : 16 Sens : 84% (95% CI : 72%–93%) Specificity: 67% (95% CI: 45%–84%)	

	British Columbia Funding and conflicts of interest: Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of British Columbia, Vancouver, Canada. No conflicts of interest	collection and culture). Inclusion criteria were any patient with suppurative infiltration of the corneal stroma with overlying epithelial breakdown that met 1 or more of the following: infiltrate greater than or equal to 1 3 1 mm in size, any infiltrate within the visual axis, failed initial treatment, or suspicion of an unusual organism Exclusion criteria: Patients under the age of 18, who were unable to provide consent, or in whom there was clinical suspicion of viral/protozoal/sterile keratitis were excluded. N= (81 eyes, 80 pt) I: 40 R: 41 Prevalence: 70% Mean age ± SD: I: 58 ± 21	tube with the provided modified Amies medium Cut-off point(s): A positive culture was defined as any growth on plates or broths, unless contamination was suspected by the microbiology laboratory. Contamination was suspected if a single colony or scant growth appeared on the plate, but off the area of specimen inoculation or streaking The order for the ESwab collection method was Eswab, chocolate agar, SBA, Gram stain, Sabouraud agar, thioglycolate broth, and brain heart infusion broth. All plated and liquid media for bacteria were incubated at 35 C in 3%–5% CO2 for 5 days, read daily, and investigated using standard microbiology procedures. Sabouraud agar to recover fungal pathogens was incubated at room	base (SBA), Gram stain, Sabouraud agar, thioglycolate broth, and brain heart infusion broth. T Cut-off point(s): any growth on plates or broths, unless contamination was suspected by the microbiology laboratory.		(PPV) was 86% (95% CI: 74%–94%) NPV: 64% (95% CI: 43%–82%)	

		R: 59 ± 21 Sex: I: 16 (40% M) R: 22 (54% M) Other important characteristics: Ulcer location (central/paracentral) I: 21 (53%) R: 19 (46%) Ulcer area (mm^2) **I: 10** ± 15 R: 8.2 ±11 Presampling anti-biotic use; I: 16 (40%) R: 18 (44%) Ulcer depth (%thinning) I: 16±26 R: 18 ±22	temperature and read at 5 days and 4 weeks.				

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Chang-Sotomayor, 2020	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Unclear: in method section it is stated: previous antibiotic treatment at therapeutic doses but in the result section the following is reported: "Eleven patients (27%) have received some type of topical antibiotic treatment prior to taking the sample."	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Unclear If a threshold was used, was it pre-specified? Unclear.	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Unclear Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Unclear	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes. Directly and method order was 45ochrane4545 Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? Yes Were all patients included in the analysis? Yes	Are there concerns that the included patients do not match the review question? Yes: high-risk bacterial **or fungal keratitis** Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? No Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: LOW/UNCLEAR**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: LOW /UNCLEAR**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: LOW**	

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Epley, 1998	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Unclear Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Unclear, patients pretreated with antibiotics were excluded. Further inclusion was not reported	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Unclear If a threshold was used, was it pre-specified? Unclear	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? /Unclear	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes one half of ulcer mini-tip, one half spatula. Moist swab / dry swab Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? Yes Were all patients included in the analysis? Yes	Are there concerns that the included patients do not match the review question? Unclear, patient characteristics were not provided Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? Unclear Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: /HIGH**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: LOW**	

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Jacob, 1995	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Unclear Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Unclear	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Unclear If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Unclear	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes. Directly and method order was 47ochrane4747 Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? Yes Were all patients included in the analysis? Yes	Are there concerns that the included patients do not match the review question? Unclear Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? No Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: LOW**	

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Pakzad-Vaezi, 2015	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes Patients were randomized using a computerized number generator to assign them to the Eswab collection first, followed by a sample for growth on chocolate agar, or vice versa. Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes, masked fashion If a threshold was used, was it pre-specified? Yes: any growth on plates or broths, unless contamination was suspected by the microbiology laboratory.	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes, masked fashion	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes. Directly and method order was 48ochrane4848 Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? Yes Were all patients included in the analysis? Yes	Are there concerns that the included patients do not match the review question? Yes/No/Unclear These respective patients were directly referred from other ophthalmic practices or any of the city's emergency departments to a tertiairy center Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? No Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: LOW**	

Judgments on risk of bias are dependent on the research question: some items are more likely to introduce bias than others, and may be given more weight in the final conclusion on the overall risk of bias per domain:

Patient selection:

- Consecutive or random sample has a low risk to introduce bias.
- A case control design is very likely to overestimate accuracy and thus introduce bias.
- Inappropriate exclusion is likely to introduce bias.

Index test:

- This item is similar to “blinding” in intervention studies. The potential for bias is related to the subjectivity of index test interpretation and the order of testing.
- Selecting the test threshold to 49ochrane sensitivity and/or specificity may lead to overoptimistic estimates of test performance and introduce bias.

Reference standard:

- When the reference standard is not 100% sensitive and 100% specific, disagreements between the index test and reference standard may be incorrect, which increases the risk of bias.
- This item is similar to “blinding” in intervention studies. The potential for bias is related to the subjectivity of index test interpretation and the order of testing.

Flow and timing:

- If there is a delay or if treatment is started between index test and reference standard, misclassification may occur due to recovery or deterioration of the condition, which increases the risk of bias.
- If the results of the index test influence the decision on whether to perform the reference standard or which reference standard is used, estimated diagnostic accuracy may be biased.
- All patients who were recruited into the study should be included in the analysis, if not, the risk of bias is increased.

Judgement on applicability:

Patient selection: there may be concerns regarding applicability if patients included in the study differ from those targeted by the review question, in terms of severity of the target condition, demographic features, presence of differential diagnosis or co-morbidity, setting of the study and previous testing protocols.

Index test: if index tests methods differ from those specified in the review question there may be concerns regarding applicability.

Reference standard: the reference standard may be free of bias but the target condition that it defines may differ from the target condition specified in the review question.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Alexandrakis G, Haimovici R, Miller D, Alfonso EC. Corneal biopsy in the management of progressive microbial keratitis. Am J Ophthalmol. 2000 May;129(5):571-6.	No comparison, only corneal scrapings
Kratz A, Levy J, Klemperer I, Lifshitz T. Broth cultures yield vs traditional approach in the workup of infectious keratitis. Eye (Lond). 2006 Feb;20(2):215-20.	Different intervention
Low L, Fuentes-Utrilla P, Hodson J, O'Neil JD, Rossiter AE, Begum G, Suleiman K, Murray PI, Wallace GR, Loman NJ, Rauz S; West Midlands Collaborative Ophthalmology Network for Clinical Effectiveness & Research by Trainees (WM CONCERT). Evaluation of full-length nanopore 16S sequencing for detection of pathogens in microbial keratitis. PeerJ. 2021 Feb 15;9:e10778.	Different patients (mainly ex vivo porcine model)
McLeod SD, Kumar A, Cevallos V, Srinivasan M, Whitcher JP. Reliability of transport medium in the laboratory evaluation of corneal ulcers. Am J Ophthalmol. 2005 Dec;140(6):1027-1031.	Different intervention
Nielsen SE, Gertsen JB, Kjaersgaard M, Ivarsen A, Hjortdal J. New diagnostic tool in bacterial keratitis is not superior to traditional agar plates. Acta Ophthalmol. 2016 Nov;94(7):e671-e672.	Short paper
Ulfik K, Teper S, Dembski M, Nowińska A, Wróblewska-Czajka E, Wylęgała E. Seven-Year Analysis of Microbial Keratitis Tendency at an Ophthalmology Department in Poland: A Single-Center Study. J Ophthalmol. 2020 Oct 28;2020:8851570.	No comparison between reported methods

Literature search strategy

Algemene informatie

Richtlijn: Infectieuze keratitis	
Uitgangsvraag: Wat is de plaats van een swab kweekafname bij de diagnostiek van bacteriële keratitis?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 21-03-2022
Periode: 1990 – heden	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: • Voor deze vraag is gezocht op de elementen: keratitis, kweekafname (breed)/kweekafname (specifiek) en diagnostiek. • Voor de systematische reviews is voor het element 'kweekafname' brede terminologie aangehouden, inclusief termen als *culture medium* en *corneal specimens.* • Voor de observationele studies is voor het element 'kweekafname' specifiekere terminologie voor swabkweekafname aangehouden, om de hoeveelheid ruis te beperken. • De genoemde sleutelartikelen worden gevonden met de zoekopdracht.	

5

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld

SRs	5	7	11
Observationele studies	95	79	129
Totaal	100	86	**140**

Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#14	#10 AND #13 NOT #11 **= observationele studies**	95
#13	#5 AND #12 AND #7 AND ([51ochran]/lim OR [dutch]/lim) AND [1990-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	177
#12	'flocked swab'/exp OR 'swab (sampler)'/exp OR swab*:ti,ab,kw OR 'cultureswab':ti,ab,kw OR 'eswab':ti,ab,kw OR 'swube':ti,ab,kw OR 'mini-tip culturette*':ti,ab,kw	57919
#11	#8 AND #9 **= SR**	5

#10	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR ((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((52ochrane* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR ((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab))) OR 'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	15052306

#9	'meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 53ochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR 53ochrane:jt OR 'systematic review'/de	673911
#8	#5 AND #6 AND #7 AND ([53ochran]/lim OR [dutch]/lim) AND [1990-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	682
#7	'diagnostic procedure'/exp OR diagnos*:ti,ab,kw OR 'sensitivity and specificity'/de OR 53ochrane53*:ti,ab,kw OR specific*:ti,ab,kw OR predict*:ti,ab,kw OR 'roc curve':ti,ab,kw OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'receiver operator':ti,ab,kw OR 'receiver operators':ti,ab,kw OR likelihood:ti,ab,kw OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR validity:ti,ab,kw OR reliability:ti,ab,kw OR reproducibility:ti,ab,kw OR ((test NEAR/2 're-test'):ti,ab,kw) OR ((test NEAR/2 'retest'):ti,ab,kw) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ti,ab,kw OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw OR 'sensitivity analysis'/exp	23717374
#6	'flocked swab'/exp OR 'swab (sampler)'/exp OR swab*:ti,ab,kw OR 'cultureswab':ti,ab,kw OR 'eswab':ti,ab,kw OR 'swube':ti,ab,kw OR 'mini-tip culturette*':ti,ab,kw OR ((cornea* NEAR/3 (culture* OR specimen*)):ti,ab,kw) OR 'culture medium'/exp/mj OR 'bacterium culture'/exp/mj OR 'bacterial growth'/exp/mj OR 'tissue culture'/exp/mj OR 'specimen handling'/exp/mj	126233
#5	'keratitis'/exp/mj OR keratitis:ti,ab,kw OR ((cornea* NEAR/3 (ulcer* OR ulcus)):ti,ab,kw)	31770

Ovid/Medline

#	Searches	Results
13	8 or 12	86
12	(11 and 7) not 8 **= observationele studies**	79
11	limit 10 to ((53ochran language or dutch) and yr="1990 -Current")	174
10	1 and 9 and 3	218
9	exp *Specimen Handling/ or exp *Tissue Culture Techniques/ or *Exp Culture Media/ or exp *Bacteriological Techniques/ or 'cultureswab'.ti,ab,kf. Or 'eswab'.ti,ab,kf. Or 'swube'.ti,ab,kf. Or swab*.ti,ab,kf. Or 'Mini-tip Culturette*'.ti,ab,kf.	168582
8	5 and 6 **= SR**	7
7	((exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. Or rct?.ti,ab. Or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. Or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)) or Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (53ochrane* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or	7237421

	participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. Or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. Or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. Or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)) or Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/	
6	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. Or systematic review/ or 54ochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. Or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. Or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. Or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. Or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. Or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. Or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. Or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. Or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. Or (medline or pubmed or embase or 54ochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	553691
5	limit 4 to ((54ochran language or dutch) and yr="1990 -Current")	760
4	1 and 2 and 3	962
3	exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab,kf. Or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab,kf. Or (likelihood or LR*).ti,ab,kf. Or exp Diagnostic Errors/ or (validity or reliability).ti,ab,kf. Or reproducibility.ti,ab,kf. Or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab,kf. Or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab,kf. Or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt. or exp "Predictive Value of Tests"/ or ppv.ti,ab,kf. Or npv.ti,ab,kf. Or diagnos*.ti,ab,kf.	8984558
2	exp Specimen Handling/ or exp Tissue Culture Techniques/ or exp Culture Media/ or exp Bacteriological Techniques/ or 'cultureswab'.ti,ab,kf. Or 'eswab'.ti,ab,kf. Or 'swube'.ti,ab,kf. Or swab*.ti,ab,kf. Or 'Mini-tip Culturette*'.ti,ab,kf. Or (cornea* adj5 (culture* or specimen*)).ti,ab,kf. Or (culture adj3 (medium or media)).ti,ab,kf.	748038
1	exp Keratitis/ or keratitis.ti,ab,kf. Or (cornea* adj3 (ulcer* or ulcus)).ti,ab,kf.	28591

5

Module 3. Behandeling verdenking bacteriële keratitis (onbekende verwekker)

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling bij verdenking op een bacteriële keratitis?

Inleiding

Bij een keratitis, waarvan gedacht wordt dat deze door een bacterie wordt veroorzaakt, is de startbehandeling erg afhankelijk van waar de patiënt zich als eerste presenteert. In de huisartspraktijk wordt bij een rood oog veelal met chlooramfenicol of andere antibiotische oogzalf gestart. Diverse academische centra beginnen bij verdenking op een bacteriële keratitis met een combinatie behandeling van verschillende antibiotische middelen, vaak ook nog in een versterkte vorm. Protocollen in andere ziekenhuizen geven monotherapie met fluorochinolonen als eerste keuze. Voor zowel het middel als de frequentie van gebruik bestaat geen consensus. De kosten van met name versterkte antibiotische druppels zijn ten opzichte van standaardbereidingen fors en versterkte antibiotische druppels zijn vaak lastiger/later te verkrijgen, waardoor de start van de behandeling ongewenst later is. Aan de andere kant zijn er risico's door een uit de hand gelopen bacteriële keratitis op een slecht eindresultaat wat betreft visus en een noodzakelijk langdurige behandeling. In eerste instantie moet worden aangetoond met welk antibiotisch middel bij verdenking op een bacteriële keratitis met nog onbekende verwekker gestart dient te worden. Afhankelijk van of dit monotherapie, dan wel combinatie therapie of behandeling met versterkte antibiotische druppels is, moeten zorgprocessen zo ingericht worden dat patiënten zo snel mogelijk de best passende behandeling kunnen krijgen, met zo weinig mogelijk delay.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effectiveness and safety of monotherapy antibiotics (fluoroquinolones) compared to treatment with a combination of antibiotics in patients with suspected bacterial keratitis?

P: Patients with suspected bacterial keratitis
I: Monotherapy with fluoroquinolones (such as moxifloxacin, ofloxacin)
C: A combination of treatments of (fortified or non-fortified) antibiotics (such as gentamicin, tobramycin, cefazolin)
O: Treatment success, time to cure, serious complications, adverse effects, visual acuity

<u>Relevant outcome measures</u>

The guideline development group considered treatment success and time to cure as critical outcome measures for decision making; and serious complications, adverse effects, visual acuity as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows: treatment success was defined as complete re-epithelialization of the cornea; time to cure was defined as the number of days treatment was instilled before physician's judgment designated bacterial keratitis as cured; serious complications were defined as complications requiring surgical intervention typically related to ocular bacterial infection rather than trial medication (e.g. corneal perforation, therapeutic keratoplasty or enucleation)adverse effects were defined as any effects related to application of trial medication such as ocular discomfort (e.g., pain, pruritus, burning, stinging, irritation), chemical conjunctivitis (e.g., ocular/conjunctival toxicity or bulbar ulceration) or white precipitate. Visual acuity was defined as visual acuity

assessed at follow-up with either LogMAR chart or Snellen chart and presented as LogMAR value. Both visual acuity and best (spectacle) corrected visual acuity (BCVA/BSCVA) were taken into account.

The working group defined a relative risk (RR) for dichotomous outcomes of <0.80 and >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference. This applies to the outcomes treatment success, serious complications and adverse effects. For the outcome time to cure, a threshold of 5 days was set as a minimal clinically important difference. For the outcome visual acuity a value of 0.2 LogMAR (referring to 2 lines) was predefined as a minimal clinically important difference.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 22nd of March 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 110 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials comparing the treatment of bacterial keratitis with monotherapy antibiotics (fluoroquinolones) with treatment with a combination of antibiotics. Twenty studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 18 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included.

Results
Two studies (one systematic review and one RCT) were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

Systematic review
McDonald (2014) performed a systematic review and meta-analysis using the Cochrane Methodology on the effectiveness of topical antibiotics in the treatment of bacterial keratitis. The databases Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, MEDLINE, EMBASE, Scopus, BioMed Central, Trials Central, Clinical Trials, Controlled Clinical Trials, Web of Science, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILIACS) and relevant online medical journal websites were searched for relevant articles, published until the end of March 2013. RCTs comparing two or more topical ocular antibiotics administered for at least 7 days, with intensive topical ocular antibiotic cover (drops administered every 30-60 min) for the first 48 h, followed by at least 2-4 h regime until day 5, were included in the systematic review. Placebo controlled trials were excluded. In total 16 studies were included in the systematic review, of which eight studies described interventions relevant for this guideline (Constantinou, 2007; Hyundiuk, 1996; Kosirukvongs 2000, O'Brien, 1995; Pavesio 1997; Shah, 2010; Sharma, 2013). In these studies, the participants diagnosed with bacterial infection of the cornea (either by cultures or clinical judgement) were randomized to treatment with fluoroquinolones or to a combination of antibiotics. The fluoroquinolones moxifloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin and gatifloxacin were compared with a combination therapy consisting of an aminoglycoside (tobramycin 1.3%; gentamicin 1.4%) and a cephalosporin (cefazolin 5%; cefuroxim 5%). Duration of the treatment differed from 7 days until 3 months. In some studies, the endpoint of therapy was

when healing or epithelialization occurred. All of the relevant included studies (eight) described the outcome 'treatment success'. Four studies described the outcome 'time to cure' (Constantinou, 2007; Kosrirukvongs, 2000; Panda, 1999; Shah, 2010), six studies described the outcome serious complications (referring to corneal perforation, therapeutic keratoplasty and/or enucleation) (Constantinou, 2007; Kosrirukvongs 2000; Panda, 1999; Pavesio, 1997; Shah, 2010; Sharma, 2013) and four studies described the outcome adverse effects (referring to ocular discomfort, chemical conjunctivitis, toxicity and/or white precipitate) (Constantinou 2007, Hyundiuk, 1996; Kosrirukvongs, 2000; O'Brien, 1995; Pavesio 1997). In three studies (Panda, 1999; Shah, 2010; Sharma, 2013) visual acuity was assessed as outcome. A risk of bias assessment was performed for the studies included in the systematic review, however, publication bias was not taken into account, which might introduce bias. There were no other concerns regarding risk of bias. The individual study characteristics of the included studies are described in the evidence tables.

Randomized controlled trial

Sharma (2016) performed a RCT in which treatment of bacterial corneal ulcers with gatifloxacin was compared to treatment with fortified tobramycin/cefazolin.
In total, 204 patients with proven bacterial corneal ulcers, aged 12 years and older were enrolled in the study. Patients with suspected fungal, viral or A*canthamoeba* ulcers, patients with known allergies to one of the treatment conditions and pregnant and lactating women were excluded. Patients randomized to the intervention conditions (n = 103) received monotherapy with gatifloxacin 0.3% and patients randomized to the control condition received combination therapy (cefazolin sodium 5% and tobramycin sulfate 1.3%). Dosage schedule was similar for both treatment arms. The first 72 hours, antibiotics were given every hour, after 72 hours treatments were administered every 2 hours for the next 7 days, then reduced to 4 times a day until the ulcer was healed. Follow-up was at day 4, day 7, day 14, day 21 and the final follow-up was at 3 months. In total, six patients were lost to follow-up in the monotherapy group, and seven patients in the combination therapy group. Outcomes included resolution of keratitis and healing of the ulcer at 3-month follow-up. If worsening of the ulcer occurred, this was also reported, this was classified as serious complication. Visual acuity was also assessed, expressed as mean LogMAR Best Corrected Visual Acuity (BCVA). The investigator dispensing the treatments was blinded, but there was no information on blinding of patients or others involved in the study. This lack of blinding might introduce bias. The characteristics of this study are presented in the evidence table.

Results

All the included studies reported outcomes for the main comparison monotherapy (fluoroquinolones) versus combination therapy. This main comparison could be subdivided into three sub-comparisons, based on the type of antibiotics that were analyzed in the studies. The three subcomparisons were:

1. fluoroquinolones vs. gentamicin/cefazolin
2. fluoroquinolones vs. tobramycin/cefazolin
3. fluoroquinolones vs. gentamicin/cefuroxim

The types of fluoroquinolones that were analyzed in the studies included moxifloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin and gatifloxacin.

- The effects of the individual fluoroquinolones were combined and if possible, a pooled effect was calculated for each of the three subcomparisons. Per outcome, the results for these three subcomparisons are presented.

- The effects of the individual fluoroquinolones (moxifloxacin/ofloxacin/ciprofloxacin/gatifloxacin) compared to the combination therapy were also presented for each outcome.
- Finally, the results, the level of evidence and GRADE conclusions were presented for the main comparison: monotherapy (fluoroquinolonen) compared to combination therapy (gentamicin/cefazolin or tobramycin/cefazolin or gentamicin/cefuroxime)

Treatment success

The relevant studies included in the systematic review (McDonald, 2014) and the RCT of Sharma (2016) all reported the outcome treatment success (referring to the number of patients cured) as outcome.

Subcomparison 1: fluoroquinolonen vs. gentamicin/cefazolin

One study compared fluoroquinolones with gentamicin/cefazolin (Kosrirukvongs, 2013). The RCT performed by Kosrirukvongs (2000) compared **ciprofloxacin** with gentamicin/cefazolin. The number of patients with treatment success in the fluoroquinolones group was 12/17 (70.6%) compared to 15/24 (62.5%) in the patients treated with gentamicin/cefazolin. A RR of 1.13 (95% CI: 0.73 – 1.75) was found. This was not statistically significant, and not considered clinically relevant.

None of the included studies reported the outcome treatments success for **moxifloxacin, ofloxacin** or **gatifloxacin** compared to gentamicin/cefazolin.

Subcomparison 2: fluoroquinolones vs. tobramycin/cefazolin

Seven of the included studies reported treatment success for the subcomparison fluoroquinolones versus tobramycin/cefazolin. The pooled number of patients with treatment success in the monotherapy group (fluoroquinolones) was 473/651 (73%), compared to 465/659 (70%) in the tobramycin/cefazolin group. The pooled RR was 1.04 (95% CI: 0.98 – 1.10). This was not statistically significant, and not considered clinically relevant (Figure 1).

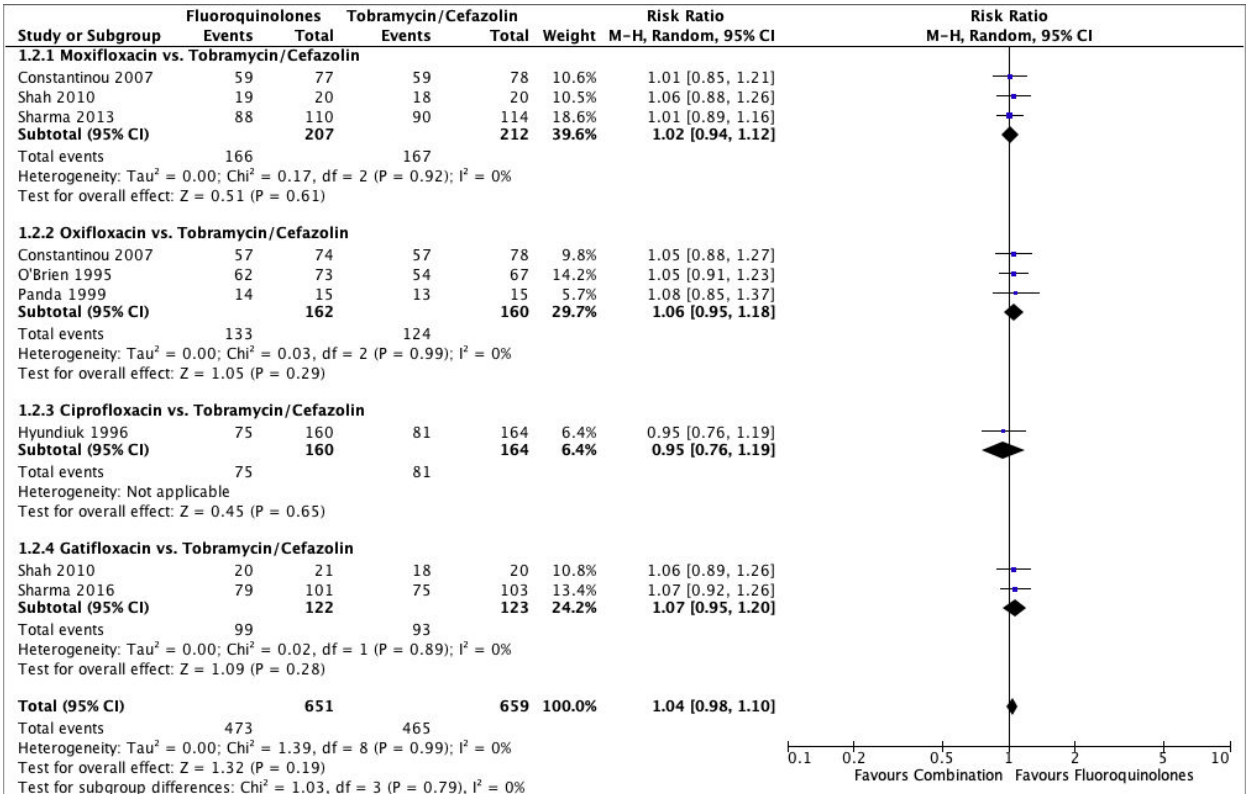


Figure 1. **Forest plot showing the comparison between monotherapy with fluoroquinolones to combination therapy with tobramycin/cefazolin for the outcome treatment success. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; SD: standard deviation; I^2; statistical heterogeneity; CI: confidence interval.**

Specified per fluoroquinolone

Three studies reported treatment success for the comparison **moxifloxacin** with tobramycin/cefazolin (Constantinou, 2007; Sharma, 2013; Shah, 2010). The pooled number of participants with treatments success in the moxifloxacin group was 166/207 (80.2%) and 167/212 (78.8%) in the tobramycin/cefazolin group. The pooled RR for this sub-comparison was 1.02 (95% CI: 0.94 – 1.12) (Figure 1).

Three studies reported treatment success for the comparison **ofloxacin** with tobramycin/cefazolin (O'Brien 1995; Constantinou, 2007; Panda 1999). The pooled number of participants with treatments success in the ofloxacin group was 133/162 (82.1%) and 124/160 (77.5%) in the tobramycin/cefazolin group. The pooled RR for this sub-comparison was 1.06 (95% CI: 0.95 – 1.18) (Figure 1).

One study reported treatment success for the comparison **ciprofloxacin** with tobramycin/cefazolin (Hyundiuk, 1996). The number of participants with treatment success in the ciprofloxacin group was 75/160 (46.9%) and 81/164 (49.4%) in the tobramycin/cefazolin group. A RR of 0.95 (95% CI: 0.76 – 1.19) was found (Figure 1).

Two studies reported treatment success for the comparison **gatifloxacin** with tobramycin/cefazolin (Shah, 2010; Sharma, 2016). The pooled number of participants with treatment success in the gatifloxacin group was 99/122 (81.1%) and 93/123 (75.6%) for the tobramycin/cefazolin group. The pooled RR for this sub-comparison was 1.07 (95% CI: 0.95 – 1.20) (Figure 1).

Subcomparison 3 : fluoroquinolonen vs. Gentamicin/cefuroxim.
One study compared fluoroquinolones with gentamicin/cefuroxim (Pavesio, 1997). In this RCT **ofloxacin** was compared with gentamicin/cefuroxime. The number of patients with treatment success in the fluoroquinolones group was 36/59 (61.0%) compared to 38/59 (64.4%) in the patients treated with gentamicin/cefazolin. A RR of 0.95 (95% CI: 0.72 – 1.25) was found, favoring gentamicin/cefuroxime treatment. This was not considered clinically relevant.

None of the included studies reported the outcome treatment success for **moxifloxacin, ciprofloxacin** or **gatifloxacin** compared to gentamicin/cefuroxime.

Time to cure

Subcomparison 1: fluoroquinolones vs. gentamicin/cefazolin
None of the included studies reported the outcome time to cure for fluoroquinolones (**moxifloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin)** compared to gentamicin/cefazolin.

Subcomparison 2: fluoroquinolones vs. tobramycin/cefazolin
The results of the individual studies reporting mean time to cure for fluoroquinolones compared to tobramycin/cefazolin, could not be pooled into a meta-analysis due to variety in reporting. Therefore, only the results specified per fluoroquinolone are presented.

Specified per fluoroquinolone
Two studies reported the mean time to cure for **moxifloxacin** compared to tobramycin/cefazolin (Constantinou, 2007; Shah 2010). In the systematic review of McDonald (2014) these studies were pooled and a mean difference of -1.24 (95% CI: -7.40 to 4.92) was found, with a random effect model with low hetereogeneity (I^2 = 0%). This difference was not clinically significant (<5 days difference), nor clinically relevant. A forest plot for these pooled results was not presented in the systematic review of McDonald (2014) and could not be created due to the variety in outcome measures reported in the individual studies. It was reported that the range of days to cure was 24 – 36 days for the moxifloxacin group and 25 – 28 days for the tobramycin/cefazolin group. Results of the individual studies were also presented. Constantinou (2007) reported a mean time to cure (days) of 36.4 (95% CI: 27.8 – 44.9) for the moxifloxacin group, and 38.2 (95% CI: 29.7 – 46.8) for the tobramycin/cefazolin group. Shah (2010) reported a to cure (median) of 24 (IQR: 4-45) for moxifloxacin compared to 24.5 (IQR: 4-48) for combination therapy.

Two studies reported mean time to cure for **ofloxacin** compared to tobramycin/cefazolin (Constantinou, 2007; Panda 1999). In the systematic review of McDonald (2014) these studies were pooled and a mean difference of -3.57 (95% CI: -4.23 to 11.37) was found with a random effect model with low hetereogeneity (I^2 = 11%). This difference was not clinically significant, nor clinically relevant. A forest plot for these pooled results was not presented in the systematic review of McDonald (2014) and could not be created due to the variety in outcome measures reported in the individual studies. Furthermore, it was reported that the range of days to cure was 24-26 for the ofloxacin group and 15-28 for the tobramycin/cefazolin group. Results of the individual studies were also presented. Constantinou (2007) reported a mean time to cure (days) of 46.2 (95% CI: 37.5 – 54.9) for the oflaxacin group, and 38.2 (95% CI: 29.7 – 46.8) for the tobramycin/cefazolin group. Panda (1999) reported a mean time to cure (days) of 15 ± 3.86 for ofloxacin compared to 15.46 ± 3.86 for the combination therapy.

None of the included studies reported the mean time to cure for the comparison **ciprofloxacin** to tobramycin/cefazolin.

The RCT of Shah (2010) reported the mean time to cure for **gatifloxacin**. The time to cure (median) for the patients treated with gatifloxacin was 27.5 days (IQR: 5-45), compared to 24.5 (IQR: 4-48) days for the tobramycin/cefazolin group.

Subcomparison 3: fluoroquinolones vs. Gentamicin/cefuroxim.

None of the included studies reported the outcome time to cure for fluoroquinolones (**moxifloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin**) compared to gentamicin/cefuroxim.

Serious complications

Subomparison 1: fluoroquinolonen vs. Gentamicin/cefazolin

None of the included studies reported the outcome adverse effects of the other fluoroquinolones (**moxifloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin)** compared to gentamicin/cefazolin.

Subcomparison 2: fluoroquinolonen vs. Tobramycin/cefazolin

Five studies reported serious complications for the subcomparison fluoroquinolones versus tobramycin/cefazolin (Constantinou, 2007; Panda, 1999; Shah 2010; Sharma, 2013; Sharma, 2016;). The pooled number of patients with serious complications in the monotherapy group (fluoroquinolones) was 34/418 (8.2%), compared to 40/428 (9.3%) in the tobramycin/cefazolin group. The pooled RR for serious complications was 0.85 (95% CI: 0.56 – 1.28), favoring fluoroquinolones. This was not considered clinically relevant (Figure 2).

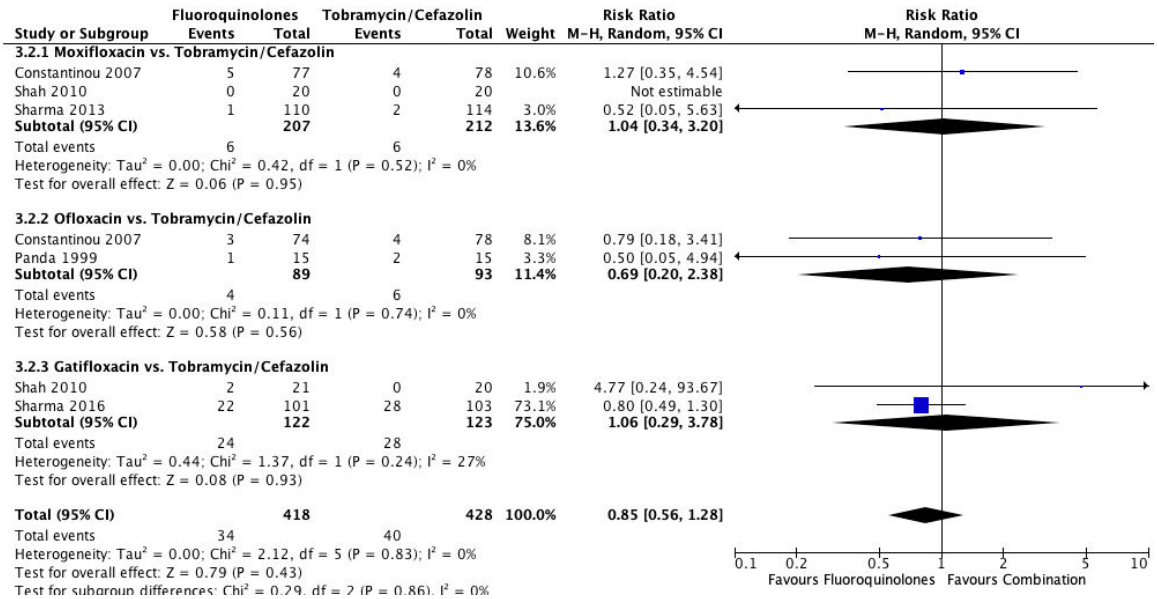


Figure 2. Forest plot showing the comparison between monotherapy with fluoroquinolones to combination therapy with tobramycin/cefazolin for the outcome serious complications. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; SD: standard deviation; I^2; statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Specified per fluoroquinolone

Three studies reported serious complications for the comparison **moxifloxacin** with tobramycin/cefazolin (Constantinou, 2007; Shah, 2010; Sharma, 2013;). The pooled number of participants with serious complications in the moxifloxacin group was 6/207 (2.9%) and 6/212 (2.8%) in the tobramycin/cefazolin group. The pooled RR for this sub-comparison was 1.04 (95% CI: 0.34 – 3.20) (Figure 2).

Two studies reported serious complications for the comparison **ofloxacin** with tobramycin/cefazolin (Constantinou, 2007; Panda, 1999). The pooled number of patients with serious complications in the ofloxacin group was 4/89 (4.5%), compared to 6/93 (6.5%) in the tobramycin/cefazolin group. The pooled RR was 0.69 (95% CI: 0.20 – 2.38) (Figure 2).

Two studies reported serious complications for the fluoroquinolone **gatifloxacin** (Shah, 2010; Sharma, 2016). The pooled number of patients with serious complications in the gatifloxacin group was 24/122 (19.7%), compared to 28/123 (22.8%) in the tobramycin/cefazolin group. The pooled RR was 1.06 (95% CI: 0.29 – 3.78) (Figure 2).

Subcomparison 3: fluoroquinolones vs. Gentamicin/cefuroxim.
None of the included studies reported the outcome serious complications of the fluoroquinolones (**moxifloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin)** compared to gentamicin/cefuroxim.

Adverse effects
Subcomparison 1: fluoroquinolones vs. gentamicin/cefazolin
None of the included studies reported the outcome adverse effects of fluoroquinolones (**moxifloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin)** compared to gentamicin/cefazolin.

Subcomparison 2: fluoroquinolones vs. tobramycin/cefazolin
Three studies reported adverse effects for the sub-comparison fluoroquinolones vs. tobramycin/cefazolin (Constantinou, 2007; Hyundiuk, 1996; O'Brien, 1995). The pooled number of patients who experienced adverse effects in the monotherapy group (fluoroquinolones) was 9/384 (2.3%) compared to 31/387 (8.0%) in the tobramycin/cefazolin group. The pooled RR for adverse effects was 0.36 (95% CI: 0.18 – 0.71), favoring fluoroquinolones (Figure 3). This was considered clinically relevant.

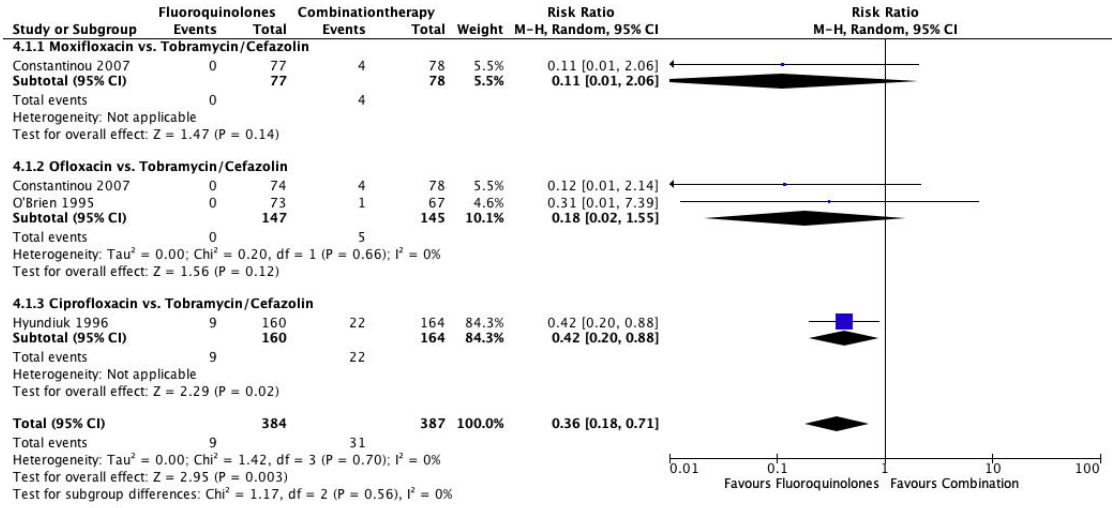


Figure 3. Forest plot showing the comparison between monotherapy with fluoroquinolones to combination therapy with tobramycin/cefazolin for the outcome adverse effects. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; SD: standard deviation; I^2; statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Specified per fluoroquinolone
One study reported adverse effects for the comparison of **moxifloxacin** with tobramycin/cefazolin (Constantinou 2007). In the patients treated with moxifloxacin 0/77 (0%) patients experienced adverse effects, while in the patients treated with

tobramycin/cefazolin 4/78 (5.1%) patients experienced adverse effects. A RR of 0.11 (95% CI 0.01 – 2.06) was found (Figure 3).

Two studies reported adverse effects of **ofloxacin** (Constantinou, 2007; O'Brien 1995). The pooled number of patients with serious complications in the ofloxacin group was 0/147 (0%) compared to 5/145 (3.4%) in the tobramycin/cefazolin group. The pooled RR was 0.18 (95% CI: 0.02 – 1.55) (Figure 3).

One study reported adverse effects of **ciprofloxacin** (Hyundiuk 1996). In patients treated with ciprofloxacin 9/160 (5.6%) experienced adverse events, compared to 22/164 (13.4%) in the patients treated with tobramycin/cefazolin. A RR of 0.42 (95% CI: 0.20 – 0.88) was found, favoring ciprofloxacin (Figure 3).

Comparison 3: fluoroquinolones vs. gentamicin/63ochrane6363

One study compared fluoroquinolones (**ofloxacin**) with gentamicin/cefazolin (Pavesio, 1997). A toxic reaction was found in 6/59 (10.2%) patients treated with ofloxacin, compared to 30/59 (50.8%) patients treated with gentamicin/cefuroxime. A RR of 0.20 (95% CI: 0.09 – 0.44) was found, favoring ciprofloxacin.

Visual acuity

Comparison 1: fluoroquinolones vs. gentamicin/cefazolin

None of the included studies reported the effects of fluoroquinolones (**moxifloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin**) compared to gentamicin/cefazolin on the outcome visual acuity.

Comparison 2: fluoroquinolones vs. tobramycin/cefazolin

Two studies compared the effects of **moxifloxacin** with tobramycin/cefazolin on visual acuity (Shah, 2010; Sharma, 2013). Shah (2010), assessed Snellen visual acuity with pinhole, presented as median (range) LogMAR. In the moxifloxacin group, baseline LogMAR was 1.63 (IQR: 0.2 – 2.3), and 1.18 (IQR: 0.18 – 2) at follow-up. In the tobramycin/cefazolin group baseline LogMAR was 1.63 (IQR: 0.18 – 2.7) and 0.78 (IQR: 0.18 – 2.7) at follow-up. In the study of Sharma (2013) Best-Corrected Visual Acuity (BCVA) LogMAR visual acuity was assessed, presented as mean LogMAR ± SD. In the moxifloxacin LogMar was 1.55 ± 0.46 at baseline and 1.34 ± 0.53 at 3-month follow-up. In the tobramycin/cefazolin, the LogMAR was 1.59 ± 0.44 at baseline and 1.3 ± 0.51 at 3-month follow-up.

The study of Panda (1999) reported BCVA for the comparison **ofloxacin** with tobramycin/cefazolin. Visual acuity at baseline was light perception (PL), projection of rays (PR) and count fingers (CF) (PL, PR to CF) for both the ofloxacin group and tobramycin/cefazolin group. At follow-up, visual acuity was CF to 20/60 for the ofloxacin group and CF to 20/80 for the tobramycin/cefazolin group.

Two studies reported the visual acuity for the comparison **gatifloxacin** with tobramycin/cefazolin (Shah, 2010; Sharma, 2016). Shah (2010), assessed Snellen visual acuity with pinhole, presented as median (range) LogMAR. In the gatifloxacin group, LogMAR was 1.48 (IQR: 0.3 – 2.3) at baseline and 1.18 (IQR: 0.18 – 2.3) at follow-up. In the tobramycin/cefazolin group, LogMAR, was 1.63 (IQR: 0.18 – 2.7) at baseline and 0.78 (IQR: 0-18 – 2.7) at follow-up. In Sharma (2016) Best-Corrected Visual Acuity (BCVA) was assessed and presented as LogMAR± SD. In the gatifloxacin group LogMAR was 1.44 ± 0.41 at baseline, and 1.14 ± 0.55 at 3-month follow-up. In the tobramycin/cefazolin group, LogMAR ± SD was 1.49 ± 0.42 at baseline and 1.25 ± 0.54 at 3-month follow-up.

None of the studies reported the effects of **ciprofloxacin** on visual acuity.

Comparison 3: fluoroquinolones vs. gentamicin/cefuroxime.

None of the included studies reported the effects of fluoroquinolones (**moxifloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin or gatifloxacin**) compared to gentamicin/cefuroxime on the outcome visual acuity.

Overall effect main comparison: monotherapy compared to combination therapy

Treatment success

All data on treatment success reported in the nine individual studies describing this outcome were pooled for the main comparision monotherapy with fluoroquinolones (moxifloxacin/ofloxacin/ciprofloxacin/gatifloxacin) versus combination therapy with aminoglycosides and cephalosporin (tobramycin/gentamicin/cefazolin/ cefuroxime). The pooled number of patients with treatment success in the monotherapy group was 521/727 (71.7%), compared to 443/644 (68.8%) in the combination therapy group. The pooled relative risk ratio for treatment success was 1.03 (95% CI: 0.97 – 1.10). This was not considered clinically relevant (Figure 4).

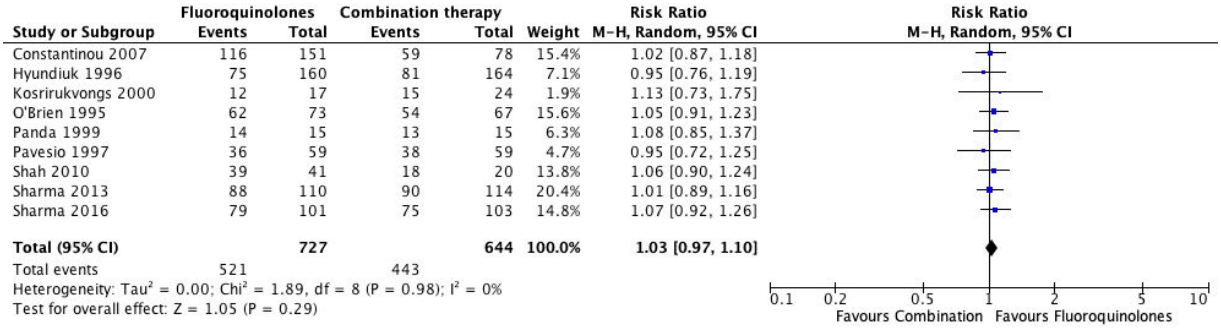


Figure 4. Forest plot showing the comparison between monotherapy with fluoroquinolones to combination therapy for the outcome treatment 64ochran. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; SD: standard deviation; I^2; statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Time to Cure

Due to variety in reporting, results could not be pooled for the main comparison.
Results for the subcomparisons were as follows:

- Moxifloxacin vs. tobramycin/cefazolin: MD = -1.24 (95% CI – 7.40 to 4.92, I^2 = 0%). Based on two studies, total study population: n = 195 (97 in moxifloxacin group vs. 98 in combination therapy group).
  Range of days to cure moxifloxacin: 24-36. Range of days to cure combination therapy: 25-38
  Median time to cure moxifloxacin: 24 (IQR: 4-45). Combination therapy: 24.5 (IQR: 4-48)
- Ofloxacin vs. tobramycin/cefazolin: MD = -4.23 (95% CI – 4.23 to 11.37, I^2 = 11%)
  Based on two studies, total study population: n = 185 (92 in ofloxacin group vs. 93 in combination therapy group).
  Range of days to cure ofloxacin: 15-46. Range of days to cure combination: 15-38.
- Gatifloxacin vs. tobramycin/cerazolin. Median time to cure gatifloxacin: 27.5 days (IQR: 5-45). Combination therapy: 24.5 (IQR: 4-48)

None of the differences found for the subcomparisions were statistically significant, nor clinically relevant.

Serious complications

All data on serious complications reported in the five individual studies describing this outcome were pooled for the main comparison monotherapy with fluoroquinolones (moxifloxacin/ofloxacin/ciprofloxacin/gatifloxacin) versus combination therapy with aminoglycosides and cephalosporin (tobramycin/gentamicin/cefazolin or/65ochrane6565). The pooled number of patients with serious complications in the monotherapy group was 34/418 (8.3%), compared to 36/330 (10.9%) in the combination therapy group. The pooled relative risk ratio for serious complications was 0.82 (95% CI: 0.54 – 1.26). On average, patients treated with monotherapy with fluoroquinolones experienced less serious complications. This was not considered clinically relevant (Figure 5).

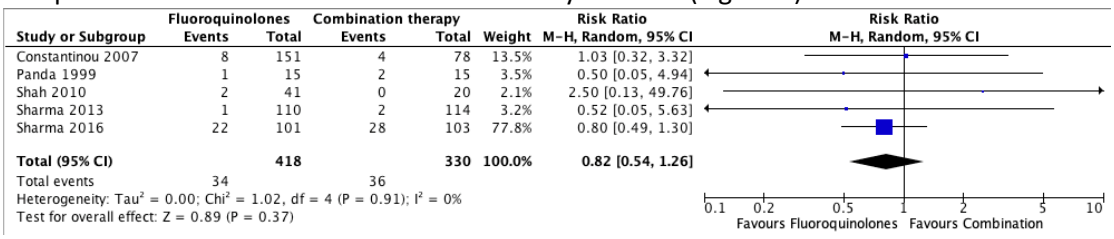


Figure 5. Forest plot showing the comparison between monotherapy with fluoroquinolones to combination therapy for the outcome serious complications. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; SD: standard deviation; I^2; statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Adverse effects

All data on adverse effects reported in the four individual studies describing this outcome were pooled for the main comparison monotherapy with fluoroquinolones (moxifloxacin/ofloxacin/ciprofloxacin/gatifloxacin) versus combination therapy with aminoglycosides and cephalosporin (tobramycin/gentamicin/cefazolin/ 65ochrane6565). The pooled number of patients with adverse effects in the monotherapy group was 15/443 (3.2%), compared to 57/368 (15.4%) in the combination therapy group. The pooled relative risk for adverse effects was 0.28 (95% CI: 0.17 – 0.48), favoring fluoroquinolones. On average, patients treated with monotherapy with fluoroquinolones experiences less adverse effects. This difference was considered clinically relevant (Figure 6).

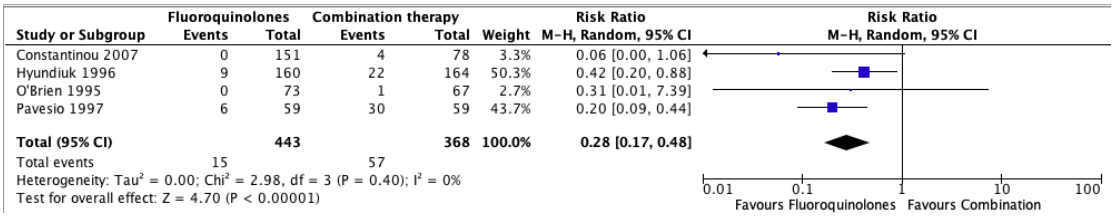


Figure 6. Forest plot showing the comparison between monotherapy with fluoroquinolones to combination therapy for the outcome serious complications. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; SD: standard deviation; I^2; statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Visual acuity

Due to variety in reporting, results could not be pooled for the main comparison. As a consequence, it was not possible to draw a conclusion. Visual acuity at follow-up for the different treatments at follow-up was as follows (Table 1)

Table 1: visual acuity at follow-up for treatment with either monotherapy (fluoroquinolones) or combination therapy

	Monotherapy	**Combination therapy (tobramycin/cefazolin)**
Moxifloxacin *Median (IQR)*	1.18 (IQR: 0.18 – 2.0)	0.78 (IQR: 0.18 – 2.7)
Moxifloxacin *Mean ± SD*	1.34 ± 0.53	1.3 ± 0.51
Ofloxacin	CF 20/60	CF to 20/80
Gatifloxacin *Median (IQR)*	1.18 (IQR: 0.18 – 2.3)	0.78 (IQR: 0.18 – 2.7)

Gatifloxacin *Mean ± SD*	1.14 ± 0.54	1.25 ± 0.54

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome **treatment success** was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 1 level because of study limitations including unclear role/involvement of the industry and uncertainty in randomization, allocation and blinding procedures (-1 risk of bias). The level of evidence was not downgraded because of conflicting results (inconsistency); applicability (bias due to indirectness); number of included patients (imprecision) or publication bias. The final level of evidence for treatment success was graded 'moderate'.

The level of evidence regarding the outcome **time to cure** was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of study limitations including lack of blinding and uncertainty on randomization and allocation procedures (-1 risk of bias) and the small number of included patients and the 95% confidence intervals crossing the boundaries of clinical decision making (-1 imprecision). The level of evidence was not downgraded because of conflicting results (inconsistency); applicability (bias due to indirectness) or publication bias. The final level of evidence for time to cure was graded 'low'.

The level of evidence regarding the outcome **serious complications** was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 3 levels because of study limitations including lack of blinding of the study participants and personnel (-1 risk of bias), the 95% confidence intervals crossing the boundaries of clinical decision making and small number of cases (-2 imprecision). The level of evidence was not downgraded because of conflicting results (inconsistency); applicability (bias due to indirectness) or publication bias. The final level of evidence for the outcome serious complications was graded 'very low'.

The level of evidence regarding the outcome **adverse effects** was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of study limitations including unclear role/involvement of the industry (-1 risk of bias) and small number of cases (-1 imprecision). The level of evidence was not downgraded because of conflicting results (inconsistency); applicability (bias due to indirectness) or publication bias. The final level of evidence for the outcome adverse effects was graded 'low'.

The level of evidence regarding the outcome **visual acuity** was not graded because it was not possible to pool the results and draw a(n) (overall) conclusion.

Conclusions

Moderate GRADE	*Treatment success* Treatment with monotherapy with fluoroquinolones probably does not reduce or increase treatment success when compared with treatment with a combination of antibiotics in patients with suspected bacterial keratitis. *Source: McDonald, 2014 (Constantinou, 2007; Hyundiuk 1996; Kosrirukvongs 2000; O'Brien 1995; Panda, 1999; Pavesio 1997 Shah 2010; Sharma, 2013); Sharma, 2016*

Low GRADE	*Time to cure* Treatment with monotherapy with fluoroquinolones may not reduce or increase time to cure when compared with a combination therapy of antibiotics in patients with suspected bacterial keratitis. *Source: McDonald 2014 (Constantinou, 2007; Panda 1999; Shah 2010)*

Very low GRADE	*Serious complications* The evidence is very uncertain about the effect of treatment with monotherapy with fluoroquinolones on serious complications when compared with treatment with a combination of antibiotics in patients with suspected bacterial keratitis. *Source*: *McDonald, 2014 (Constantinou, 2007; Panda, 1999; Shah 2010; Sharma, 2013) Sharma 2016)*

Low GRADE	*Adverse effects* Treatment with monotherapy with fluoroquinolones may result in a reduction in adverse effects when compared with treatment with a combination of antibiotics in patients with suspected bacterial keratitis. *Source: McDonald, 2014 (Constantinou, 2007; Hyundiuk, 1996; O'Brien, 1995; Pavesio 1997)*

No GRADE	*Visual acuity* Due to differences in measuring and reporting visual acuity, conclusion for the effect of monotherapy with fluoroquinolones on visual acuity when compared with treatment with combination therapy in patients with suspected bacterial keratitis could not be drawn. *Source: Mc Donald (Shah 2010; Sharma 2013, Panda, 1999) Sharma 2016*

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor de cruciale uitkomstmaat kans op genezing lijkt er geen verschil tussen het gebruik van fluorochinolonen als monotherapie vergeleken met een combinatie therapie van antibiotica. De bewijskracht hiervoor is redelijk. Van belang is wel dat de aangeraden hoge druppelfrequentie wordt aangehouden. Dit schema is opgenomen in tabel 2. Voor de uitkomstmaat tijd tot genezing lijkt ook geen verschil in duur tussen monotherapie en combinatie therapie, de bewijskracht hiervoor is echter laag. De gevonden studies konden niet gepoold worden omdat resultaten verschillend waren gerapporteerd. De overall bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten komt daardoor op 'laag' uit.

Voor de belangrijke uitkomstmaat ernstige complicaties werd een zeer lage bewijskracht gevonden: er is zodanig veel onzekerheid rondom het gevonden resultaat RR: 0,82 (95% BI: 0,54 – 1,26), dat het effect zowel in het voordeel van fluorochinolonen als in het voordeel van combinatietherapie kan liggen. Voor de belangrijke uitkomstmaat bijwerkingen werd een RR van 0,28 (95% BI: 0,17 – 0,48) gevonden, een statistisch significant en klinisch relevant effect. Bijwerkingen lijken minder vaak op te treden bij het gebruik van fluorochinolonen in vergelijking tot combinatie therapie. Bijwerkingen werden gedefinieerd als effecten die gerelateerd waren aan de medicatie zoals oculair ongemak (bijvoorbeeld pijn, brandend gevoel, stekend gevoel, irritatie, jeuk), chemische conjunctivitis (bijvoorbeeld oculaire, conjunctivale toxiciteit of bulbaire ulceratie) of witte precipitaten. De bewijskracht hiervoor is laag. Voor de belangrijke uitkomstmaat visus lijkt geen verschil tussen de mono- of combinatietherapie, de bewijskracht hiervoor is laag. Een vergelijking van de effecten van beide behandelopties op visus laat zien dat de waardes voor visus in een vergelijkbare range liggen. De daarbij horende brede interkwartiele afstand en grote SD's suggereren ook een vergelijkbaar resultaat. Door het gebrek aan 95% betrouwbaarheids intervallen, was het niet mogelijk om te beoordelen of de verschillen klinisch relevant of statistisch significant waren. Er lijkt echter geen verschil te zijn tussen gebruik monotherapie met fluorochinolonen of combinatietherapie op de uitkomst visus.

Er werd bij alle uitkomstmaten afgewaardeerd voor risk of bias vanwege een gebrek aan blindering, onduidelijkheid over de allocatie methode en betrokkenheid van de studie sponsor bij de uitvoering van de studie.

Monotherapie met fluorochinolonen lijkt even effectief te zijn als combinatie therapie met oogdruppels bij de initiële behandeling bij onbekende verwekker, indien gebruikt in een hoge frequentie van toediening. De gevonden uitkomsten gelden alleen zolang de verwekker onbekend is. Het kan zijn dat er op basis van het klinisch beeld al voordat de kweekuitslag bekend is toch gekozen wordt voor een combinatie behandeling van verschillende antibiotica. Uit de literatuur search blijkt dit echter niet beter te zijn dan in hoge frequentie druppelen met fluorochinolonen. Bij het bekend worden van de kweek kan het noodzakelijk zijn de ingestelde medicatie aan te passen. Zo hebben levofloxacine en moxifloxacine binnen de groep van fluorochinolonen een betere grampositieve dekking. Het is bekend dat *Pseudomonas aeruginosa* als veroorzaker bij contactlens- gerelateerde ulcera een grotere rol speelt. Antibiotica resistentiecijfers zijn zeer geografisch verschillend en dynamisch en dienen dus gemonitord te worden teneinde mogelijk aanpassingen in het antibioticum schema te doen. De onderzochte studies gebruikten allen een hoog doseringsschema van tenminste 48 uur, ieder uur een antibioticum druppel. Het kan zijn dat er in een lagere dosering een hogere resistentie is.

Tabel 2: druppelschema behandeling verdenking bacteriële keratitis met monotherapie

Dag	**Dosering**
Start zo snel mogelijk met mono antibiotica met een van de fluorochinolonen	
Dag 1	Ieder uur (ook gedurende de nacht)
Dag 2	Ieder uur (ook gedurende de nacht)
Dag 3	6 – 12 keer per dag, overweeg zalf voor de nacht
Dag 4	6 – 12 keer per dag, overweeg zalf voor de nacht
Nadien op geleide van klinisch beeld of kweek, zo nodig in overleg met arts-microbioloog, aanpassen	

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Patiënten zijn gebaat bij een zo snel mogelijke start van de behandeling ten einde het beste eindresultaat te behalen. Bij geen aangetoond voordeel van een combinatie therapie, zal monotherapie de voorkeur hebben. Bijwerkingen zoals pijn en irritatie lijken minder vaak op te treden bij het gebruik van fluorochinolonen druppels in vergelijking tot combinatie therapie. Therapietrouw is naar verwachting hoger bij monotherapie dan bij een combinatietherapie. De frequentie van druppelen is niet anders voor monotherapie vergeleken met combinatie therapie, maar het aantal druppels per dag is wel de helft minder. Bij beide vormen moet worden nagegaan of patiënten dit zelf kunnen, er hulp bij nodig hebben of zelfs voor dienen te worden opgenomen. De aanwezigheid van een partner of betrokkene lijkt compliance te verhogen. Het is goed als de behandelend arts actief naar de mogelijkheid van hulp van derden bij het druppelen te vragen. In geval van onmogelijkheid te voldoen aan het druppelschema en een klinische opname onwenselijk is, kan overwogen worden 6x per dag ofloxacine zalf te gebruiken als alternatief voor het ieder uur druppelen.

Kosten (middelenbeslag)

In het algemeen zal monotherapie kosteneffectiever zijn dan een combinatietherapie bij gelijk klinisch resultaat. Versterkte antibiotica druppels worden door de apotheek bereid waardoor de kosten ten opzichte van standaardbereidingen fors hoger zijn.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In Nederland zijn de volgende van alle hiervoor genoemde antibioticum oogdruppels verkrijgbaar: ofloxacine, moxifloxacine, gentamicine, tobramycine, ceftazidim en cefazoline, al dan niet als een geregistreerd product of een doorgeleverde gestandaardiseerde bereiding. Ciprofloxacine en gatifloxacin zijn niet in Nederland beschikbaar. Omdat niet alle antibiotica even gangbaar zijn en apotheekopslag beperkt is, kan het goed zijn om met lokale apotheken afspraken te maken over minimale beschikbaarheid van specifieke medicatie voor bacteriële keratitis teneinde direct te kunnen starten met de voorkeursbehandeling. Voor versterkte antibioticavormen zijn magistrale bereidingen nodig, waardoor medicatie vaak niet direct leverbaar is en later dan gewenst gestart wordt met behandelen. Helaas zijn beschikbaarheidsproblemen van diverse medicatie regelmatig aan de orde. Te overwegen valt om dan alsnog te kiezen voor combinatietherapie, als dat wel verstrekt kan worden. Voor patiënten is het van belang om snel, gemakkelijk en zonder extra kosten over de benodigde medicatie te beschikken.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij een verdenking op bacteriële keratitis waar de verwekker nog niet bekend is kan gekozen worden voor monotherapie met fluorochinolonen of een combinatie-behandeling met (fortified) antibiotica. Beide behandelingen hebben een gelijke frequentie van druppelen. Monotherapie is gemakkelijker in gebruik voor de patiënt. Op basis van de uitgebreide literatuuranalyse kon er wat betreft behandelsucces en tijd tot herstel geen duidelijk verschil worden aangetoond voor mono- dan wel combinatie therapie. Wat betreft het bijwerkingenprofiel van de oogdruppels is er een licht voordeel voor monotherapie. Op basis van dit voordeel, voordeel voor de patiënt voor monotherapie, verwachte kosteneffectiviteit en beschikbaarheid van de medicatie is monotherapie met fluorochinolonen (moxifloxacine of ofloxacine) de eerste keuze. Combinatietherapie blijft een goed alternatief gezien de beperkt gevonden verschillen. Start bij verdenking op een bacteriële keratitis als er nog geen kweekuitslag bekend is, zo snel mogelijk met fluorochinolonen oogdruppels. Een voorbeeld

van een druppelschema is gegeven in Tabel 2. Er is een laag bijwerkingenprofiel van deze medicatie en een hoge beschikbaarheid, zonder dat er een mindere effectiviteit wordt gevonden ten opzichte van combinatie antibiotica behandeling.
Combinatie therapie geeft een vergelijkbaar klinisch resultaat als monotherapie met fluorochinolonen. Mogelijk kan combinatie behandeling gunstiger zijn ter preventie van resistentie ontwikkeling, maar in de onderzochte studies leidde monotherapie niet vaker tot therapie falen. Het is mogelijk dat door de hoge frequentie van druppelen resistentie minder opspeelt. Ook andere klinische bevindingen kunnen leiden tot een keuze voor combinatie therapie ten faveure van monotherapie door het klinisch beeld, zoals het dragen van contactlenzen, eerdere infecties, ernst van de infectie, dreigende perforaties etc.
Combinatie antibiotica therapie, mits dit ook direct gestart kan worden, is geen 'slechter' alternatief en kan een weloverwogen optie zijn.
Wanneer de druppelfrequentie voor een patiënt thuis niet goed mogelijk is en een klinische opname onwenselijk kan als alternatief ofloxacine oogzalf 6x per dag worden overwogen.

Neem een kweek af nadat de patiënt is geïnformeerd over de procedure en de noodzaak van de kweek.

Start bij verdenking op een bacteriële keratitis (ulcus > 2 mm) als er nog geen kweekuitslag bekend is, zo snel mogelijk met fluorochinolonen antibioticum oogdruppels, volgens onderstaand schema:

Schrijf een druppelschema voor van tenminste ieder uur gedurende de eerste 48 uur. Houd dag 3 en 4 een druppelschema aan van minimaal 6x tot 12x per dag en geef eventueel voor de nacht zalf.

Pas de medicatie aan op geleide van de kweek, zo nodig in overleg met de arts-microbioloog en bouw medicatie af op basis van het klinische beeld.

Stop pas met antibiotica als het epitheel is gesloten.
Benadruk het belang van compliance van de frequentie van druppelen bij de patiënt. Vraag de patiënt naar de aanwezigheid van een partner of andere betrokkene die de compliance van druppelen kan helpen waarborgen.

*zie bijlagen 1.3 *hoe materiaal af te nemen,* 3.1 *stroomschema start empirische behandeling,* 3.2 *stroomschema start empirische behandeling 1 week.* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Literatuur

McDonald EM, Ram FS, Patel DV, McGhee CN. Topical antibiotics for the management of bacterial keratitis: an evidence-based review of high quality 70ochrane7070 controlled trials. Br J Ophthalmol. 2014 Nov;98(11):1470-7.

Sharma N, Arora T, Jain V, Agarwal T, Jain R, Jain V, Yadav CP, Titiyal J, Satpathy G. Gatifloxacin 0.3% Versus Fortified Tobramycin-Cefazolin in Treating Nonperforated Bacterial Corneal Ulcers: Randomized, Controlled Trial. Cornea. 2016 Jan;35(1):56-61.

Bijlagen bij module 3 behandeling verdenking bacteriële keratitis (onbekende verwekker)

Bijlage 3.1 Stroomschema Start empirische behandeling 1 dag
Bijlage 3.2 Stroomschema Empirische behandeling 1 week

5

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control I	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
McDonald 2014 Study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise *)	SR and meta-analysis of RCT's *Literature search up to March 2013* **A**: Constantinou (2007) **B**: Hyundiuk (1996) **C**: Kosrirukvongs (2000) **D**: O'Brien (1995) **E**: Panda (1999) **F:** Pavesio (1997) **G**: Shah (2010) **H**: Sharma (2013) Study design: RCT <u>Setting and Country</u>: **A**: Australia **B**: Multinational **C**: Thailand **D**: USA, multicentre	<u>Inclusion criteria SR:</u> Trials comparing 2 or more topical ocular antibiotics administered for at least 7 days, with intensive topical ocular antibiotic cover (drops administered every 30-60 min) for the first 48 h, followed by at least 2-4 h regime until day 5. <u>Exclusion criteria SR:</u> Placebo controlled trials *16 studies included of which 8 included*	**fluorochinolonen (monotherapy)** **A1**: Moxifloxacin 0.3% drops for 7 days / until epithelialization **A2:** Ofloxacin 0.3% drops for 7 days / until epithelialization **B**: Ciprofloxacin 0.3% for 14 days **C**: Ciprofloxacin 0.3% until healing **D**: Ofloxacin 0.3% until healing **E**: Ofloxacin 0.3% for 1 week until 1 week after complete resolution **F**: Ofloxacin 0.3% until re-epithelialization **G1**: moxifloxacin 0.5% until re-epithelialization **G2:** gatifloxacin 0.3% until re-epithelialization **H**: moxifloxacin 0.5% until ulcer healed	**Aminoglycoside/cephalosporin (combination therapy)** **A**: Tobramycin 1.33% / cefazolin 5% for 7 days / until epithelialization **B**: Tobramycin 1.3% / cefazolin 5% for 16 days + if required **C**: Gentamicin 1.4% / cefazolin 5% until healing **D**: Tobramycin 1.5% / cefazolin 10% for 28 days or after healing **E**: Tobramycin 1.5% / cefazolin 10% until 1 week after complete resolution **F**: Gentamicin 1.4% / Cefuroxime 5% until re-epithelialization **G**: Tobramycin 1.3% / cefazolin 5% **H**: Tobramycin 1.3% / cefazolin 5% for 3 months	<u>End-point of follow-up</u>: **A**: epithelialization, final visit at 2-3 months **B**: 14 days/16 days+, participants stopped drug once re-epithelialized **C**: until healing, duration not stated **D**: until healing/28 days or after healing occurred **E**: 1 week after healing **F**: until healing **G**: until ulcer healed **H**: until ulcer healed / 3 months <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> It is stated that: "*all trials accounted for all participants"*	<u>RR (95% CI) of treatment success</u> *Data extracted from the individual studies **A1***: 1.01 (0.85 – 1.21) **A2*:** 1.05 (0.88 – 1.27) **B**: 0.95 (0.76 – 1.19) **C:** 1.13 (0.73 – 1.75) **D:** 1.05 (0.91 – 1.23) **E:** 1.08 (0.85 – 1.37) **F:** 0.95 (0.72 – 1.25) **G1*:** 1.06 (0.88 – 1.26) **G2*:** 1.06 (0.89 – 1.26) **H:** 1.01 (0.89 – 1.16) <u>Time to cure (days): mean difference ± SD (95% CI) I vs. C</u> **A1***: 36.4 (27.8-44.9) vs. 38.2 (29.7 – 46.8) **A2*:** 46.2 (37.5 – 54.9) vs. 38.2 (29.7 – 46.8) **C*:** 15.6 vs. 14.6 **E*:** 15.0 ± 3.86 vs. 15.46 ± 3.86 **G1*:** 24 (range: 4 – 45) vs. 24.5 (range: 4 – 48)	<u>Facultative</u>: The author concluded that: "*there was no difference in the efficacy of monotherapy with fluoroquinolones in the treatment of bacterial corneal ulcers when compared with combination therapy of fortified antibiotics"* Some of the pooled effects were not retrieved from the systematic review but calculated by hand since some of the studies included for the review were not considered relevant for the research question. Outcome measures with a * were retrieved from the individual studies. <u>Risk of Bias</u>

	E: India **F**: UK **G**: India, single centre **H**: India, single centre <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> **A, B, F:** pharmaceutical company (unrestricted grant), no conflicts of interest: **D:** pharmaceutical company, involvement of company not clear: **C, G, H:** Non-commercial funding / no conflicts of interest. **E:** not stated:	*relevant treatment options* <u>Important patient characteristics at baseline</u>: <u>N, mean age</u> **A**: n = 229, 28,2 yrs **B**: n = 324, 45.2 yrs **C**: n = 41, 47.6 yrs **D**: n = 140, 46 yrs **E**: n = 30, ? yrs **F**: n = 122, 48.6 yrs **G**: n = 61, 39.7 yrs **H**: n = 224, 12-90 yrs <u>*Sex*</u>: **A**: 59% male **B**: 47% male **C**: 65.9% male **D**: 46% male **E**: 60% male **F**: 58% male **G**: 66% male **H**: not stated Groups comparable at baseline? Yes	Subcomparison 1 : Fluoroquinolones Subcomparison 2 : Fluoroquinolones Subcomparison 3 : Fluoroquinolones	Subcomparison 1: Gentamycin/cefazolin Subomparison 2: Tobramycin/cefazolin Subcomparison 3: Gentamycin/cefuroxime		**G2*:** 27.5 (5-45) vs. 24.5 (range: 4 – 48) - moxifloxacin vs. Tobramycin/cefazolin: pooled MD -1.24 (95% CI: -7.40 to 4.92), I^2: 0% - ofloxacin vs tobramycin/cefazolin: pooled MD: -3.57 (95% CI: -4.23 to 11.37), I^2 = 11% <u>RR of serious complications I VS. C – RR (95% CI)</u> **A1*:** 5/77 vs. 4/78 – RR: 1.27 (0.35 – 4.54) **A2*:** 3/74 vs. 4/78 – RR: 0.79 (0.18 – 3.41) **C*:** no data **E*:** 1/15 vs. 2/15 – RR: 0.50 (0.05 – 4.94) **F*:** ? **G1*:** 0/20 vs 0/20 – RR: 0 **G2*:** 2/21 vs 0/20 – RR: 4.77 (0.24 – 93.67) **H*:** 1/110 vs 2/114 – RR: 0.52 (0.05 – 5.63) <u>RR of adverse effects I vs. C – RR (95% CI)</u> **A1*:** 0/77 vs. 4/78 – RR: 0.11 (0.01 – 2.06) **A2*:** 0/74 vs. 4/78 – RR: 0.12 (0.01 – 2.14) **B*:** 9/160 vs. 22/164 – RR: 0.42 (0.20 – 0.88) **C*:** no data **D*:** 0/73 vs. 1/67 – RR: 0.31 (0.01 – 7.39) **F*:** 6/59 vs. 30/59 – RR 0.20 (0.09 – 0.44)	RS = random sequence generation AC = allocation concealment BP = blinding participants and personnel BO = blinding outcome assessment IO = incomplete outcome OB = other Bias low = low risk of bias high = high risk of bias unclear risk of bias **A:** RS = low; AC = unclear; BP = high; BO = unclear; IO = low; OB = high **B:** RS = low; AC = low; BP = low; BO = low; IO = low; OB = high **C:** RS = unclear; AC = unclear; BP = unclear; BO = unclear; IO = low; OB = unclear **D:** RS = low; AC = low; BP = low; BO = low; IO = low; OB = high **E:** RS = unclear; AC = low; BP = low; BO = low; IO = low; OB = unclear **F:** RS = low; AC = unclear; BP = low; BO = unclear; IO = low; OB = high **G:** RS = low; AC = low; BP = high; BO = high; IO = low; OB = low **H:** RS = low; AC = low; BP = unclear; BO = low; IO = unclear; OB = low

						Outcome 5: visual acuity **E:** CF to 20/60 vs. CF to 20/80 **G1:** 1.18 (IQR: 0.18 – 2) vs. 0.78 (IQR: 0.18 – 2.7) **G2:** 1.18 (IQR: 0.18 – 2.3) vs. 0.78 (0.18 – 2.7) **H:** 1.34 ± 0.53 vs. c: 1.3 ± 0.51	

Evidence table for intervention studies studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])[1]

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control I [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Sharma 2016	Type of study: RCT Setting and country: Single centre, India Funding and conflicts of interest: None	Inclusion criteria: -patients with proven bacterial corneal ulcers -patients > 12 years Exclusion criteria: -Patients with suspected fungal, viral, or *Acanthamoeba* ulcers. -Patients with known allergy to fluoroquinolones, aminoglycosides or cephalosporins - Pregnant and lactating women N total at baseline:	Gatifloxacin 0.3% *dosage schedule: for the first 72 hours treatment was given hourly, after 72 hours treatment was given every 2 hours, for the next 7 days, then reduced to 4 times/day until ulcer was healed	Fortified Tobramycin (1.4%) + fortified Cefazolin (5% mg/ml) *dosage schedule: for the first 72 hours treatment was given hourly, after 72 hours treatment was given every 2 hours, for the next 7 days, then reduced to 4 times/day until ulcer was healed	Length of follow-up: Follow-up at: day 4, day 7, day 14, day 21. Endpoint of follow-up: day 90 (3 months) Loss-to-follow-up: I: n = 6 (6%) Reasons: not described C: n = 7 (7%) N (%) Reasons: not described Incomplete outcome data: No incomplete outcome data	Resolution of keratitis + healing of the ulcer at 3 months follow-up: I: 79/101 (78.2%) C: 75/103 (72.8%) % healing difference: 5.4% (90% CI -4.5 to 15.3) Visual acuity at 3-month follow-up (mean ± SD) I: 1.14 ± 0.55 C: 1.25 ± 0.54	Instead of a 95% CI, a 90% CI was reported in the article, 95% CI was calculated by hand

		Intervention: 101 Control: 103 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *For example age ± SD:* *I:* *34.7% aged 30-49* *42.6% aged 50-69* *C:* *33% aged 30-49* *44.7% aged 50-69* *Sex: not reported* Groups comparable at baseline? Yes					

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PloS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question?[1] Yes/no/unclear	Comprehensive and systematic literature search?[2] Yes/no/unclear	Description of included and excluded studies?[3] Yes/no/unclear	Description of relevant characteristics of included studies?[4] Yes/no/unclear	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5] Yes/no/unclear /notapplicable	Assessment of scientific quality of included studies?[6] Yes/no/unclear	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7] Yes/no/unclear	Potential risk of publication bias taken into account?[8] Yes/no/unclear	Potential conflicts of interest reported?[9] Yes/no/unclear
McDonald (2014)	Yes; Reason: PICO and inclusion criteria were predefined.	Yes; Reason: search period and search strategy were described. Database Medline + EMBASE were searched	No; Reason: general description of reason for exclusion but not without references to individual studies	Yes; Reason: table with characteristics of included studies included as a supplement	n.a. Reason: only RCTs were included	Yes; Reason: risk of bias was assessed for the individual studies and presented in a risk of bias table	Yes; I^2 calculated for comparisons, I^2 = low	No; Reason: no funnel plot or test included; neither publication bias was assessed in Risk of Bias table	Yes; Reason: described for the SR and source of funding/conflicts of interest described in Risk of Bias assessment + characteristics table

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Risk of bias table for interventions studies (cohort studies based on risk of bias tool by the CLARITY Group at McMaster University)

Study reference (first author, publication year)	**Was the allocation sequence adequately generated?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was the allocation adequately concealed?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented?** **Were patients blinded?** **Were healthcare providers blinded?** **Were data collectors blinded?** **Were outcome assessors blinded?** **Were data analysts blinded?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Are reports of the study free of selective outcome reporting?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Overall risk of bias** **If applicable/necessary, per outcome measure** **LOW** **Some concerns** **HIGH**
Sharma 2016	Definitely yes; Reason: a computer-generated random number table was used to randomise the patients	Definitely yes; Reason: medications were dispensed by an investigator who was unaware of the clinical findings and investigations	Probably no Reason: only reported that the investigator dispensing the treatments was blinded, no other information on blinding of patients or healthcare providers	Definitely yes; Reason: follow-up was infrequent and similar across groups	Definitely yes Reason: outcomes predefined in the study protocol are reported	Probably yes; Reason: no other sources of bias could be identified	Low Reason: only potential source of bias can be caused by the lack of blinding

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Hanet MS, Jamart J, Chaves AP. Fluoroquinolones or fortified antibiotics for treating bacterial keratitis: systematic review and meta-analysis of comparative studies. Can J Ophthalmol. 2012 Dec;47(6):493-9. Doi: 10.1016/j.jcjo.2012.09.001. PMID: 23217502.	More recent systematic reviews available + included studies are also in McDonald
Zhang Z, Cao K, Liu J, Wei Z, Xu X, Liang Q. Pathogens and Antibiotic Susceptibilities of Global Bacterial Keratitis: A Meta-Analysis. Antibiotics (Basel). 2022 Feb 12;11(2):238. Doi: 10.3390/antibiotics11020238. PMID: 35203840; PMCID: PMC8868051.	Does not comply with the PICO; wrong outcome
Wong RL, Gangwani RA, Yu LW, Lai JS. New treatments for bacterial keratitis. J Ophthalmol. 2012;2012:831502. Doi: 10.1155/2012/831502. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22991650; PMCID: PMC3444050.	More recent systematic reviews available + included studies are also in McDonald
Dakhil TAB, Stone DU, Gritz DC. Adjunctive Therapies for Bacterial Keratitis. Middle East Afr J Ophthalmol. 2017 Jan-Mar;24(1):11-17. Doi: 10.4103/meajo.MEAJO_264_16. PMID: 28546687; PMCID: PMC5433122.	Does not comply with PICO; wrong intervention
Willcox MD. Management and treatment of contact lens-related Pseudomonas keratitis. Clin Ophthalmol. 2012;6:919-24. Doi: 10.2147/OPTH.S25168. Epub 2012 Jun 18. PMID: 22791973; PMCID: PMC3392919.	Wrong study design; non-systematic search was executed
Sharma N, Goel M, Bansal S, Agarwal P, Titiyal JS, Upadhyaya AD, Vajpayee RB. Evaluation of moxifloxacin 0.5% in treatment of nonperforated bacterial corneal ulcers: a randomized controlled trial. Ophthalmology. 2013 Jun;120(6):1173-8. Doi: 10.1016/j.ophtha.2012.11.013. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23415776.	In systematic review of McDonald (2014)
Shah VM, Tandon R, Satpathy G, Nayak N, Chawla B, Agarwal T, Sharma N, Titiyal JS, Vajpayee RB. Randomized clinical study for comparative evaluation of fourth-generation fluoroquinolones with the combination of fortified antibiotics in the treatment of bacterial corneal ulcers. Cornea. 2010 Jul;29(7):751-7. Doi: 10.1097/ICO.0b013e3181ca2ba3. PMID: 20489580.	In systematic review of McDonald (2014)
Kasetsuwan, N., Tanthuvanit, P., & Reinprayoon, U. (2011). The efficacy and safety of 0.5% Levofloxacin versus fortified Cefazolin and Amikacin ophthalmic solution for the treatment of suspected and culture-proven cases of infectious bacterial keratitis: a comparative study.	In systematic review of McDonald (2014)
Bashir H, Dave A, Mathur U. Gatifloxacin 0.3% Versus Fortified Tobramycin-Cefazolin in Treating Nonperforated Bacterial Corneal Ulcers: Randomized, Controlled Trial. Cornea. 2016 Aug;35(8):e22-3. Doi: 10.1097/ICO.0000000000000897. PMID: 27227400.	Wrong study design: letter to editor

5

Literature search strategy

Algemene informatie

Richtlijn: Infectieuze keratitis	
Uitgangsvraag: Wat is de optimale behandeling bij verdenking op een bacteriële keratitis?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 22-03-2022
Periode: 2010-heden	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	

Toelichting:

→ Voor deze vraag heeft de werkgroep besloten te zoeken op de P en I van de PICO:

- (Bacteriele) keratitis
- Behandeling met antibiotica*

*Voor de verschillende antibiotica is eerst een uitgebreid zoekblok bekeken, met alle mogelijke synoniemen voor de genoemde middelen. Echter, een beknopte versie zonder alle synoniemen leverde dezelfde resultaten op. Voor de leesbaarheid van de zoekstrategie is er met deze versie gewerkt.

→ Door te zoeken op P en I worden ook artikelen gevonden die:

- Antibiotica met fluorchinolonen vergelijken
- Versterkte versus niet versterkte antibiotica vergelijken

→ De twee opgegeven sleutelartikelen worden gevonden met de zoekopdracht.

Zoekopbrengst

	EMBASE	**OVID/MEDLINE**	**Ontdubbeld**
SRs	36	17	38
RCT	41	53	72
Totaal	77	70	**110**

5

Zoekstrategie

Embase.com

No.	**Query**	**Results**
#12	#10 OR #11	77
#11	#7 AND #9 NOT #10 **= RCT**	41
#10	#7 AND #8 **= SR**	36
#9	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1888085
#8	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR 78ochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	733409

#7	#5 AND #6 AND ([79ochran]/lim OR [dutch]/lim) AND [2010-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1145
#6	'antibiotic agent'/exp/mj OR 'gentamicin'/exp OR 'ceftazidime'/exp OR 'cefazolin'/exp OR 'cephalosporin'/exp OR 'tobramycin'/exp OR 'ciprofloxacin'/exp OR 'gatifloxacin'/exp OR 'gentamicin*':ti,ab,kw OR 'ceftazidime':ti,ab,kw OR 'cefazolin*':ti,ab,kw OR 'cephalosporin*':ti,ab,kw OR 'tobramycin*':ti,ab,kw OR 'ciprofloxacin*':ti,ab,kw OR 'gatifloxacin*':ti,ab,kw OR cidomycin:ti,ab,kw OR genticyn:ti,ab,kw OR garamycin:ti,ab,kw OR fortaz:ti,ab,kw OR biozid:ti,ab,kw OR tazicef:ti,ab,kw OR ancef:ti,ab,kw OR cefacidal:ti,ab,kw OR nebcin:ti,ab,kw OR tobrex:ti,ab,kw OR tobi:ti,ab,kw OR ciloxan:ti,ab,kw OR cipro:ti,ab,kw OR neofloxin:ti,ab,kw OR gatiflo:ti,ab,kw OR tequin:ti,ab,kw OR zymar:ti,ab,kw	832528
#5	'keratitis'/exp/mj OR keratitis:ti,ab,kw OR ((cornea* NEAR/3 (ulcer* OR ulcus)):ti,ab,kw)	31789

Ovid/Medline

#	Searches	Results
9	7 or 8	70
8	(4 and 6) not 7 **= RCT**	53
7	4 and 5 **= SR**	17
6	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. Or rct?.ti,ab. Or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. Or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1360835
5	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. Or systematic review/ or 79ochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. Or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. Or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. Or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. Or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. Or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. Or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. Or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. Or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. Or (medline or pubmed or embase or 79ochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	554158
4	limit 3 to ((79ochran language or dutch) and yr="2010 -Current")	735
3	1 and 2	2097
2	exp *Anti-Bacterial Agents/ or exp Gentamicins/ or exp Ceftazidime/ or exp Cefazolin/ or exp Cephalosporins/ or exp Tobramycin/ or exp Ciprofloxacin/ or exp Gatifloxacin/ or 'gentamicin*'.ti,ab,kf. Or 'ceftazidime'.ti,ab,kf. Or 'cefazolin*'.ti,ab,kf. Or 'cephalosporin*'.ti,ab,kf. Or 'tobramycin*'.ti,ab,kf. Or 'ciprofloxacin*'.ti,ab,kf. Or 'gatifloxacin*'.ti,ab,kf. Or cidomycin.ti,ab,kf. Or genticyn.ti,ab,kf. Or garamycin.ti,ab,kf. Or fortaz.ti,ab,kf. Or biozid.ti,ab,kf. Or tazicef.ti,ab,kf. Or ancef.ti,ab,kf. Or cefacidal.ti,ab,kf. Or nebcin.ti,ab,kf. Or tobrex.ti,ab,kf. Or tobi.ti,ab,kf. Or ciloxan.ti,ab,kf. Or cipro.ti,ab,kf. Or neofloxin.ti,ab,kf. Or gatiflo.ti,ab,kf. Or tequin.ti,ab,kf. Or zymar.ti,ab,kf.	530023
1	exp keratitis/ or keratitis.ti,ab,kf. Or (cornea* adj3 (ulcer* or ulcus)).ti,ab,kf.	28595

5

Module 4. Behandeling schimmel keratitis

Uitgangsvraag

Wat is de optimale primaire behandeling van schimmel keratitis?

Deelvraag: Wat is de plaats van natamycine bij de behandeling van schimmel keratitis?

Inleiding

Keratitis ten gevolge van een schimmel is erg bedreigend voor het zicht. Herkenning is moeilijker dan bij de bacteriële variant en daardoor wordt vaak pas laat de diagnose gesteld. Een schimmel wordt ofwel als co-infectie aangetroffen, bijvoorbeeld bij een niet genezend bacterieel ulcus, ofwel primair, na een organisch trauma, bij een contactlensdrager of bij ocular surface disease. Karakteristiek is een infiltraat met veervormige randen, eventueel geflankeerd door satellietjes of multipele kleine infiltraten. Er kan zich vrij vroeg al een flink beslag tegen het endotheel ontwikkelen.
Medicamenteuze therapie is minder effectief, zeker in een gevorderd stadium. Op dit moment bestaat er een grote praktijkvariatie met betrekking tot de medicamenteuze therapie van een schimmel keratitis. Het ontbreekt aan een (inter)nationale consensus. Verder zijn de medicamenteuze mogelijkheden beperkt en niet allemaal makkelijk verkrijgbaar. Internationaal wordt veel gebruik gemaakt van natamycine als primaire lokale therapie. Dit middel is in Nederland niet beschikbaar. In deze module wordt bestudeerd wat de optimale primaire behandeling is van een schimmel keratitis, en of natamycine een plaats moet krijgen in de mogelijkheden voor behandeling in Nederland.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the effectiveness and safety of natamycin compared to voriconazole, chlorhexidine and amphotericin B in the treatment of patients with fungal keratitis?

P: Patients with fungal keratitis
I: natamycin
C: voriconazole, chlorhexidine, amphotericin B
O: Cure (clinical and microbiological), time to clinical cure, *serious* adverse effects, and quality of life.

<u>Relevant outcome measures</u>

The guideline development group considered cure (clinical and microbiological) as a critical outcome measure for decision making; time to clinical cure, adverse effects and quality of life were considered as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome ‘cure’ as follows:

- Microbiological cure was defined as a negative culture
- Clinical cure was defined a resolution of the ulcer. In case of fungal keratitis, there is the possibility of a closed epithelium, while the infiltrate is still present. As a consequence, a closed epithelium does not necessarily indicate a healed infiltrate. Therefore, the working group decided not to use epithelial healing as a measure for clinical cure.

For the outcomes ‘time to clinical cure’, ‘serious adverse events’ and ‘quality of life’, the working group did not define the outcome measures but used the definitions used the included studies.

The working group defined a relative risk (RR) for dichotomous outcomes of <0.80 and >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference. This applies to the outcome treatment success and adverse effects. For the outcome time to clinical cure, a threshold of 21 days was set as a minimal clinically important difference. For the outcome quality of life, a 10% difference, assessed with a validated scale was set as a minimal clinically important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 21st of March 2022. The systematic review of Flor Cruz (2015) was identified and used a search strategy identical to the search criteria for this guideline chapter concerning natamycin, voriconazole and chlorhexidine. Therefore, for the interventions natamycin, voriconazole and chlorhexidine, additional studies published between 2015 to 21st of March 2022 were searched. For studies on the intervention amphotericin B no data restriction was applied. Search terms for both filamentous and yeasts infections were included. A separate search term for candida was not used. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 65 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials comparing local interventions natamycin, voriconazole, chlorhexidine B and amphotericin B (not intravenous or oral) for the treatment of fungal keratitis (filamentous and yeast infections). Eight studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, four studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included.

Results

One systematic review and three RCTs were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

Systematic review

Flor Cruz (2015) performed a Cochrane systematic review with meta-analysis on medical interventions for fungal keratitis. The databases CENTRAL (which contains the Cochrane Eyes and Vision Group Trials Register), Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily, Ovid OLDMEDLINE, EMBASE Latin American and Caribbean Health Sciences Literature Database (LILACS), the ISRCTN registry, ClinicalTrials.gov, and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) for RCTs studying medical interventions for fungal keratitis were searched. The search was executed in March 2015. Inclusion criteria for the systematic review were participants diagnosed with fungal keratitis (diagnosed either microbiologically or clinically). Studies with participants suffering from mixed bacterial and fungal infections were excluded. Studies should have at least a two-month follow-up (however, there were also studies included with a shorter follow-up period, if applicable, this was explicitly reported). Studies describing any antifungal drug, compared against each other, or compared to a placebo treatment were included. The treatments that were compared in the

studies included in the systematic review were: topical natamycin, topical voriconazole and topical chlorhexidine gluconate. Outcomes in this systematic review included clinical cure (at two to three months), time to clinical cure, compliance with treatments, adverse effects (corneal thinning, descemetocele formation, corneal perforation, endophthalmitis, chemosis, punctate keratopathy, recurrent epithelial erosions, conjunctival injections, ulceration and necrosis of conjunctiva, hepatotoxicity and renal toxicity) and quality of life. In total twelve studies were included in the systematic review, which were mainly conducted in India. Of these twelve studies included in the review, five studies matched the PICO and were therefore relevant for the purpose of this guideline (Arora, 2011; MUTT trial, 2010; Prajna, 2010; Rahman 1997; Rahman 1998;). Main reason for excluding RCT's from this systematic was the comparison of oral treatments for fungal keratitis. The studies of Arora (2011), MUTT (2010) and Prajna (2010) compared natamycin (5%) with voriconazole (1%). The studies of Rahman (1997) and Rahman (1998) compared natamycin (5%) with chlorhexidine (0.05%, 0.1% and 0.2%). Results for the different concentrations were combined, however chlorhexidine 0.2% was mostly used; in 52 patients in total (Rahman 1997; Rahman 1998). Chlorhexidine 0.05% and chlorhexidine 0.1% were used in 8 and 17 patients respectively (Rahman 1997). The study of Rahman (1998) used natamycin 2.5%, however, in this review (Flor Cruz, 2015) results of this concentration were combined with results of natamycin 5%.

Randomized controlled trials

The RCT performed by **Hoffman (2022)** compared treatment of filamentous fungal keratitis with topical chlorhexidine 0.2% with treatment with topical natamycin 5%. The study was executed in a tertiary care hospital in Nepal. Adults suffering from acute microbial keratitis, with evidence of filamentous fungal infection were eligible to participate. People with mixed bacterial-fungal infection were also eligible to participate. Exclusion criteria included prior topical antifungal use, no perception of light visual acuity in the affected eye, and very severe ulcers warranting immediate surgical intervention (e.g., impending perforations and perforated corneal ulcers). In total, 178 patients were randomly assigned to treatment with 0.2% chlorhexidine, and 176 were assigned to treatment with 5% natamycin. For the first 48 hours, one drop was given hourly. Then, hourly while awake for the next 5 days, and every 2 hours while awake until week 3 a drop was given. Outcomes included microbiological cure at 7 days, time to full epithelial healing and serious adverse effects, like perforation or therapeutic penetrating keratoplasty at 3 months. Data on microbiological cure was only available for 148 patients, as a repeated culture was not performed in 208 patients.

In the RCT of **Prajna (2020)** treatment of filamentous fungal keratitis with natamycin was compared to treatment with amphotericin B. The study was executed in an eye hospital in India. Patients aged 18 – 70 years, with a corneal ulcer, positive smear for filamentous fungus and visual acuity of 20/70 (logMAR 0.54) or worse were eligible to participate. Participants with concomitant infection with herpes or bacteria were excluded, as well as patients with involvement of posterior stroma of the cornea and thin cornea's of less than 350 micron. In total, 26 patients were assigned to topical natamycin 5% eyedrops, and 30 patients were assigned to topical amphotericin B 0.15% eyedrops. The eyedrops were administered every hour while awake, the duration of treatment was not reported. The participants received additional therapy of homatropine 2% for 3 times daily. Follow-up was at three days, three weeks, and three months. Outcomes that were assessed at follow-up included microbiological cure at 3 days, percentage of participants with epithelial healing and serious adverse effects.

In the double blind RCT of **Sharma (2015)** treatment of fungal keratitis with topical voriconazole was compared to treatment with topical natamycin. The study was executed in three tertiary centres in India. Patients with a diagnosis of fungal keratitis (positive corneal scraping and ulcer 2 – 6 mm), aged 18 years and older were eligible to participate. Patients with bacterial growth were excluded, as well as patients with a deeply located infiltrate (>2/3 stromal depth) or an impending or actual perforation. In total, 58 patients were randomly assigned to topical 1% voriconazole eye drops and 60 patients were assigned to topical 5% natamycin eye drops. The dosage schedule was as follows: day 1-3 one drop every hour 24 hours, day 4 one drop every hour while wake and one drop per 3 hours while sleeping, day 5 and further one drop every two hours while awake. Seven participants were lost to follow-up and in the control group four. Additionally, in both groups six people had missing outcome data. Outcomes included healing (resolving of the ulcer) at 7 days. Patients in the voriconazole group who not experienced healing at 7 days, switched over to treatment with natamycin. Therefore, outcomes assessed after 7 days could not be used.

Results

The results were presented for the 3 separate comparisons:

- Comparison 1: Topical natamycin (5%) versus topical voriconazole (1%)
- Comparison 2: Topical natamycin (5%) versus topical chlorhexidine gluconate (0.05%, 0.1% and 0.2%)
- Comparison 3: Topical natamycin (5%) versus topical amphotericin B (0.15%)

Comparison 1: Topical natamycin (5%) versus topical voriconazole (1%)

Cure

Microbiological cure (negative culture)

One study reported the outcome microbiological cure, at **6 days**, for the comparison natamycin (5%) with voriconazole (1%) (MUTT, 2010). Of the patients receiving natamycin 132/155 (85.2%) had a negative culture, compared to 75/144 (52.1%) of the patients receiving voriconazole. The Risk Ratio (RR) was 1.64 (95% CI: 1.38 to 1.94), favoring treatment with natamycin (Table 1). This was considered clinically relevant.

Clinical cure

Two studies reported clinical cure for the comparison natamycin (5%) with voriconazole (1%) (Arora 2011; Sharma 2015). Arora (2011) reported clinical cure (resolution of ulcer) at **eight weeks**. In the natamycin group, all patients were cured at eight weeks (15/15; 100%), in the voriconazole group 14 patients were cured at eight weeks (14/15; 93.3%). The Risk Ratio (RR) was 1.07 (95% CI: 0.89 to 1.28). Sharma (2015) reported clinical cure (complete absence of stromal infiltrate, plaque and satellite lesions) at **seven days.** In the natamycin group, 35/54 (65%) patients experienced clinical cure compared to 34/50 (68%) in the voriconazole group. The RR was 0.95 (95% CI: 0.73 to 1.25; Table 1)

Table 1: studies on clinical cure for the comparison natamycin (5%) versus voriconazole (1%)
RR > 1.00 favouring treatment with natamycin; RR < 1.00 favouring treatment with voriconazole.

Study		Follow-up duration	Risk Ratio (95% CI)	N (natamycin/voriconazole)
MUTT 2010 (Flor Cruz, 2015)	Microbiological	6 days	1.64 (1.38 to 1.94)	155 / 144
Arora, 2011 (Flor Cruz, 2015)	Clinical	8 weeks	1.07 (0.89 to 1.28)	15 / 15
Sharma, 2015	Clinical	7 days	0.95 (0.73 to 1.25)	54 / 50

Time to clinical cure

Three studies reported time to clinical cure for the comparison natamycin (5%) with voriconazole (1%) (Arora 2011, MUTT, 2010, Prajna 2010). Arora (2011) reported a mean time to clinical cure of 24.3 days for the patients treated with natamycin (n = 15), and 27.4 days for the patients treated with voriconazole (n = 14, with healed ulcer). MUTT (2010) reported a median time to re-epithelialization of 31 days (IQR: 21-50 days) for the natamycin group and 39 days (IQR: 28-53 days) in the voriconazole group. A Hazard Ratio (HR) of 1.25 (95% CI 0.95 to 1.65), favoring natamycin was reported. Prajna (2010) reported a HR 0.95 (95% CI 0.88 to 1.15; Table 2)

Table 2: studies on time to clinical cure for the comparison natamycin (5%) versus voriconazole (1%)

Study	Natamycin	Voriconazole	Effect measure	N (natamycin/voriconazole)
Arora, 2011 (Flor Cruz, 2015)	Mean: 24.3 days	Mean: 27.4 days	Not reported	15 / 14
Mutt 2010 (Flor Cruz 2015)	Median: 31 days	Median: 39 days	HR: 1.25 (95% CI: 0.95 – 1.65)	155 / 144
Prajna 2010 (from Flor Cruz 2015)	*Not reported*	*Not reported*	HR: 0.95 (95% CI 0.88 – 1.15)	60 / 60

Adverse effects

Three studies reported adverse effects for the comparison natamycin (5%) with voriconazole (1%) (Arora 2011; MUTT 2010; Prajna 2010). Adverse effects that were reported included corneal perforations and therapeutic penetrating keratoplasty. The pooled effect shows adverse effects in 27/216 patients (12.5%) in the natamycin group compared to 45/218 patients (20.6%) in the voriconazole group. The pooled RR was 0.61 (95% CI: 0.40 to 0.95), favoring natamycin (Figure 1). This was considered clinically relevant.

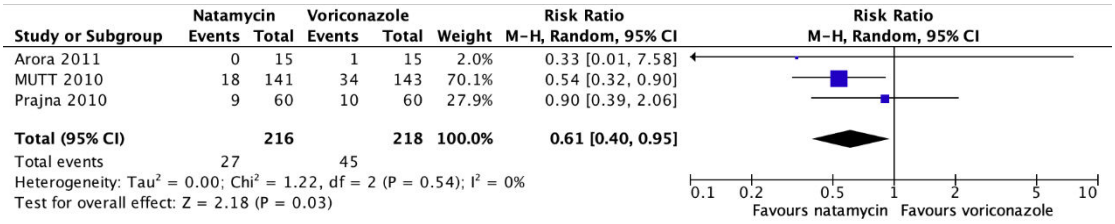


Figure 1. **Forest plot showing the comparison between 5% natamycin and 1% voriconazole on the outcome adverse effects. Risk Ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I2; statistical heterogeneity; SD: standard deviation; CI: confidence interval.**

Quality of life

None of the included studies reported on the outcome quality of life for the comparison natamycin (5%) to voriconazole (1%).

Comparison 2: Topical natamycin (5%) versus topical chlorhexidine gluconate (0.05%, 0.1% and 0.2%).

Cure

Microbiological cure (negative culture)

One study reported microbiological cure, at 7 days, for the comparison natamycin (5%) with chlorhexidine gluconate (0.2%) (Hoffman, 2022). For 148 patients of the total study population, a repeated culture was performed. Of the patients treated with natamycin,

54/65 (83.1%) were culture negative, compared to 61/83 (73.5%) of the patients treated with chlorhexidine. The RR was 1.13 (95% CI: 0.95 to 1.34).

Clinical cure

Two studies reported clinical cure for the comparison natamycin (5%) with chlorhexidine gluconate (0.05%, 0.1% and 0.2%), at 21 days follow-up (Rahman 1997; Rahman 1998). The pooled number of patients with clinical cure was 16/46 (34.8%) in the natamycin group, compared to 35/64 (54.7%) in the chlorhexidine group. The RR was 0.71 (95% CI: 0.46 – 1.10), favoring chlorhexidine. This was considered clinically relevant.

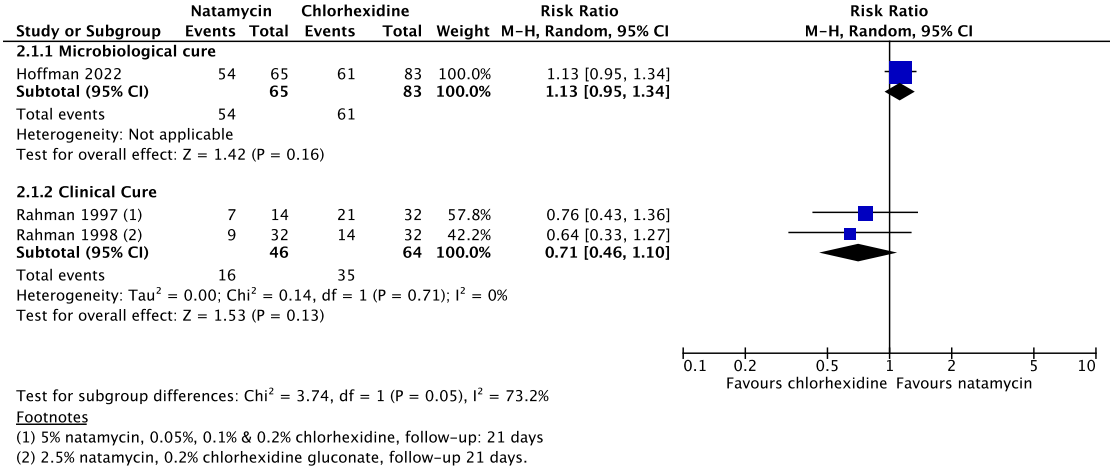


Figure 2. Forest plot showing the comparison between 5% natamycin and chlorhexidine gluconate on the outcome clinical cure. Risk Ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I2; statistical heterogeneity; SD: standard deviation; CI: confidence interval.
**Hoffman (2022) Chlorhexidine 0.2%; Rahman (1997) chlorhexidine 0.05%, 0.1% en 0.2%; Rahman 1998 chlorhexidine gluconate (0.2%)*

Time to clinical cure

One study reported time to re-epithelialization for the comparison natamycin (5%) with chlorhexidine gluconate (0.2%) (Hoffman 2022) A HR of 0.61 (95% CI: 0.47 to 0.79) was reported, favoring natamycin. This was considered clinically relevant. The HR indicates patients treated with chlorhexidine, on average healed 39% more slowly than those treated with natamycin.

Adverse effects

Two studies reported adverse effects for the comparison natamycin (2.5%) with chlorhexidine gluconate (0.05%, 0.1% and 0.2%) (Hoffman 2022; Rahman 1998).
Rahman (1998) reported 7/36 (19.4%) serious adverse events in the natamycin group, compared to 3/35 (8.6%) adverse events in the chlorhexidine group (enucleation, perforations or therapeutic penetrating keratoplasty). The RR was: 2.27 (95% CI: 0.64 to 8.08).

Hoffman (2022) reported 13/173 (7.5%) serious adverse events in the natamycin group, compared to 32/175 (18.3%) adverse events in the chlorhexidine group (corneal perforation or therapeutic penetrating keratoplasty or evisceration). The RR was: 0.41 (95% CI: 0.2 to 0.76), favoring treatment with natamycin. This was considered clinically relevant.

Quality of life

None of the included studies reported on the outcome quality of life for the comparison natamycin (5%) to chlorhexidine gluconate (0.05%, 0.1% and 0.2%).

Comparison 3: Topical natamycin (5%) versus topical amphotericin B (0.15%)

Cure

Microbiological cure (negative culture)

One study reported microbiological cure, at 3 days, for the comparison natamycin (5%) with amphotericin B (0.15%) (Prajna 2020). Of the patients treated with natamycin, 21/26 (81%) were culture negative, compared to 20/28 (71.4%) of the patients treated with chlorhexidine. The RR was 1.13 (95% CI: 0.84 to 1.53).

Clinical cure

None of the included studies reported clinical cure for the comparison topical natamycin (5%) with topical amphotericin B (0.15%).

Time to clinical cure

None of the included studies reported time to clinical cure for the comparison topical natamycin (5%) with topical amphotericin B (0.15%).

Adverse effects

One study reported adverse effects for the comparison natamycin (5%) with amphotericin B (0.15%) (Prajna, 2020). Adverse effects that were reported included perforations, therapeutic penetrating keratoplasty and endophthalmitis. Adverse effects were observed in 7/26 (27%) patients treated with natamycin compared to 10/30 (30%) patients treated with amphotericin B. This resulted in a RR of 0.81 (95% CI: 0.36 to 1.82).

Quality of life

None of the included studies reported on the outcome quality of life for the comparison topical natamycin (5%) with topical amphotericin B (0.15%).

Level of evidence of the literature

Comparison 1: Topical natamycin (5%) versus topical voriconazole (1%)

The level of evidence regarding the outcome measure **cure (clinical and microbiological)** for the comparison natamycin (5%) with voriconazole (1%) was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 3 levels because of study limitations including unclear randomization and allocation procedure and limited generalizability of the study population (-1 risk of bias), conflicting outcomes (-1 inconsistency) and the 95% confidence intervals crossing the boundaries of clinical decision making (-1 imprecision). The final level of evidence was graded ‘very low’.

The level of evidence regarding the outcome measure **time to cure** for the comparison natamycin (5%) with voriconazole (1%) was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 3 levels because of study limitations including unclear randomization and allocation procedure and of limited generalizability of the study population (-1 risk of bias), conflicting outcomes (-1 inconsistency) and the 95% confidence intervals crossing the boundaries of clinical decision making. The final level of evidence was graded ‘very low’.

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** for the comparison natamycin (5%) with voriconazole (1%) was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of study limitations including unclear randomization and allocation procedure of limited generalizability of the study population (-1 risk of bias) and the 95% confidence intervals crossing the boundaries of clinical decision making. The final level of evidence was graded 'low'.

Comparison 2: Topical natamycin (5%) versus topical chlorhexidine gluconate (0.05%, 0.1% and 0.2%).

The level of evidence regarding the outcome measure **cure (clinical and microbiological)** for the comparison natamycin (5%) with chlorhexidine gluconate (0.05%, 0.1% and 0.2%) was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 3 levels because of study limitations including lack of blinding and limited generalizability of the study population (-1 risk of bias), conflicting outcomes (-1 inconsistency) and the 95% confidence intervals crossing the boundaries of clinical decision making (-1 imprecision). The final level of evidence was graded 'very low'.

The level of evidence regarding the outcome measure **time to cure** for the comparison natamycin (5%) with chlorhexidine gluconate (0.2%) was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of study limitations including the inclusion of mixed infections and limited generalizability of the study population (-1 risk of bias), and the small study population (-1 imprecision). The final level of evidence was graded 'low'.

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** for the comparison natamycin (5%) with chlorhexidine gluconate (0.05%, 0.1% and 0.2%) was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 3 levels because of study limitations including the inclusion of mixed infections and limited generalizability of the study population (-1 risk of bias), conflicting results (-1 inconsistency) and the 95% confidence intervals crossing the boundaries of clinical decision making (-1 imprecision). The final level of evidence was graded 'very low'.

Comparison 3: Topical natamycin (5%) versus topical amphotericin B (0.15%)

The level of evidence regarding the outcome measure **cure (microbiological)** for the comparison natamycin (5%) with amphotericin B (0.15%) was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 3 levels because of limited generalizability of the study population (-1 risk of bias) and the 95% confidence intervals crossing the boundaries of clinical decision making (-2 imprecision). The final level of evidence was graded 'very low'.

The evidence for the outcome measure time to clinical cure was not graded as it was not reported in the included studies.

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** for the comparison natamycin (5%) with amphotericin B was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 3 levels because of limited generalizability of the study population (-1 risk of bias) and the 95% confidence intervals crossing the boundaries of clinical decision making (-2 imprecision). The final level of evidence was graded 'very low'.

The level of evidence for the outcome **quality of life** was not graded as it was not reported in the included studies (comparison 1, comparison 2, comparison 3)

Conclusions

Comparison 1: Topical natamycin (5%) versus topical voriconazole (1%)

Very low GRADE	*Cure* – natamycin (5%) vs. voriconazole (1%) The evidence is very uncertain about the effect of treatment with natamycin (5%) on cure (6 days to 8 weeks) when compared with treatment with voriconazole (1%) in patients with fungal keratitis. *Source: Arora 2011, Mutt 2010 (from Flor Cruz 2015) and Sharma 2015*

Very Low GRADE	*Time to Cure* – natamycin (5%) vs. voriconazole (1%) The evidence is very uncertain about the effect of treatment with natamycin (5%) on time to cure when compared with treatment with voriconazole (1%) in patients with fungal keratitis. *Source: Arora 2011, Mutt 2010, Prajna 2010 (from Flor Cruz 2015)*

Low GRADE	*Adverse events* – natamycin (5%) vs. voriconazole (1%) The evidence suggests that treatment with natamycin (5%) reduces the risk on serious adverse effects when compared with treatment with voriconazole (1%) in patients with fungal keratitis. *Source: Arora 2011, Mutt 2010, Prajna 2010 (from Flor Cruz 2015)*

Comparison 2 : natamycin (5%) versus chlorhexidine gluconate (0.05%, 0.1% and 0.2%

Very low GRADE	*Cure* – natamycin (5%) vs. chlorhexidine gluconate (0.05%, 0.1% and 0.2%) The evidence is very uncertain about the effect of treatment with natamycin (5%) on cure when compared with treatment with chlorhexidine gluconate (0.05%, 0.1% and 0.2%) in patients with fungal keratitis. *Source: Rahman 1997, Rahman 1998 (from Flor Cruz 2015) and Hoffman 2022*

Low GRADE	*Time to clinical cure*– natamycin (5%) vs. chlorhexidine gluconate (0.2%) The evidence suggests that treatment with natamycin reduces the time to cure when compared with treatment with chlorhexidine (0.2%) in patients with fungal keratitis. *Source: Hoffman 2022*

Very Low GRADE	*Adverse events* – natamycin (5%) vs. voriconazole (1%)

	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with natamycin (5%) on adverse events when compared with treatment with chlorhexidine gluconate (0.05%, 0.1% and 0.2%) in patients with fungal keratitis. *Source: Rahman 1998 (from Flor Cruz 2015), Hoffman 2022*

Comparison 3: Topical natamycin (5%) versus topical amphotericin B (0.15%)

Very low GRADE	*Cure* – natamycin (5%) vs. amphotericin B (0.15%) The evidence is very uncertain about the effect of treatment with natamycin (5%) on cure when compared with treatment with amphotericin B (0.15%) in patients with fungal keratitis *Source: Prajna 2020*

- GRADE	*Time to Cure* – natamycin (5%) vs. amphotericin B (0.15%) No evidence was found regarding the effect of natamycin (5%) on time to clinical cure when compared with amphotericin B (0.15%) in patients with fungal keratitis. *Source: -*

Very low GRADE	*Adverse events* – natamycin (5%) vs. amphotericin B The evidence is very uncertain about the effect of treatment with natamycin (5%) on adverse events, when compared with treatment with amphotericin B (0.15%) in patients with fungal keratitis. *Source: Prajna 2020*

- GRADE	*Quality of life – comparison 1, comparison 2, comparison 3.* No evidence was found regarding the effect of natamycin (5%) on quality of life when compared with amphotericin B (0.15%) in patients with fungal keratitis. *Source: -*

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de optimale behandeling van schimmel keratitis, waarbij natamycine werd vergeleken met voriconazol, amfotericine B en chloorhexidine.

Gebruikte uitkomstmaten

Genezing werd gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat. In studies werd dit gemeten als klinische genezing of als microbiologische genezing. Als belangrijke uitkomstmaten werd gekeken naar tijd tot genezing, ernstige complicaties en kwaliteit van leven. Voor de vergelijking van de verschillende middelen op de uitkomstmaat genezing werd slechts bewijs met een zeer lage bewijskracht gevonden waardoor er veel onzekerheid bestaat over het daadwerkelijke effect. Redenen voor deze zeer lage bewijskracht zijn risico op bias in de

studies (bijv. geen blindering of de inclusie van zowel schimmel- als bacteriële keratitis), conflicterende resultaten en brede 95% betrouwbaarheidsintervallen die zowel de grenzen voor 'geen effect' als de grenzen voor 'verhoogd risico' omvatten. De literatuur laat dus geen (sterk) bewijs zien voor een verhoogde kans op genezing bij behandeling met natamycine, wanneer vergeleken met een van de andere middelen (voriconazol, chloorhexidine of amfotericine B). Het is daardoor onduidelijk of natamycine leidt tot een betere genezing dan de andere typen antimycotica.

Ook voor de belangrijke uitkomstmaat tijd tot genezing werd slechts bewijs met een (zeer) lage bewijskracht gevonden. De studie van Hoffman (2022) suggereert dat behandeling met natamycine mogelijk leidt tot een 39% snellere genezing, wanneer vergeleken met chloorhexidine (HR 0.61, 95% BI: 0.47 tot 0.79). Er bestaat echter nog onzekerheid rond dit gevonden resultaat aangezien in de studiepopulatie ook bacteriële infecties werden geïncludeerd waardoor er een vertekening van de resultaten kan ontstaan.

Het gevonden bewijs over de belangrijke uitkomstmaat ernstige bijwerkingen zijn niet eenduidig. De studies van Hoffman (2022) en Rahman (1998) laten tegenstrijdige resultaten zien (RR: 0.41, 95% BI 0.2 – 0.76 en RR: 2.27, 95% BI 0.64 – 8.08 respectievelijk). De studie van Rahman (1998) heeft een zeer breed 95% BI, mede veroorzaakt door een klein aantal geïncludeerde patiënten en een beperkt aantal cases. Er bestaat veel onzekerheid over het daadwerkelijke effect. Wanneer natamycine vergeleken met voriconazol of amfotericine B, lijkt er bewijs te zijn in het voordeel van natamycine (RR: 0.61 – 95% BI: 0.40 tot 0.95 en RR: 0.81 95% BI: 0.36 tot 1.82 respectievelijk). Door beperkingen in de studieopzet, waaronder gebrek aan blindering, onduidelijke protocollen en de inclusie van bacteriële infecties, en de brede 95% betrouwbaarheidsintervallen is het vertrouwen in de gevonden effecten of ernstige complicaties (zeer) laag.

Er werden geen studies gevonden die de uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' vergeleken voor de verschillende typen antimycoticum. Een verklaring hiervoor kan zijn dat de primaire focus bij de behandeling van schimmel keratitis vooral ligt op genezing en dat genezing daarom voornamelijk gebruikt is als uitkomstmaat, echter kan dit voor een patiënt een belangrijke uitkomstmaat zijn.

Bij de interpretatie van het gevonden bewijs moeten in acht worden genomen dat alle studies vooral zijn uitgevoerd in Aziatische landen, waarvan het grootste deel in India. Dit kan tot gevolg hebben dat de onderzoeken en uitkomsten hiervan niet representatief zijn voor Nederland, met betrekking tot het type verwekkers van een schimmel keratitis. Daarbij kan de gevoeligheid van de verwekkers mogelijk verschillend zijn: dezelfde soorten verwekkers kunnen in verschillende regio's een verschillende gevoeligheid voor medicatie hebben. De geïncludeerde studies werden uitgevoerd op keratitiden die vooral veroorzaakt werden door plantaardig materiaal of trauma. De aard van de verwekkers werden niet in de analyse meegenomen. Vrijwel nooit was er sprake van een contactlens gerelateerde keratitis, terwijl dit in Nederland de meest frequent gevonden oorzaak is (vooral Fusarium spp). Hoewel er gezocht is naar zowel schimmel als gisten als verwekker, is het in de geïncludeerde studies onduidelijk of beiden werden geïncludeerd in de studie populatie, of slechts de schimmels. Gezien het feit dat deze module zich richt op de behandeling van een door schimmels of gist verdachte infectie, is dit niet van belang voor de uiteindelijke aanbeveling.

Conclusies van de auteurs van de klinische studies:
Alle geraadpleegde artikelen nemen in hun conclusie op dat natamycine de voorkeur geniet boven de andere bestudeerde middelen:

- Flor Cruz (2015 – *Cochrane review*): "*There is evidence that natamycine is more effective than Voriconazole*" (op basis van BCVA; *best corrected visual acuity* en minder ernstige bijwerkingen)
- Sharma (2015) "*Natamycin is more effective than Voriconazole*" (op basis van genezing en BCVA)
- Prajna (2020) "*natamycin is comparable to Amphotericin B*" (op basis van epitheliale- en microbiologische genezing)
- Hoffman (2022): "*No evidence that Chlorhexidine is noninferior to Natamycin*" en "*strong evidence that Natamycin is better than Chlorhexidin*" (op basis van BCVA)

Echter laten al deze studies beperkingen zien waardoor er onvoldoende sterk bewijs lijkt te zijn om dergelijke conclusies te kunnen trekken. Alleen het aantal gerapporteerde ernstig beloop (perforaties, transplantaties, evisceraties, enucleaties) zijn bij de andere middelen frequenter gerapporteerd.

Conclusies van reviews
Zo is de conclusie die in het review van Flor Cruz (2015) wordt getrokken, gebaseerd op een studie met 30 patiënten. De resultaten uit het review van Sharma (2015) zijn te betwisten aangezien een groot deel van de patiënten dat in eerste instantie werd behandeld met voriconazol, na 7 dagen overstapte naar behandeling met natamycine, bij onvoldoende genezing. Tevens heeft de werkgroep besloten dat visus niet beschouwd kan worden als cruciale uitkomstmaat, omdat het primaire doel van de behandeling genezing is.

Conclusies van (inter)nationale richtlijn
In internationale richtlijnen wordt de voorkeur gegeven aan natamycine als primaire monotherapie (Moorfields Eye Hospita, Microguide app; American Academy of Opthalmology guideline) gezien de effectiviteit van het middel bij de behandeling van een schimmel keratitis. Natamycine is in de landen met grote incidentie schimmel keratitiden goedkoop en beschikbaar. Natamycine is echter in Nederland niet geregistreerd. De vraag is of er zwaarwegende argumenten zijn om ook in Nederland schimmel keratitiden te gaan behandelen met natamycine.

Advies van de werkgroep
Om een advies te geven over het te starten middel bij een verdenking op een schimmel (of gist) keratitis moeten 2 vragen worden beantwoord:

1) Met welk middel moet een keratitis waarbij een schimmel of gist de mogelijke verwekker is initieel worden behandeld?
2) Als natamycine het middel van voorkeur is, is er dan een gelijkwaardig middel dat als alternatief kan worden ingezet?

Omdat er een advies wordt geformuleerd voor het moment dat er een verdenking is op een schimmel of gist als verwekker zal altijd materiaal voor nadere diagnostiek moeten worden afgenomen voordat met antifungale therapie wordt gestart (zie bijlagen *1.2 Gerichte diagnostiek bij keratitis aan de hand van risicofactoren* en 1.3 *Hoe materiaal af te nemen* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase])

Penetratie van een middel in het oog is cruciaal voor de effectiviteit van een middel in de behandeling van schimmel keratitis. In alle studies zijn de keratitiden waarbij het infiltraat

diep gelegen is of er al verdunning van de cornea was geëxcludeerd. Derhalve moet er rekening gehouden worden met de grootte en diepte van het infiltraat. Microbiologische resultaten, zoals beschreven in MUTT (2010) en Prajna (2020) geven echter alleen informatie over een oppervlakkig gelegen micro-organisme en er zijn geen gegevens over effectiviteit bij diep gelegen infecties. Bovendien is het onduidelijk in hoeveel gevallen microbiologisch genezing ook direct leidt tot klinische genezing.

Natamycine behoort, net als amfotericine B tot de polyenen en deze middelen hebben daarmee eenzelfde werkingsmechanisme. De fysische chemische eigenschappen (moleculaire grootte) van beide middelen zijn verschillend: echter het belang daarvan is niet bestudeerd. Uit de studie van Prajna wordt echter geconcludeerd dat beide middelen (microbiologische) even effectief zijn. Natamycine wordt toegepast in een hogere concentratie dan amfotericine B (5% en 0.15% respectievelijk). Door de zeer hoge toepassingsfrequentie leidt dit verschil echter niet tot een verschil in klinisch effect; bovendien is de concentratie amfotericine B in de oogdruppel sowieso zeer ruim boven de MIC van de schimmels die de keratitis veroorzaken. Aangezien amfotericine B een gelijkwaardig werkingsmechanisme heeft aan natamycine en omdat amfotericine B in Nederland geregistreerd is als poeder voor injectie besluit de werkgroep dat beide middelen als gelijkwaardig kunnen worden beschouwd en er geen aanleiding is om natamycine te importeren.

Van natamycine, amfotericine B (Qu 2010) en chloorhexidine (Vontobel 2015) is bekend dat deze middelen niet diep in de cornea doordringen en gehinderd worden door intact epitheel. Voriconazol heeft een diepere penetratie, daarvan is bekend dat het na druppelen in de voorste oogkamer wordt aangetroffen (Thiel 2007, Lau 2008). Voor betere penetratie van de polyenen en chloorhexidine zal initieel regelmatig het epitheel verwijderd moeten worden, aangezien dit van invloed is op de penetratie van het geneesmiddel (O'Day 1984). Chloorhexidine is fungicide met een zeer breed werkingsspectrum. Er is in vitro aangetoond dat chloorhexidine al bij een lage concentratie (0,02%) zeer effectief is op een breed scala aan schimmels (Oliviera Dos Santos, 2019). Antifungale middelen hebben een specifiek werkingsspectrum: monotherapie zal voor resistente schimmels niet effectief zijn, chloorhexidine heeft als desinfectant een zeer breed werkingsspectrum.

Gezien de ernst van een mogelijk beloop bij een resistente verwekker adviseert de werkgroep om chloorhexidine aan de primaire therapie (amfotericine B 0,15%) toe te voegen: dit kan resistente verwekkers aanvullend behandelen. Een concentratie van 0,02% wordt geadviseerd op basis van (1) de microbiologische activiteit (Oliviera dos Santos, 2019), de klinische ervaring bij werkgroep leden, en de kleinere kans op bijwerkingen (die wel gemeld worden bij gebruik van 0,2% (Hoffman 2022). Dit laatste zal bijdragen aan een betere compliance bij patiënten omdat de 0,2% minder goed verdragen wordt.

Wanneer amfotericine B niet beschikbaar is, kan gestart worden met alleen chloorhexidine oogdruppels 0,02% totdat amfotericine B voorhanden is. Wordt langdurig afwezige beschikbaarheid verwacht kan amfotericine B vervangen worden door voriconazol 1%

Op basis van de geïncludeerde studies kan er alleen een advies gegeven worden over de oppervlakkig gelegen infiltraten (< 2/3 van het stroma) en op corneae waar niet al verdunning is opgetreden. Bij een infiltraat dat dieper dan 2/3 van de dikte van de cornea is er sprake van een ernstige situatie en adviseert de werkgroep voriconazol toe te voegen aan amfotericine B en chloorhexidine. Reden hiervoor is de betere penetratie van voriconazol

vergeleken met amfotericine B en chloorhexidine. In deze situatie wordt tevens geadviseerd om chloorhexidine in een dosering van 0,2% toe te dienen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor de patiënt is het middel dat de beste kans op genezing geeft begrijpelijkerwijs doorslaggevend. Daarom zal in principe de keuze voor een middel bij de arts en arts-microbioloog liggen. Door de verschillende samenstelling van de middelen kunnen verschil in penetratie in het corneaweefsel optreden. Bij de wens tot maximale penetratie kan het geïndiceerd zijn om het epitheel met enige regelmaat te verwijderen, in principe de eerste 3 dagen. Dit geldt vooral voor de middelen die slecht door het epitheel diffunderen: amfotericine B, natamycine en chloorhexidine. Soms wordt dit als ongemakkelijk ervaren door de patiënt, maar met een verdovende druppel en goede uitleg is dit goed uit te voeren. Soms kunnen middelen kunnen enige milde bijwerkingen geven in de vorm van prikkend gevoel. Dit zal geen invloed hebben op de keuze van het middel.

Kosten (middelenbeslag)

De prijs voor de verschillende middelen varieert, maar de verwachting is dat de kosten geen grote rol spelen bij de keuze voor een middel. Reden hiervoor is dat schimmel keratitis een zeer zeldzame aandoening is.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Beschikbaarheid van de middelen is een punt van zorg. Natamycine is niet beschikbaar in Nederland en moet geïmporteerd worden. Amfotericine B en Voriconazol zijn beschikbaar als grondstof voor bereiding. Chloorhexidine is beschikbaar als standaardbehandeling voor *Acanthamoeba* keratitis, in een concentratie van 0,02%. Echter in de studies wordt een concentratie van 0,2% gebruikt, dit is niet standaard beschikbaar in Nederland en moet worden bereid. Een zo snel mogelijke start van behandeling is altijd mogelijk. De keuze van het middel is aanvankelijk empirisch. Wanneer een middel niet beschikbaar is zal een alternatief middel gestart moeten worden. Hoge frequentie van toepassing is dan geïndiceerd om een hoge en relatief constante lokale concentratie te bereiken.

Schimmels of gisten als oorzaak voor een infectieuze keratitis is zeer zeldzaam voorkomend. Gezien de ernst van de aandoening en het zeldzame voorkomen verwachten we geen problemen bij de vergoeding van de middelen door de zorgverzekeraar.

Aanbeveling(en)

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij verdenking op een schimmel keratitis zal altijd materiaal voor schimmel en gist determinatie genomen moeten worden, indien mogelijk gecombineerd met een direct preparaat, om de klinische diagnose te bevestigen. Indien beschikbaar kan confocale microscopie de diagnostiek ondersteunen. Therapie wordt meteen gestart na afnemen van materiaal voor de microbiologische diagnostiek.

Er moet gedifferentieerd worden tussen een oppervlakkige aandoening (infiltraat gelegen in voorste 2/3 van het stroma, afwezig weefsel verlies, klein infiltraat (<1.5 mm)) en een diep gelegen of groter infiltraat. De grotere infiltraten vormen een bedreiging voor de effectiviteit van de medicamenteuze behandeling. Op basis van bovenstaande bevindingen en gezien het vaak ernstige beloop van de schimmel keratitis adviseert de werkgroep met dubbel therapie te starten om zo breed mogelijk werkingsspectrum te halen: naast de polyeen (als resultaat van de studie) tevens chloorhexidine te starten. Als polyeen zal in Nederland de keuze vallen

op amfotericine B 0,15%. Wanneer de infectie gevorderd is (groter infiltraat dan 1,5 mm of dieper gelegen dan 2/3 van het stroma, maar ook bij al opgetreden weefselverlies) moet een tertiair centrum of een gespecialiseerde corneaspecialist de behandeling op zich nemen. Een gestarte behandeling kan, in overleg met de arts-microbioloog, aangepast worden bij bekend worden van verwekker of gevoeligheidspatroon. Wanneer de kweek niet conclusief is of de behandeling onvoldoende aanslaat kan een biopt overwogen worden (voor pathologisch en/of microbiologisch onderzoek). Bij progressie van het beeld zal bij een schimmelinfectie in een relatief vroeg stadium besloten moeten worden tot een therapeutische corneatransplantatie om uitbreiding naar het inwendige oog te voorkomen.

Denk aan een schimmel keratitis bij

- Een infiltraat met “veervormige” randen
- Multipele infiltraatjes of satellieten
- (fors) Celbeslag tegen endotheel, al bij een rustige voorste oogkamer of weinig hypopyon
- Wanneer een ulcus corneae niet reageert op antibiotische behandeling

Risicofactoren voor het ontstaan van een schimmel keratitis zijn

- Trauma met contact met organisch materiaal
- Het dragen van contactlenzen
- Gebruik van lokaal corticosteroïden (bijvoorbeeld als bij HSV-1 of atopie)
- Ocular surface disease

Diagnostiek bij verdenking schimmel keratitis:
Neem materiaal voor kweek en indien mogelijk een direct preparaat *

- Bepaal de diepte en grootte van het infiltraat, evenals mate van eventueel weefselverlies

*zie bijlage 1.3 *hoe materiaal af te nemen* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase]

Behandeling
Voor een goede penetratie van de medicatie is het noodzakelijk dat in ieder geval gedurende de eerste drie dagen het epitheel dagelijks wordt verwijderd.

Bij oppervlakkig infiltraat (in voorste 2/3 van het stroma en kleiner dan 1,5 mm)

- Start amfotericine B 0,15% en chloorhexidine 0,02%

Bij diep infiltraat (dieper dan 2/3 van het stroma en/of groter dan 1,5 mm) en/of weefselverlies

- Verwijs naar tertiair centrum
- Start chloorhexidine 0,2%, amfotericine B 0,15% én voriconazol 1%

Dosering (voor alle middelen):
Eerste 48 uur elk uur (24/24), daarna elk uur overdag gedurende 5 dagen. Vervolgens minstens 3 weken per 2 uur of totdat het infiltraat een litteken geworden is en de inflammatoire reactie is opgeheven.

Bij bekend worden verwekker/bij bevestiging schimmel keratitis:

- Pas eventueel medicatie aan na bekend worden van verwekker in overleg met de arts-microbioloog

Overweeg bij onvoldoende respons op de behandeling:

- Opnieuw materiaal te nemen voor direct preparaat / kweek (zowel op schimmels / gisten als bacteriën én *Acanthamoeba*)
- Verwijzing naar tertiair centrum
- Een diagnostisch biopt
- Bij toename van infiltratie relatief snel een therapeutische cornea transplantatie

Geef géén corticosteroïden.
Wanneer er zonder (juiste) indicatie/onterecht gestart is met corticosteroïden, stop hier dan zo snel mogelijk mee. Overweeg eerst enkele dagen de dosering te halveren om een rebound effect te voorkomen.

Literatuur

FlorCruz NV, Evans JR. Medical interventions for fungal keratitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 9;(4):CD004241. doi: 10.1002/14651858.CD004241.pub4. PMID: 25855311.

Hoffman JJ, Yadav R, Sanyam SD, Chaudhary P, Roshan A, Singh SK, Singh SK, Mishra SK, Arunga S, Hu VH, Macleod D, Leck A, Burton MJ. Topical Chlorhexidine 0.2% versus Topical Natamycin 5% for the Treatment of Fungal Keratitis in Nepal: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. Ophthalmology. 2022 May;129(5):530-541. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.12.004. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34896126; PMCID: PMC9037000.

Oliveira Dos Santos C, Kolwijck E, van der Lee HA, Tehupeiory-Kooreman MC, Al-Hatmi AMS, Matayan E, Burton MJ, Eggink CA, Verweij PE. In Vitro Activity of Chlorhexidine Compared with Seven Antifungal Agents against 98 Fusarium Isolates Recovered from Fungal Keratitis Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Jul 25;63(8):e02669-18. doi: 10.1128/AAC.02669-18. PMID: 31182529; PMCID: PMC6658757.

O'Day DM, Ray WA, Head WS, Robinson RD. Influence of the corneal epithelium on the efficacy of topical antifungal agents. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1984 Jul;25(7):855-9. PMID: 6329991.

Prajna NV, Radhakrishnan N, Lalitha P, Austin A, Ray KJ, Keenan JD, Porco TC, Lietman TM, Rose-Nussbaumer J. Cross-Linking-Assisted Infection Reduction: A Randomized Clinical Trial Evaluating the Effect of Adjuvant Cross-Linking on Outcomes in Fungal Keratitis. Ophthalmology. 2020 Feb;127(2):159-166. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.08.029. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31619359; PMCID: PMC6982573.

Qu L, Li L, Xie H. Corneal and aqueous humor concentrations of amphotericin B using three different routes of administration in a rabbit model. Ophthalmic Res. 2010;43(3):153-8. doi: 10.1159/000254566. Epub 2009 Nov 4. PMID: 19887881.

Sharma S, Das S, Virdi A, Fernandes M, Sahu SK, Kumar Koday N, Ali MH, Garg P, Motukupally SR. Re-appraisal of topical 1% voriconazole and 5% natamycin in the treatment of fungal keratitis in a randomised trial. Br J Ophthalmol. 2015 Sep;99(9):1190-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306485. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25740805.

Vontobel, S. F., Abad-Villar, E. M., Kaufmann, C., Zinkernagel, A. S., Hauser, P. C., & Thiel, M. A. (2015). Corneal penetration of polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine digluconate. J Clin Exp Ophthalmol, 6(430), 2.

Bijlagen bij UV4 behandeling schimmel keratitis

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Flor Cruz, 2015 Study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs *Literature search up to 16 march 2015* **A**: Arora, 2011 **B**: MUTT, 2010 C: Prajna, 2010 **D:** Rahman, 1997 E: Rahman, 1998 Study design: RCT Parallel group RCT: **A, B, C, D, E,** Setting and Country: **A**: Tertiary care centre, India **B:** Multicentre, India C: Multicentre, India **D:** Eye hospital, India E: Bangladesh	Inclusion criteria SR: -patients with fungal keratitis (diagnosed clinically or microbiologically) -studies using any antifungal drugs (including placebo controlled trials) Exclusion criteria SR: -patients with mixed bacterial and fungal infections *12 studies included, of which 7 were relevant* Important patient characteristics at baseline: Total; I/C **A**: n = 30; 15/15 B: n = 323; 162/161 **C** n = 120; 60/60	**A**: Topical natamycin 5%, *(+ additional standard treatment protocol)* **B** Topical natamycin 5%, **C**: Topical natamycin 5%, *1* **D:** Chlorhexidine gluconate (0.05%, 0.1%, 0.2%) **E**: Chlorhexidine gluconate 0.2%	**A**: topical voriconazole 1%, *(+additional standard treatment protocol)* **B**: Topical voriconazole 1%, **C**: Topical voriconazole 1%, **D:** Natamycin 5% **E**: Natamycin 2.5%	End-point of follow-up: **A**: 10 weeks or until complete resolution **B**: 3 months **C**: 3 months **D:** 3 weeks **E**: 6 months to 1 year For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control) **A:** "no reported drop outs" **B**: I: 21/162 (13%) / C: 18/161 (11%) **C**: There was lost to follow-up but exact rates are not clear **D**: "two patients were lost to follow-up" **E**: I: 3/36 (8.3%) / C: 13/35 (37/1%)	Outcome measure 1: clinical cure RR (95% CI) **A**: 1.07 (0.89 – 1.28) **B***: microbiological cure at 6 days:* 1.64 (1.38 – 1.94) **C**: not reported **D**: 0.76 (0.43 – 1.36) **E**: 0.64 (0.33 – 1.27) Outcome measure-2: time to clinical cure (days) or HR (95% CI) **A:** I: 24.3 days / C: 27.4 days **B**: HR: 1.25 (0.95 – 1.65) **C**: HR: 0.95 (0.88 – 1.15) **D**: not reported **E**: not reported Outcome measure-3: Best-corrected visual acuity; logMAR ± SD **A:** I: 1.37 ± 0.88 / C: 1.78 ± 1.04 **B**: I: 0.39 ± 0.53 / C: 0.57 ± 0.66 **C**: I: 0.69 ± 0.80 / C: 0.63 ± 0.76 **D**: not reported **E**: not reported	Facultative: The authors concluded that: "*The trials included in this review were of variable quality and were generally underpowered. There is evidence that natamycin is more effective than voriconazole in the treatment of fungal ulcer"* Risk of Bias assessment: RS: random sequence generation; AC: allocation concealment; BL: blinding; IO: incomplete outcome data; SR: selective reporting **A:** RS: unclear, AC: unclear, BL: low, IO: low, SR: unclear **B:** RS: low, AC: low, BL; low, IO: low, SR; unclear **C:** RS: low, AC: low, BL: low/unclear, IO: low, SR: unclear **D:**RS: low, AC; low, BL; low, IO: low, SR: low

	Source of funding and conflicts of interest: **A**: not reported B: funded by non-commercial grants; received treatments from pharmaceutical company, no conflicts of interest **C**: funded by non-commercial grants, received treatments from pharmaceutical company, no conflicts of interest **D:** funding by non-commercial grant, conflicts of interest not reported **E** funding by non-commercial grant, no conflicts of interest	**D** n = 60; 42/18 (n = 8; n = 17; n = 17 resp. for each dose) **E** n = 70; 35/35 Mean age (years) **A**: 43 years **B** 47 years **C**: 47 years **D:** *not reported, patients aged > 50 years included* **E** 43 years *Sex: Males (%)* **A**: 70% B: 57% C: 66% **D:** 76% **E**: 74% Groups comparable at baseline?				Outcome measure 4: adverse outcomes: RR (95% CI) **A:** I: 0/15 – C: 1/15 **B**: 0.54 (0.32 – 0.90) **C**: 0.90 (0.39 – 2.06) **D**: not reported **E:** I: 7/36 – C: 3/35 Outcome measure 5: Quality of Life **A:** Not reported **B**: Not reported **C**: Not reported **D**: Not reported **E**: Not reported	**E:** RS: low, AC: low, BL: high, IO: high, SR: unclear

Evidence table for intervention studies studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])[1]

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Prajna 2020	Type of study: Single blinded RCT Setting and country: Eye hospital, India, between January 2016 and March 2018 Funding and conflicts of interest: Non-commercially grants, no conflicts of interest	Inclusion criteria: -presence of corneal ulcer - smear positive for filamentous fungus -presenting visual acuity of 20/70 (logMAR 0.54) or worse - between 18 and 70 years old Exclusion criteria: -involvement of the posterior 1/3 of the stroma - central pachymetry less than 350 μm - evidence of concomitant infection with herpes or bacteria	Topical natamycin 5% eye drops, every hour while awake (+ additional therapy of homatropine 2%, 3 times daily, duration of treatment not reported)	Topical amphotericin B 0.15% every hour while awake (+ additional therapy of homatropine 2%, 3 times daily, duration of treatment not reported)	Length of follow-up: Follow-up at 3 days, 3 weeks and 3 months Loss-to-follow-up: Intervention: n = 5 (19%) Reasons not reported Control: n = 4 (13%) Reasons not reported *No incomplete outcome data*	BSCVA at 3 months, median (IQR) logMAR *At baseline* I: 1.05 (0.62 – 1.12) C: 1.05 (0.62 – 1.70) *At follow-up* I: 0.42 (0.10 – 0.72) C: 0.48 (0.20 – 1.70) Adverse effects (including corneal perforation or the need for keratoplasty) I: n = 7 (27%) C: n = 11 (30%) RR: 0.73 (95% CI 0.33 – 1.62)	The authors concluded that: "*patients with mild to moderate filamentous fungal infections appear to have similar outcomes when treated with amphotericin compared with natamycin"* Overall risk of bias for this study is low.

		- impeding or frank perforation or limbal involvement - no light perception vision in the affected eye - visual acuity worse than 20/200 in unaffected eye <u>N total at baseline</u>: Intervention: 26 Control: 30 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *age median (IQR) yr* *I: 50 (36, 55)* *C: 45 (40, 58)* *Sex: n/total male (%)* *I: 17/26 (65%)* *C: 14/30(46%)* Groups comparable at baseline? Yes					
Sharma 2015	<u>Type of study:</u>	<u>Inclusion criteria</u>	Topical 1% voriconazole	Topical 5% natamycin	<u>Length of follow-up</u>	<u>Ulcer healing at 7 days</u> I: 34/50 (68%)	The authors concluded that: "*Natamycin was*

	Double blinded RCT <u>Setting and country:</u> Multicentre; at three tertiary centres in India between November 2010 and December 2012 <u>Funding and conflicts of interest:</u> Funded by non-commercial grant, treatments provided by pharmaceutical company, no conflicts of interest	-aged > 18years - presence of a corneal epithelial defect with stromal infiltrate or exudate, clinically suggestive of fungal ulcer with or without hypopyon - diameter of ulcer between 2 and 6 mm - corneal scraping positive for fungal filaments <u>Exclusion criteria</u> -Duration of complaints, more than 14 days - current treatment with antifungal eye drops (> 6 times/day) - presence of serious conditions on the eye (including penetration,	Day 1-3: one drop every hour, day 4: one drop hourly while awake, every 3 hours when asleep, day 5 and after: one drop every two hours while awake until cured	Day 1-3: one drop every hour, day 4: one drop hourly while awake, every 3 hours when asleep, day 5 and after: one drop every two hours while awake until cured	At week 1, and last follow-up visit -natamycin: mean final follow-up at 26 (15 to 38.5) days -voriconazole: mean follow-up at 21 (10.33) days <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: n = 7 (12,1%) Reasons: not reported Control: n = 4 (6,7%) Reasons: not reported <u>Missing outcome data</u>: Intervention: n = 6 (10,3%) Reasons: not reported Control: n = 6 (10%) Reasons: not reported	C: 35/54 (65%) RR: 0.95 (0.73 – 1.25) <u>Ulcer healing at final follow-up</u> I: 34/51 (66.6%) C: 50/56 (89.2%) RR: 1.34 (1.08 – 1.66) <u>Visual acuity (logMAR)</u> *Data only presented graphically* <u>Adverse events (patients requiring surgical interventions/treatment failure)</u> *Could not be used since participants with worsening switched over from voriconazole to natamycin*	*more effective in the treatment of fungal keratitis, when compared with voriconazole"*

		blind– see full text) - allergy to one of the treatments - HIV-positive or diabetic - presence of bacterial growth <u>N total at baseline</u> Intervention: 58 Control: 60 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *age mean ± SD yr* *I: 42* *C: 40* *Sex: n/total male (%)* *I: 43/58 (74%)* *C: 42/60 (70%)* Groups comparable at baseline? Yes					

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study **First author, year**	**Appropriate and clearly focused question?[1]** **Yes/no/unclear**	**Comprehensive and systematic literature search?[2]** **Yes/no/unclear**	**Description of included and excluded studies?[3]** **Yes/no/unclear**	**Description of relevant characteristics of included studies?[4]** **Yes/no/unclear**	**Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5]** **Yes/no/unclear/notapplicable**	**Assessment of scientific quality of included studies?[6]** **Yes/no/unclear**	**Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7]** **Yes/no/unclear**	**Potential risk of publication bias taken into account?[8]** **Yes/no/unclear**	**Potential conflicts of interest reported?[9]** **Yes/no/unclear**
Flor Cruz 2015	Yes; Reason: research question was "what is the best treatment for fungal infection of the cornea (fungal keratitis)?	Yes; Reason: search period is described and Medline + EMBASE were searched	Yes; Reason: study includes a list of excluded studies with reason for exclusion	Yes; Reason: baseline characteristics of the included studies are presented in a table	Not applicable; Reason: only RCTs were included	Yes; Reason: risk of bias table is available in the systematic review	Yes; Reason I^2 was used to assess heterogeneity	Yes; Reason: it is mentioned that there were fewer than 10 studies in the meta analysis	Yes; Reason: reported for the systematic review and included studies

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.

9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Risk of bias table for interventions studies (cohort studies based on risk of bias tool by the CLARITY Group at McMaster University)

Study reference (first author, publication year)	**Was the allocation sequence adequately generated?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was the allocation adequately concealed?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented?** **Were patients blinded?** **Were healthcare providers blinded?** **Were data collectors blinded?** **Were outcome assessors blinded?** **Were data analysts blinded?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Are reports of the study free of selective outcome reporting?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Overall risk of bias** **If applicable/necessary, per outcome measure** **LOW** **Some concerns** **HIGH**
Prajna, 2020	Definitely yes; Reason: block randomization	Definitely yes; Reason: randomization	Probably yes; Reason: "all participants,	Probably yes; Reason: follow-up was infrequent and	Probably yes; Reason: all outcomes reported	Probably yes;	Low

	created with statistical software	sequence generated at coordinating site	physicians, refractionists and the microbiologists were masked to medication assignment", not clear data analysts were blinded	there was no evidence that loss to follow-up as associated with baseline	in the methods section are reported,	Reason: no other sources of bias could be identified	
Sharma, 2015	Definitely yes; Reason: "patients were randomised using computer-generated randomisation blocks"	No information	Probably yes; Reason: the treating ophthalmologist, microbiologist and patients were masked to the drugs, no information on data analysts but it is reported that the trial is double-blinded	Probably yes; Reason: loss to follow-up was infrequent and does not seem to be associated to baseline or treatment, but not clear how follow-up period was assessed	Probably no; Reason; no transparent way of presenting the data, some outcomes only presented in a graph, or in words (no numbers)	Probably no; Reason: patients not treated by intention to treat principle, if worsening occurred, participants were switched over to the other treatment	Some concerns

Randomization: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.

Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomization process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomization (performed at a site remote from trial location). Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomization procedures or open allocation schedules..

Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments, but this should not affect the risk of bias judgement. Blinding of those assessing and collecting outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment or data collection (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is usually not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary. Finally, data analysts should be blinded to patient assignment to prevents that knowledge of patient assignment influences data analysis.

Lost to follow-up: If the percentage of patients lost to follow-up or the percentage of missing outcome data is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up or missing outcome data differ between treatment groups, bias is likely unless the proportion of missing outcomes compared with observed event risk is not enough to have an important impact on the intervention effect estimate or appropriate imputation methods have been used.

Selective outcome reporting: Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available (in publication or trial registry), then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
Other biases: Problems may include: a potential source of bias related to the specific study design used (e.g. lead-time bias or survivor bias); trial stopped early due to some data-dependent process (including formal stopping rules); relevant baseline imbalance between intervention groups; claims of fraudulent behavior; deviations from intention-to-treat (ITT) analysis; (the role of the) funding body. Note: The principles of an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.
Overall judgement of risk of bias per study and per outcome measure, including predicted direction of bias (e.g. favors experimental, or favors comparator). Note: the decision to downgrade the certainty of the evidence for a particular outcome measure is taken based on the body of evidence, i.e. considering potential bias and its impact on the certainty of the evidence in all included studies reporting on the outcome.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Qiu S, Zhao GQ, Lin J, Wang X, Hu LT, Du ZD, Wang Q, Zhu CC. Natamycin in the treatment of fungal keratitis: a systematic review and Meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2015 Jun 18;8(3):597-602. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.03.29. PMID: 26086015; PMCID: PMC4458670.	Same studies included as review of Flor Cruz
Retamal J, Ordenes-Cavieres G, Grau-Diez A. Natamycin versus voriconazole for fungal keratitis. Medwave. 2018 Dec 18;18(8):e7388. Spanish, English. doi: 10.5867/medwave.2018.08.7387. PMID: 30562337.	Same studies included as review of Flor Cruz
Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, Patel S, Shah R, Srinivasan M, Devi L, Das M, Ray KJ, O'Brien KS, Oldenburg CE, McLeod SD, Zegans ME, Acharya NR, Lietman TM, Rose-Nussbaumer J; Mycotic Ulcer Treatment Trial Group. Adjunctive Oral Voriconazole Treatment of Fusarium Keratitis: A Secondary Analysis From the Mycotic Ulcer Treatment Trial II. JAMA Ophthalmol. 2017 Jun 1;135(6):520-525. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0616. PMID: 28426856; PMCID: PMC5847083.	Wrong intervention; oral administration of voriconazole
Rose-Nussbaumer J, Prajna NV, Krishnan KT, Mascarenhas J, Rajaraman R, Srinivasan M, Raghavan A, Oldenburg CE, O'Brien KS, Ray KJ, McLeod SD, Porco TC, Lietman TM, Acharya NR, Keenan JD; Mycotic Ulcer Treatment Trial I Group. Vision-Related Quality-of-Life Outcomes in the Mycotic Ulcer Treatment Trial I: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2015 Jun;133(6):642-6. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0319. PMID: 25764482; PMCID: PMC4962866.	Wrong outcome; subscales of a vision-related Indian vision-related QoL questionnaire

5 Literature search strategy

Algemene informatie

Richtlijn: Infectieuze keratitis	
Uitgangsvraag: Wat is de optimale behandeling van schimmel keratitis? / Wat is de plaats van natamycine bij de behandeling van schimmel keratitis	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 21-03-2022
Periode: 2015 – heden (natamycin, chlorhexidine, voriconazole) Geen restrcitie (amphotericin b)	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: De Cochrane review *Medical interventions for fungal keratitis* (FlorCruz, 2015) is als basis voor deze vraag genomen. De zoekstrategie van se review diende ook als basis voor de search, maar is voor deze vraag specifiek aangepast op te genoemde middelen. Voor deze vraag is gezocht op de elementen: • Fungale keratitis • Natamycin (vanaf 2015) • Chlorhexidine (vanaf 2015) • Voriconazole (vanaf 2015) • Amphotericin b (geen jaartal restrictie)	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld

SRs	16	6	19
RCT	40	36	46
Totaal	56	42	**65**

Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#13	#11 OR #12	56
#12	#8 AND #10 NOT #11 **= RCT**	40
#11	#8 AND #9 **= SR**	16
#10	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR ((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1888108
#9	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	733409
#8	#6 OR #7	674
#7	#1 AND #5 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	542
#6	#1 AND (#2 OR #3 OR #4) AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2015-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	384
#5	'amphotericin b'/exp OR 'amphotericin*':ti,ab,kw OR 'ambiosome':ti,ab,kw OR 'amfostat':ti,ab,kw OR 'amfotericin b':ti,ab,kw OR 'ampho moronal':ti,ab,kw OR 'ampho-moronal':ti,ab,kw OR 'amphocin':ti,ab,kw OR 'amphomoronal':ti,ab,kw OR 'amphotericin b':ti,ab,kw OR 'amphozone':ti,ab,kw OR 'b amphotericin':ti,ab,kw OR 'fungilin':ti,ab,kw OR 'sinunase':ti,ab,kw	58970
#4	'chlorhexidine'/exp OR chlorhexidin*:ti,ab,kw OR '1, 1 hexamethylenebis [5 (para chlorophenylbiguanide)]':ti,ab,kw OR '1, 1` hexamethylenebis [5 (4 chlorophenyl) biguanide]':ti,ab,kw OR '1, 1` hexamethylenebis [5 (para chlorophenylbiguanide)]':ti,ab,kw OR '1, 6 bis (n5 para chlorophenyl n1 diguanido) hexane':ti,ab,kw OR '1, 6 bis [n1 (para chlorophenyl) n5 biguanido] hexane':ti,ab,kw OR '1, 6 di (4` chlorophenyldiguanido) hexane':ti,ab,kw OR 'ay 5312':ti,ab,kw OR 'ay5312':ti,ab,kw OR 'bidex':ti,ab,kw OR 'boston conditioning lotion':ti,ab,kw OR 'chlorhex':ti,ab,kw OR 'chlorhexidin*':ti,ab,kw OR 'chlorhexidine':ti,ab,kw OR 'chlorhexidine chlorhydrate':ti,ab,kw OR 'chlorhexidine dihydrochloride':ti,ab,kw OR 'chlorhexidine glutamate':ti,ab,kw OR 'chlorhexidine hydrochloride':ti,ab,kw OR 'chlorohex':ti,ab,kw OR 'chlorohexidine':ti,ab,kw OR 'chlorohexidine acetate':ti,ab,kw OR 'chlorohexydine':ti,ab,kw OR 'clohexidine':ti,ab,kw OR 'clorhexidine':ti,ab,kw OR 'compound 10040':ti,ab,kw OR 'hexamethylene 1, 6 bis [1 (5 para chlorophenyl) biguanide]':ti,ab,kw OR 'lisium':ti,ab,kw OR 'nibitane':ti,ab,kw OR 'nolvasan':ti,ab,kw OR 'nolvascin':ti,ab,kw OR 'rotersept':ti,ab,kw OR 'sterilon':ti,ab,kw OR 'tubilicid':ti,ab,kw OR 'tubulicid':ti,ab,kw OR 'umbipro':ti,ab,kw	24342
#3	'voriconazole'/exp OR '2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoro 4 pyrimidinyl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) 2 butanol':ti,ab,kw OR '2 (2, 4 difluorophenyl) 3 (5 fluoropyrimidin 4 yl) 1 (1h 1, 2, 4 triazol 1 yl) butan 2 ol':ti,ab,kw OR 'syp 1018':ti,ab,kw OR 'syp1018':ti,ab,kw OR 'uk	23455

	109496':ti,ab,kw OR 'uk109496':ti,ab,kw OR 'vfend':ti,ab,kw OR 'voriconazol*':ti,ab,kw OR 'zp 059':ti,ab,kw OR 'zp059':ti,ab,kw	
#2	'natamycin'/exp OR natamycin*:ti,ab,kw OR 'a 5283':ti,ab,kw OR 'a5283':ti,ab,kw OR 'cl 12, 625':ti,ab,kw OR 'cl 12625':ti,ab,kw OR 'cl12, 625':ti,ab,kw OR 'cl12625':ti,ab,kw OR 'miconacina':ti,ab,kw OR 'myprozine':ti,ab,kw OR 'natacyn':ti,ab,kw OR 'natadrops':ti,ab,kw OR 'natomycin*':ti,ab,kw OR 'nisporil':ti,ab,kw OR 'pimafucin':ti,ab,kw OR 'pimaricin*':ti,ab,kw OR 'synogil':ti,ab,kw	2864
#1	'keratomycosis'/exp OR keratom?cosis:ti,ab,kw OR ((keratitis NEAR/5 (fungal OR fungus OR mycotic)):ti,ab,kw) OR ('keratitis'/exp/mj AND (fungal:ti,ab,kw OR fungus:ti,ab,kw OR mycotic:ti,ab,kw))	3723

Ovid/Medline

#	Searches	Results
15	13 or 14	42
14	(10 and 12) not 13 **= RCT**	36
13	10 and 11 **= SR**	6
12	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1360221
11	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	553691
10	7 or 9	518
9	limit 8 to (english language or dutch)	324
8	1 and 5	374
7	limit 6 to ((english language or dutch) and yr="2015 -Current")	271
6	1 and (2 or 3 or 4)	615
5	exp Amphotericin B/ or 'amphotericin*'.ti,ab,kf.	25851
4	exp Chlorhexidine/ or chlorhexidin*.ti,ab,kf.	13720
3	exp Voriconazole/ or 'voriconazol*'.ti,ab,kf.	7783
2	exp Natamycin/ or 'natamycin*'.ti,ab,kf. or natamycin*.ti,ab,kf. or pimaricin*.ti,ab,kf.	1239
1	(keratom?cosis or (keratitis adj5 (fungal or fungus or mycotic))).ti,ab,kf. or (exp keratitis/ and (fungal or fungus or mycotic).ti,ab,kf.)	2645

5

Module 5. Behandeling van *Acanthamoeba* keratitis

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van *Acanthamoeba* keratitis?

Inleiding

Acanthamoeba keratitis is een ernstige hoornvliesinfectie die voornamelijk optreedt bij contactlensgebruikers. *Acanthamoeba* is een eencellige protozoa die leeft in water en de bodem. De levenscyclus bestaat uit een actieve trophozoïte vorm en een inactieve cyste vorm. De cystes zijn zeer resistent tegen omgevingsfactoren en medicatie.
De incidentie van *Acanthamoeba* keratitis lijkt wereldwijd en ook in Nederland toe te nemen (Randag, 2019). Mogelijke verklaringen hiervoor zijn onder andere: toename in contactlens gebruik, contactlens-vloeistoffen die ineffectief zijn tegen amoebes, en een mogelijke toename in prevalentie van *Acanthamoeba* in kraanwater.
De uitkomst van deze infectie is vaak slecht, deels door de ernstige infectie en deels door de toxiciteit van de medicatie. Er is een langdurige behandeling nodig: de gemiddelde behandelduur is 4 tot 6 maanden. Bij 30% van de patiënten is een chirurgische interventie (bijvoorbeeld hoornvliestransplantatie) nodig om de infectie onder controle te krijgen.
Er is op dit moment geen geregistreerde behandeling voor *Acanthamoeba* keratitis. De behandeling kan bestaan uit een biguanide (polyhexamethylene biguanide (PHMB) of chloorhexidine), vaak in combinatie met een diamidine (zoals propamidine (brolene) of hexamidine). Er wordt soms ook behandeld met biguanide monotherapie. Op dit moment is onduidelijk of combinatietherapie nodig is, of dat alleen biguanide monotherapie voldoende is. Een lastig dilemma in de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis is wat te doen bij therapie falen. Mogelijk is andere medicatie, zoals anti-fungale middelen (bijvoorbeeld voriconazol), ook effectief tegen amoebes.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the effectiveness and safety of monotherapy (chlorhexidine or Polyhexamethylene biguanide (PHMB)) compared to treatment with a combination of anti-amoeba therapy in patients with acanthamoeba keratitis?

P: Patients with acanthamoeba keratitis
I: Monotherapy (chlorhexidine or PHMB)
C: Combination therapy (chlorhexidine + brolene; or PHMB + brolene; or chloorhexidine + brolene + a systemic antifugal; or PHMB + brolene + systemic fungal therapy)
O: treatment success at 6 and 12 months, time to treatment success, serious complications, recurrence, pain and adverse effects.

<u>Relevant outcome measures</u>
The guideline development group considered treatment success (at 6 months) as a crucial outcome measure and treatment success at 12 months, time to treatment success, serious complications, recurrence, pain and adverse effects as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows: treatment success as complete re-epithelialization of the cornea and no inflammation; time to cure was defined as the number of days treatment was instilled before physician's judgment designated *Acanthamoeba* keratitis as cured; serious complications were defined as complications

requiring surgical intervention typically related to ocular *Acanthamoeba* infection (e.g. therapeutic keratoplasty for control of the infection, keratoplasty to improve visual acuity when infection is controlled, evisceration/enucleation or other surgery); recurrence as the number of recurrences; pain as patient-reported pain and adverse effects were defined as any effects related to application of trial medication such as ocular discomfort (e.g. pain, pruritus, burning, stinging, irritation).

The working group defined a relative risk (RR) for dichotomous outcomes of <0.80 and >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference. This applies to the outcomes treatment success, serious complications and adverse effects. For the outcome time to cure, a threshold of 1 month was set as a minimal clinically important difference. For the outcome pain a difference of 1 point on a VAS-scale (1-10) was considered as a minimal clinically important difference.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until June 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 219 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, RCTs and observational comparative studies comparing monotherapy with combination therapy (with at least the additional use of brolene) for *Acanthamoeba* keratitis. 14 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all 14 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Results
No studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Results

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included that reported information regarding the outcomes treatment success at 6 and 12 months, time to treatment success, serious complications (penetrating keratoplasty, enucleation or other), recurrence, pain and adverse effects in patients undergoing anti-amoeba monotherapy therapy compared with a combination of anti-amoeba therapy using at least brolene.

Level of evidence of the literature

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the predefined outcomes in patients with acanthamoeba keratitis undergoing monotherapy compared to a combination of anti-amoeba therapy using at least brolene.

Conclusions

- GRADE	Due to a lack of relevant literature, it was not possible to draw any conclusion with regards to the outcomes treatment success at 6 and 12 months, time to treatment success, serious complications (penetrating keratoplasty, enucleation or other), recurrence, pain and adverse effects in patients

	undergoing anti-amoebe monotherapy compared with a combination of anti-amoebe therapy using at least brolene. *Source: -*

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is voor de module behandeling van *Acanthamoeba* keratitis literatuuronderzoek verricht naar het effect van monotherapie versus combinatietherapie bij patiënten met een *Acanthamoeba* keratitis. De vraag werd gesteld of brolene bij de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis achterwege gelaten kan worden. De kans op genezing na 6 maanden werd gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat voor besluitvorming. De kans op genezing na 12 maanden, tijd tot genezing, ernstige complicaties (zoals een perforerende keratoplastiek, enucleatie of andere operatieve ingreep), recidieven, pijn en bijwerkingen van de medicatie werden gedefinieerd als belangrijke uitkomstmaten. Uit het literatuuronderzoek kwamen geen vergelijkende prospectieve studies naar voren die rapporteerden over monotherapie bij een *Acanthamoeba* keratitis in vergelijking met combinatietherapie waarbij ten minste brolene werd gebruikt. Er kon zodoende geen literatuuranalyse worden uitgevoerd en geen GRADE-conclusies worden opgesteld voor deze vergelijking.

Er werd één retrospectieve case serie gevonden waar brolene werd gebruikt in combinatie met PHMB en Voriconazol (Musayeva, 2020) bij 28 patiënten met *Acanthamoeba* keratitis. Er werd in deze studie echter geen controlegroep gebruikt.

Er werden 2 vergelijkende studies gevonden waarbij monotherapie met combinatietherapie werd vergeleken bij patiënten met *Acanthamoeba* keratitis. Papa (2020) onderscheidde in een retrospectief cohort verschillende groepen 1) PHMB 0,02% + diamidine (N=114), 2) PHMB 0,02% monotherapie (N=50), 3) diamidine monotherapie (N=25) en 4) alle overige anti-amoebe therapie samen (N=38), waaronder diamidine + chloorhexidine (N=21), chloorhexidine monotherapie (N=14), PHMB + chloorhexidine (N=1) en PHMB + chloorhexidine + diamidine (N=2). Er werden in alle groepen in ongeveer 8-13% van de patiënten aanvullend orale immunosuppressieve medicatie gebruikt (zowel corticosteroïden als non-steroïden). Genezing na 12 maanden werd bereikt bij 138/227 (60,8%) van de patiënten. Er was geen verschil tussen de behandelgroepen, zowel niet voor de ruwe data als voor de data die gecorrigeerd was voor confounding van baseline karakteristieken. Een slechte uitkomst, gedefinieerd als een visus van ≤6/24 en/of operatieve ingreep, werd gezien in 112/227 (49,3%) van de patiënten. Bij een groot deel van de patiënten werd na aanvang van de behandeling overgestapt naar andere anti-amoebe therapie: 25% in groep 1 (PHMB + diamidine); 48% in groep 2 (PHMB-monotherapie), 88% in groep 3 (diamidine monotherapie) en 53% in groep 4 (alle overige anti-amoebe therapie samen). In een analyse waarbij alleen patiënten zijn meegenomen die niet geswitcht zijn concludeert het artikel dat PHMB monotherapie geassocieerd was met een hogere kans op genezing na 12 maanden (22/26 (84,6%)) vergeleken met andere groepen: PHMB + diamidine 77/116 (66,4%); PHMB + chloorhexidine + diamidine 23/63 (36,5%) maar niet vergeleken met andere anti-amoebe therapie 16/22 (72,7%).

De tweede vergelijkende studie, zonder het gebruik van brolene, (Bagga, 2021) was een gerandomiseerde klinische studie waarin de interventiegroep voriconazol (1%) kreeg en de controlegroep PHMB (0,02%) + chloorhexidine (0,02%). Er werd geen verschil gevonden in

kans op genezing tussen de voriconazol groep (3/8 patiënten) en de PHMB + chloorhexidine groep (3/10 patiënten).

In Nederland wordt bij de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis meestal combinatietherapie gegeven (chloorhexidine/PHMB + Brolene) en soms monotherapie met chloorhexidine/PHMB (Randag, 2019). Op dit moment is er geen literatuur beschikbaar over de vraag of combinatietherapie perse noodzakelijk is of dat monotherapie met alleen chloorhexidine of PHMB even effectief zou zijn. Mogelijke voordelen van monotherapie zijn: minder toxiciteit door de medicatie, betere therapietrouw en lagere kosten van de behandeling. Op dit moment loopt er een Europese multicenter gerandomiseerde klinische studie waarin PHMB 0.08% monotherapie vergeleken wordt met combinatie behandeling met PHMB 0.02% en propamidine (ClinicalTrials. gov/ NCT03274895).
Ook is niet bekend welke biguanide monotherapie het meest effectief zou zijn voor de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis. Lim (2008) heeft een gerandomiseerde studie uitgevoerd waarin PHMB 0.02% monotherapie werd vergeleken met chloorhexidine 0.02% monotherapie. De primaire uitkomst was treatment failure, gedefinieerd als geen gunstige klinische respons binnen 2 weken na start behandeling. Treatment failure trad op bij 5/23 (21.7%) in PHMB groep en 4/28 (14.3%) in de chloorhexidine groep en was niet significant verschillend. Ook was er geen verschil in herstel van visus, mate van littekenvorming en aantal penetrerende keratoplastieken.

Biguanides chloorhexidine en PHMB hebben bij een lage concentratie (0,02%) een goede anti-cyste activiteit. Door deze lage concentratie zijn deze oogdruppels minder toxisch voor de cornea. Bekende bijwerkingen zijn: allergische reactie, hyperaemie, punctata en fotofobie. De diamidine die in Nederland gebruikt wordt is propamidine (Brolene) 0,1%. Van diamidines is bekend dat er een hele grote variatie kan zijn in cysticidal concentraties. Bekende bijwerkingen van diamidines zijn: een prikkelend of branderig gevoel in het oog, of uitslag of jeuk rond het oog. Deze treden vooral op bij langdurige behandeling. Intraoculaire toxiciteit zoals iris atrofie en cataract zijn ook gerapporteerd bij langdurige behandeling met biguanides en/of diamidines. Onduidelijk is echter of dit door de medicatie komt of door voorsegment-ontsteking bij *Acanthamoeba* keratitis.

Bij verdenking op *Acanthamoeba* keratitis is het van belang om eerst materiaal voor diagnostiek af te nemen, alvorens te starten met anti-amoebe therapie (chloorhexidine 0,02% met of zonder brolene). Op basis van het druppelschema van de groep van Dart uit Moorfields en het advies van de werkgroep is het te adviseren druppelschema: 24 x per dag voor 2 dagen; dan 16 x per dag voor 5 dagen; 8 x per dag voor 7 dagen; 6x per dag voor minimaal 7 dagen. Bouw medicatie verder af op basis van het klinische beeld tot 4x per dag. Houd deze dosering enkele weken tot maanden aan tot klinische genezing.

Een lastig dilemma is wat te doen bij therapie falen. De werkgroep raadt aan om bij progressie of niet reageren op behandeling (in het algemeen pas te beoordelen na enkele dagen) altijd door te verwijzen naar een tertiair centrum. De eerste stap in de behandeling bij therapie falen is het verhogen van de druppelfrequentie en/of het verhogen van de concentratie chloorhexidine naar 0,2% (in plaats van 0,02%). Als tweede stap kan brolene bij gegeven worden, of andere anti-amoebe therapie toegevoegd worden. Als derde stap kan een spoed cornea transplantatie overwogen worden. De werkgroep vindt dat er op dit moment te weinig bewijs is ten faveure van het gebruik van voriconazol en raadt daarom het gebruik van voriconazol niet aan.

Een andere relevante factor in de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis is het gebruik van corticosteroïde oogdruppels (zie *module 'corticosteroïden bij Acanthamoeba keratitis'* [hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase])

In het overzichtsartikel van Kaufman (2022) worden enkele aanvullende overwegingen naar voren gebracht:

- Gebruik van antibiotica oogdruppels met of zonder benzalkonium (BK): wegens de zeer waarschijnlijke anti-*Acanthamoeba* werking van de gangbare concentratie benzalkonium (BK) in veel oogdruppels wordt door Kaufman gesuggereerd om juist geconserveerde antibiotica druppels (dus ook geen moxifloxacine flacons) te gebruiken tijdens de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis. Dit zou dan een 'hefboomeffect' op de anti-*Acanthamoeba* behandeling kunnen hebben. Dit gaat in tegen het voordeel van ongeconserveerde druppels te gebruiken in geval van een epitheeldefect om de epitheelgenezing niet te remmen met een conservans (hoewel de gebruikte therapie in hoge druppelfrequentie van een biguanide en/of diamidine waarschijnlijk een groter negatief effect op epitheelgenezing heeft). Voor het voordeel van toevoegen van een BK bevattende druppel is echter geen klinisch bewijs (alleen in vitro onderzoek) en wordt dan ook geadresseerd als kennislacune.
- Toepassing van voriconazole: er zijn kleine case series die een mogelijk positief effect laten zien van topicale of systemische voriconazole, met name bij diepe cornea infecties. Er is meer onderzoek nodig om te bepalen of voriconazole een plaats zou kunnen krijgen in de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis. Dit is een kennislacune.
- Toepassing van Miltefosine: kleine case series tonen bij orale toepassing effect op de *Acanthamoeba* keratitis. Bij oraal gebruik zijn systemische en oogheelkundige (inflammatoire) bijwerkingen gerapporteerd (Thulasi, 2021) Lokale toepassing lijkt niet effectief te zijn. Er is meer onderzoek nodig om te kunnen oordelen of Miltefosine een plaats zou kunnen krijgen. Dit wordt geadresseerd als kennislacune.

<u>Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)</u>
Patiënten zijn gebaat bij een zo snel mogelijke start van de behandeling ten einde het beste eindresultaat te behalen. De start van behandeling is een belangrijke factor voor de prognose: anti-*Acanthamoeba* therapie gestart binnen 1 maand geeft een betere uitkomst dan als gestart wordt na 1 maand. Een zo snel mogelijke start van de behandeling is ook belangrijk om pijn door de *Acanthamoeba* infectie zo snel mogelijk onder controle te krijgen. Een *Acanthamoeba* keratitis kan heel erg pijnlijk zijn. De werkgroep adviseert om voor medicamenteuze pijnbestrijding het stappenplan uit de NHG-richtlijn Pijn aan te houden. In vroeg stadium kan een NSAID al geïndiceerd zijn. Indien de combinatie van paracetamol en een NSAID onvoldoende effect hebben wordt aanbevolen om een anesthesioloog gespecialiseerd in pijnbestrijding in te schakelen, waarbij therapie gericht op neuralgene pijn te overwegen valt.
Monotherapie zal waarschijnlijk minder bijwerkingen van medicatie geven (pijn en irritatie) vergeleken met combinatietherapie. Therapietrouw is daarom naar verwachting hoger bij monotherapie dan bij een combinatietherapie.
De frequentie van druppelen is niet anders voor monotherapie of een combinatie therapie, maar het aantal druppels per dag is wel de helft minder. Bij beide vormen moet worden nagegaan of patiënten dit zelf kunnen, er hulp bij nodig hebben of zelfs voor dienen te worden opgenomen. De aanwezigheid van een partner of betrokkene lijkt compliance te verhogen. Het is goed als de behandelend arts actief naar de mogelijkheid van hulp van derden bij het druppelen te vragen.

Kosten (middelenbeslag)
In het algemeen zal monotherapie kosteneffectiever zijn dan een combinatietherapie bij gelijk klinisch resultaat. Indien brolene wordt toegevoegd aan de behandeling is dit bij onmogelijkheid van levering door een apotheek te bestellen bij een internationale apotheek; ook in dat geval dient het op recept te worden voorgeschreven.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
In Nederland zijn respectievelijk chloorhexidine en brolene oogdruppels alleen beschikbaar via magistrale bereiding door de apotheek en import vanuit het buitenland. Deze medicatie is niet geregistreerd. Er is echter geen medicatie beschikbaar die wel geregistreerd is.

Via de daartoe geëigende procedure kan via de IGJ een ontheffing worden aangevraagd, en kan via de Internationale apotheek het medicament geïmporteerd worden in aanwezigheid van een artsenverklaring.

Aanbevelingen
Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
Er is wereldwijd een toename in de incidentie van *Acanthamoeba* keratitis bij contactlensdragers. De uitkomst van deze infectie is vaak slecht, deels door de ernstige infectie en deels door de toxiciteit van de medicatie. In Nederland bestaat de behandeling meestal uit een biguanide (PHMB of chloorhexidine), in combinatie met een diamidine (propamidine; brolene) en soms uit biguanide monotherapie. Er werd een literatuuronderzoek verricht om te onderzoeken of brolene achterwege gelaten kan worden bij de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis. Dit heeft mogelijke voordelen: betere therapietrouw, lagere kosten en waarschijnlijk minder toxiciteit van de medicatie. Uit het literatuuronderzoek kwamen geen vergelijkende studies naar voren. Er is op dit moment dus geen bewijs dat combinatietherapie of monotherapie beter is. Op dit moment loopt er een Europese multicenter gerandomiseerde klinische studie waarin PHMB 0.08% monotherapie vergeleken wordt met combinatietherapie met PHMB 0.02% en propamidine (ClinicalTrials.gov/ NCT03274895). De verwachting is dat deze studie antwoord zal geven op bovenstaande vraag.

Start bij verdenking op een *Acanthamoeba* keratitis, na afnemen van materiaal voor diagnostiek, zo snel mogelijk met behandelen met ofwel combinatietherapie (biguanide + diamidine), ofwel monotherapie (biguanide) volgens onderstaand schema.

Chloorhexidine 0,02%, met of zonder brolene:
- 24 x per dag gedurende 2 dagen;
- Dan 16 x per dag gedurende 5 dagen;
- Dan 8 x per dag gedurende 7 dagen;
- Dan 6 x per dag gedurende minstens 7 dagen.

Bouw medicatie verder af op basis van het klinische beeld tot 4x per dag. Continueer deze dosering ten minste 8 weken tot 12 maanden aan tot klinische genezing.

Besteed aandacht aan de pijn van de patiënt. Behandel pijn volgens NHG standaard met in vroege fase al een NSAID en schakel zo nodig een anesthesist gespecialiseerd in pijnbestrijding in.

Verwijs de patiënt door naar een tertiair centrum indien er sprake is van verslechtering na 2 weken behandelen.

*zie bijlagen 1.3 *hoe materiaal af te nemen* en 5.1 *stroomschema verdenking Acanthamoeba keratitis* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase]

Literatuur

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Studies used for evidence to decision framework:

Bagga B, Sharma S, Gour RPS, Mohamed A, Joseph J, M Rathi V, Garg P. A randomized masked pilot clinical trial to compare the efficacy of topical 1% voriconazole ophthalmic solution as monotherapy with combination therapy of topical 0.02% polyhexamethylene biguanide and 0.02% chlorhexidine in the treatment of Acanthamoeba keratitis. Eye (Lond). 2021 May;35(5):1326-1333.

Bang S, Edell E, Eghrari AO, Gottsch JD. Treatment with voriconazole in 3 eyes with resistant Acanthamoeba keratitis. Am J Ophthalmol. 2010 Jan;149(1):66-9.

Hou TY, Chen YC, Hsu CC. Rapid resolution of stromal keratitis with the assistance of oral voriconazole in resistant acanthamoeba keratitis. Taiwan J Ophthalmol. 2017 Oct-Dec;7(4):224-226.

Lim N, Goh D, Bunce C, Xing W, Fraenkel G, Poole TR, Ficker L. Comparison of polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine as monotherapy agents in the treatment of Acanthamoeba keratitis. Am J Ophthalmol. 2008 Jan;145(1):130-5.

Martín-Navarro CM, López-Arencibia A, Sifaoui I, Reyes-Batlle M, Valladares B, Martínez-Carretero E, Piñero JE, Maciver SK, Lorenzo-Morales J. Statins and voriconazole induce programmed cell death in Acanthamoeba castellanii. Antimicrob Agents Chemother. 2015 May;59(5):2817-24.

Musayeva A, Riedl JC, Schuster AK, Wasielica-Poslednik J, Pfeiffer N, Gericke A. Topical Voriconazole as Supplemental Treatment for Acanthamoeba Keratitis. Cornea. 2020 Aug;39(8):986-990.

Papa V, Rama P, Radford C, Minassian DC, Dart JKG. *Acanthamoeba* keratitis therapy: time to cure and visual outcome analysis for different antiamoebic therapies in 227 cases. Br J Ophthalmol. 2020 Apr;104(4):575-581.

Randag AC, van Rooij J, van Goor AT, Verkerk S, Wisse RPL, Saelens IEY, Stoutenbeek R, van Dooren BTH, Cheng YYY, Eggink CA. The rising incidence of Acanthamoeba keratitis: A 7-year nationwide survey and clinical assessment of risk factors and functional outcomes. PLoS One. 2019 Sep 6;14(9):e0222092.

Rocha-Cabrera P, Reyes-Batlle M, Martín-Navarro CM, Dorta-Gorrín A, López-Arencibia A, Sifaoui I, Martínez-Carretero E, Piñero JE, Martín-Barrera F, Valladares B, Lorenzo-Morales J. Detection of Acanthamoeba on the ocular surface in a Spanish population using the Schirmer strip test: pathogenic potential, molecular classification and evaluation of the sensitivity to chlorhexidine and voriconazole of the isolated Acanthamoeba strains. J Med Microbiol. 2015 Aug;64(8):849-853.

Schuster FL, Guglielmo BJ, Visvesvara GS. In-vitro activity of miltefosine and voriconazole on clinical isolates of free-living amebas: Balamuthia mandrillaris, Acanthamoeba spp., and Naegleria fowleri. J Eukaryot Microbiol. 2006 Mar-Apr;53(2):121-6.

Thulasi, P., Saeed, H. N., Rapuano, C. J., Hou, J. H., Appenheimer, A. B., Chodosh, J., Kang, J. J., Morrill, A. M., Vyas, N., Zegans, M. E., Zuckerman, R., & Tu, E. Y. (2021). Oral Miltefosine as Salvage Therapy for Refractory Acanthamoeba Keratitis. *American journal of ophthalmology*, *223*, 75–82. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.09.048

Tu EY, Joslin CE, Shoff ME. Successful treatment of chronic stromal acanthamoeba keratitis with oral voriconazole monotherapy. Cornea. 2010 Sep;29(9):1066-8

Bijlagen bij UV5 behandeling van *Acanthamoeba* keratitis

Bijlage 5.1 *stroomschema verdenking Acanthamoeba keratitis*

Evidence tables

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no evidence tables could be drafted.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Alkharashi M, Lindsley K, Law HA, Sikder S. Medical interventions for acanthamoeba keratitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 24;2015(2):CD010792.	Wrong intervention: monotherapy only
Szentmáry N, Shi L, Daas L, Seitz B. Diagnostics and management approaches for *Acanthamoeba* keratitis. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2020 8:7, 227-236.	Wrong study design; non systematic search + expert opinion
Bagga B, Sharma S, Gour RPS, Mohamed A, Joseph J, M Rathi V, Garg P. A randomized masked pilot clinical trial to compare the efficacy of topical 1% voriconazole ophthalmic solution as monotherapy with combination therapy of topical 0.02% polyhexamethylene biguanide and 0.02% chlorhexidine in the treatment of Acanthamoeba keratitis. Eye (Lond). 2021 May;35(5):1326-1333.	Wrong control: no use of brolene
Papa V, Rama P, Radford C, Minassian DC, Dart JKG. *Acanthamoeba* keratitis therapy: time to cure and visual outcome analysis for different antiamoebic therapies in 227 cases. Br J Ophthalmol. 2020 Apr;104(4):575-581.	Wrong control: no use of brolene
Azuara-Blanco A, Sadiq AS, Hussain M, Lloyd JH, Dua HS. Successful medical treatment of Acanthamoeba keratitis. Int Ophthalmol. 1997-1998;21(4):223-7.	Wrong study design; no comparative study
Dart JK, Saw VP, Kilvington S. Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. Am J Ophthalmol. 2009 Oct;148(4):487-499.e2.	Wrong study design; review of literature + expert opinion
Lim N, Goh D, Bunce C, Xing W, Fraenkel G, Poole TR, Ficker L. Comparison of polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine as monotherapy agents in the treatment of Acanthamoeba keratitis. Am J Ophthalmol. 2008 Jan;145(1):130-5.	Wrong intervention: monotherapy only
Musayeva A, Riedl JC, Schuster AK, Wasielica-Poslednik J, Pfeiffer N, Gericke A. Topical Voriconazole as Supplemental Treatment for Acanthamoeba Keratitis. Cornea. 2020 Aug;39(8):986-990.	Wrong study design; no comparative study
Papa V, van der Meulen I, Rottey S, Sallet G, Overweel J, Asero N, Minassian DC, Dart JKG. Safety and tolerability of topical polyhexamethylene biguanide: a randomised clinical trial in healthy adult volunteers. Br J Ophthalmol. 2022 Feb;106(2):190-196.	Wrong population: healty volunteers
Rahimi F, Hashemian SM, Tafti MF, Mehjerdi MZ, Safizadeh MS, Pour EK, Sefidan BB. Chlorhexidine Monotherapy with Adjunctive Topical Corticosteroids for Acanthamoeba Keratitis. J Ophthalmic Vis Res. 2015 Apr-Jun;10(2):106-11.	Wrong study design; no comparative study
Sharma S, Garg P, Rao GN. Patient characteristics, diagnosis, and treatment of non-contact lens related Acanthamoeba keratitis. Br J Ophthalmol. 2000 Oct;84(10):1103-8.	Wrong study design; no comparative study
Shing B, Balen M, McKerrow JH, Debnath A. *Acanthamoeba* Keratitis: an update on amebicidal and cysticidal drug screening methodologies and potential treatment with azole drugs. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021 Nov;19(11):1427-1441.	Wrong publication type: no systematic search
Sullivan L. Polyhexamethylene biguanide treatment for Acanthamoeba keratitis. Aust N Z J Ophthalmol. 1998 Feb;26(1):99.	Wrong publication type: comment
Tseng SH, Lin SC, Chen FK. Is polyhexamethylene biguanide alone effective for Acanthamoeba keratitis? Cornea. 1998 May;17(3):345-6.	Wrong publication type; case series

Literature search strategy

Algemene informatie

Richtlijn: Infectieuze keratitis	
Uitgangsvraag/modules: *Wat is de optimale behandeling van Acanthamoeba keratitis?*	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 15-06-2022
Periode: no restriction	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: • *Acanthamoeba* keratitis • (Mono)therapie met biguanide/chlorhexidine/Polyhexamethylene biguanide/PHMB/polyhexanide ○ Scheikundige synoniemen/ stofnamen voor de genoemde middelen zijn in eerdere versies van de search meegenomen, maar deze leverden geen aanvullende hits op. Voor de leesbaarheid van de strategie zijn ze daarom achterwege gelaten. De opgegeven sleutelartikelen worden gevonden met de zoekopdracht	

5 ***Zoekopbrengst***

	EMBASE	**OVID/MEDLINE**	**Ontdubbeld**
SRs	10	2	10
RCT	5	6	9
Observationele studies	155	81	200
Totaal	170	89	**219**

Zoekstrategie

Embase.com

No.	**Query**	**Results**
#14	#11 OR #12 OR #13	170
#13	#7 AND #10 NOT (#11 OR #12) **= observationeel**	155
#12	#7 AND #9 NOT #11 **= RCT**	5
#11	#7 AND #8 **= SR**	10
#10	'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR	14927004

	retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR ((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab))) OR 'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	
#9	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR ((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1839814
#8	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	733409
#7	#5 AND #6 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	429
#6	'biguanide derivative'/exp OR biguanide:ti,ab,kw OR diguanide:ti,ab,kw OR 'chlorhexidine'/exp OR 'chlor*hexidin*':ti,ab,kw OR 'poly(hexamethylenebiguanide)'/exp OR phmb:ti,ab,kw OR 'polyhexanide'/exp OR 'polyhexanide':ti,ab,kw	116860
#5	'acanthamoeba keratitis'/exp OR (('acanthamoeba'/exp OR 'acanthamoeba infection'/exp) AND 'keratitis'/exp) OR (((acanthamoeba OR acanthameba) NEAR/5 keratitis):ti,ab,kw)	2446

Ovid/Medline

#	Searches	Results
10	7 or 8 or 9	89
9	(3 and 6) not (7 or 8) **= observationeel**	81
8	(3 and 5) not 7 **= RCT**	6
7	3 and 4 **= SR**	2
6	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ or Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or	6871673

	((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	
5	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1383777
4	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	571068
3	1 and 2	301
2	exp Biguanides/ or biguanide.ti,ab,kf. or diguanide.ti,ab,kf. or exp Chlorhexidine/ or 'chlor*hexidin*'.ti,ab,kf. or polyhexamethylenebiguanide.ti,ab,kf. or phmb.ti,ab,kf. or 'polyhexanide'.ti,ab,kf.	36504
1	exp Acanthamoeba Keratitis/ or (exp Acanthamoeba/ and exp Keratitis/) or ((acanthamoeba or acanthameba) adj5 keratitis).ti,ab,kf.	1785

5

Module 6. Corticosteroïden bij *Acanthamoeba* keratitis

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van topicale corticosteroïden bij de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis?

Inleiding

Bij de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis is er vaak controverse over de rol van topicale corticosteroïden. Bekend is dat de afloop van *Acanthamoeba* keratitis slechter is wanneer er vooraf wegens bijvoorbeeld werkdiagnose 'herpes keratitis' al corticosteroïden zijn gebruikt. Over het gebruik van corticosteroïden tijdens de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis, wanneer de diagnose *Acanthamoeba* keratitis al is gesteld, is echter controverse. Zo ook over het gebruik van corticosteroïden nadat wegens de *Acanthamoeba* keratitis een spoed keratoplastiek is verricht. Hoewel er bij eveneens aanwezige scleritis een plaats lijkt te zijn voor (systemische) immunosuppressie, is er onduidelijkheid over de rol van topicale corticosteroïden in de behandeling van hoofdzakelijk corneale *Acanthamoeba* keratitis. Patiënten met een *Acanthamoeba* keratitis hebben vaak veel pijnklachten en fotofobieklachten, deels inherent aan de neuritis behorend bij de ontsteking, maar ook secundair aan licht verstrooiing, voorste oogkamerprikkeling met cellen en mogelijk hypopyon. In de huidige situatie worden topicale corticosteroïden soms voorgeschreven na het stellen van de diagnose in een poging minder inflammatie te verkrijgen en daardoor minder schade/pijnklachten. Het is de vraag of topicale corticosteroïden in aanvulling op de anti-parasitaire behandeling leiden tot minder klachten, minder ontstekingsreactie of anderszins positief bijdragend is. Ook is onbekend of deze effecten afhankelijk zijn van het moment waarop gestart wordt. Doordat het immuunsysteem een belangrijke rol speelt in de irradicatie van *Acanthamoeba* en corticosteroïden de overgang van *Acanthamoeba* trofozoiet naar cyste beïnvloeden, is een negatieve bijdrage van corticosteroïden goed verklaarbaar en is uiterste zorgvuldigheid bij de toepassing van corticosteroïden geboden. Tevens kan er van corticosteroïd gebruik een maskerend effect uitgaan: symptomen en klinische verschijnselen lijken te verbeteren terwijl de infectie voortwoekert. Daarom is het nuttig in de literatuur na te gaan welke effecten van topicale corticosteroïden bij behandeling van (corneale) *Acanthamoeba* keratitis worden gezien nadat de diagnose al gesteld is (en bevestigd d.m.v. kweek, PCR of confocale scan).

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the role ofcorticosteroids after diagnosis in the treatment of acanthamoeba keratitis?

P: patients with proven acanthamoeba keratitis
I: anti-amoebic therapy with additional treatment with corticosteroids after diagnosis
C: anti-amoebic therapy without additional treatment with corticosteroids after diagnosis
O: time to cure, final visual acuity, loss of the eye, number of corneal transplants

Relevant outcome measures

The guideline development group considered time to cure, loss of the eye and number of corneal transplants as a critical outcome measure for decision making; and visual acuity as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows: time to cure in days until the epithelium is closed; final visual acuity at one year; loss of the eye as number of eviscerations and perforations due to the acanthamoeba infection; number of corneal transplants as the number of corneal transplants performed due to the acanthamoeba infection.

The working group defined the following minimal clinically (patient) important differences for the outcomes. Time to cure, a minimal difference of 5 days; final visual acuity, a value of 0.2 logmar (referring to 2 lines). For the outcomes loss of the eye and number of corneal transplants a Risk Ratio (RR) of < 0.80 and > 1.25 was set as a minimal clinically important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 6th of July 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 378 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, RCTs and observational studies comparing treatment of acanthamoeba keratitis with steroid use after diagnosis to treatment without use of corticosteroids after diagnosis. Thirteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, twelve studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

Results

One observational study was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

Carnt (2016) examined the impact of topical corticosteroid use after the start of anti-amoebic therapy (AAT) on the outcomes of Acanthamoeba Keratitis therapy in a retrospective cohort. The cohort was executed at Moorfields eye hospital in the UK and consisted of 196 patients with acanthamoeba keratitis. Patients with a medical record of positive Acanthamoeba culture or a histopathologic confirmation of trophozoites or cysts were included in the analysis. Patients with Acanthamoeba cysts on confocal microscopy or perineural corneal infiltrates together with a typical clinical course and response to treatment were also included. In absence of aforementioned criteria, patients with perineural infiltrates or a typical clinical course with response to anti-amoeba treatment were also included. From bilateral cases, only one eye was included in the sample. Patients with hypopyon and scleritis at the diagnosis were excluded. Patients with missing outcome data were also excluded. The sample for multivariable analysis consisted of 129 patients. Patients were classified into two groups based on their received treatment; patients treated with corticosteroids after diagnosis (n = 74, exposed) and patients without treatment with corticosteroids after diagnosis (n = 55, non-exposed). Corticosteroids (prednisolone 0.5% QID or dexamethasone 0.1% QID) were started on an average of 16 days after initiation of anti- *Acanthamoeba* keratitis therapy. It was reported that the indications for the introduction of corticosteroid therapy were probably 'pain or discomfort', however this was not consistently reported in the patient files, which the authors acknowledge as a limitation of this study. Anti-acanthamoeba therapy was continued for at least 4 times daily during 4

weeks after cessation of the corticosteroids, provided that the eye was free of inflammation. The primary outcome parameter of the study was a suboptimal clinical outcome, defined as either a final best-available visual acuity ≤ 20/80 (recorded after completion of therapy for the *Acanthamoeba* keratitis episode), corneal erforateon, or a need for keratoplasty. The outcomes were presented as the total number of patients with a suboptimal outcome after the treatment period. Associations between corticosteroid use after diagnosis and suboptimal outcome were assessed with a multivariable model in which was adjusted for six confounders, including disease stage and use of corticosteroids before the start of AAT therapy. The high number of missing data preventing exact staging of disease and 40% of all cases using corticosteroids before the diagnosis introduces concerns regarding the risk of bias.

Results

Time to cure

The included study did not report evidence for the outcome 'time to cure' for the additional treatment of *Acanthamoeba* keratitis with after diagnosis, in conjunction with anti-acanthamoebic therapy.

The predefined outcomes 'final visual acuity', 'loss of the eye' and 'number of corneal transplants' were reported in the study of Carnt (2016) as 'a final best-available visual acuity ≤ 20/80', 'corneal perforations' and 'the need for keratoplasty'. The occurrence of these outcomes was taken together and presented as the overall number of 'suboptimal outcomes'. A subtotal for the specific outcomes was not presented, therefore it was not possible to report results for the individual predefined outcomes.

Suboptimal outcome (final best-available visual acuity ≤ 20/80, corneal perforation, or the need for keratoplasty)

In Carnt (2016) 'suboptimal outcomes' were reported. In patients treated with corticosteroids after diagnosis, the number of suboptimal outcomes was 19/74 (25.7%) compared to 13/55 (23.7%) in patients not receiving corticosteroids after diagnosis. The associated OR was 1.08 (95% CI: 0.39 – 3.03). This was not considered clinically relevant. This indicates there were no differences in suboptimal outcomes between patients receiving corticosteroids after diagnosis and patients not receiving corticosteroids after diagnosis.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **suboptimal outcome** was derived from an observational study and therefore started 'low'. The level of evidence was downgraded by 3 levels because of high rate of missing data and exclusion of missing data (-1 risk of bias); and the 95% confidence interval crossing the boundaries for clinical decision making (-2 imprecision). The level of evidence was not downgraded because of conflicting results (inconsistency), applicability (indirectness), or publication bias. The final level of evidence for the outcome 'suboptimal outcomes' was graded 'very low'.

Conclusions

Very low GRADE	*Suboptimal outcome* The evidence is very uncertain about the effect of corticosteroid use after diagnosis on suboptimal outcomes (final best-available visual acuity ≤ 20/80, corneal perforation, or the need for keratoplasty) compared with no corticosteroid use after diagnosis in patients with Acanthamoeba keratitis. *Source: Carnt 2016*

- GRADE	*Time to cure, final visual acuity, loss of the eye, number of corneal transplants* No evidence was found regarding the positive or negative effects ofcorticosteroids after diagnosis additional to anti-acanthamoebic therapy on the outcomes time to cure, final visual acuity, loss of the eye and number of corneal transplants, when compared to therapy withoutcorticosteroids in patients with proven acanthamoeba keratitis. *Source: -*

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een literatuuronderzoek uitgevoerd naar de effecten van topicale corticosteroïden bij behandeling van (corneale) *Acanthamoeba* keratitis nadat de diagnose al gesteld en bevestigd is. Tijd tot genezing, aantal verloren ogen en aantal cornea transplantaties werden vooraf door de werkgroep gedefinieerd als cruciale uitkomstmaten. Voor het effect van corticosteroiden op deze uitkomstmaten werd geen bruikbare literatuur gevonden. De uitkomstmaat eind visus werd benoemd als belangrijke uitkomstmaat; ook hiervoor is geen bruikbare literatuur gevonden.

Er werd één studie geïncludeerd in de literatuursamenvatting waarin alleen gekeken werd naar verschil in 'suboptimale uitkomst' (zeer lage visus, verlies bulbus of keratoplastiek) en niet naar andere parameters zoals visus of 'tijd tot genezing'. In deze studie hebben topicale corticosteroïden na diagnose niet tot ernstige bijwerkingen geleid, echter moeten deze resultaten zeer zorgvuldig worden geïnterpreteerd. Het bewijs is afkomstig van slechts één observationele studie met beperkingen in de studieopzet, waaronder de brede inclusiecriteria, en onzekerheid rondom de resultaten zoals een zeer breed 95% betrouwbaarheidsinterval rond de effectschatter (OR 1.08; 95% CI: 0.39 – 3.03). Hierdoor is het vertrouwen in de gevonden effecten zeer laag. Het ware effect kan zowel in het voordeel van behandeling met corticosteroïden, als in het voordeel van behandeling zonder corticosteroïden liggen.

Er kunnen ook geen conclusies getrokken worden over andere gunstige effecten van corticosteroïden op het beloop van een *Acanthamoeba* keratitis. Er is dus geen literatuur die bewijst dat topicale corticosteroïden een gunstig effect hebben op het beloop van *Acanthamoeba* keratitis, en er zijn zwakke aanwijzingen dat er geen ernstige complicaties optreden bij gelimiteerd gebruik van topicale corticosteroïden. Helaas werden in de

besproken studie geen goed omlijnde criteria beschreven op basis waarvan de indicatie voor topicale corticosteroïden gesteld werd. Over het daadwerkelijke effect bestaat een kennislacune. Ondanks het gebrek aan accurate data wat betreft de indicatie voor het geven van corticosteroïden, rapporteerden de auteurs dat er waarschijnlijk werd gestart met het geven van topicale corticosteroïden bij pijn en ongemak, en alleen nadat er gemiddeld 16 dagen effectieve anti-amoebe therapie werd toegepast (tenminste biguanide monotherapie eventueel aangevuld met een diamidine). Casussen waarbij initieel sprake was van hypopyon of scleritis en die om die reden direct werden behandeld met corticosteroïden werden uitgesloten van analyse.

Hoewel er dus geen sterke conclusies getrokken kunnen worden over behandeling met corticosteroïden na het stellen van de diagnose *Acanthamoeba* keratitis, is het belangrijk om te realiseren dat gebruik van corticosteroïden voordat de diagnose is gesteld ongunstige effecten met zich meebrengt. Het gebruik van corticosteroïden zonder duidelijk diagnostisch bewijs dat er sprake is van *Acanthamoeba* keratitis en waarbij niet al tenminste 2 weken effectief wordt behandeld na vaststelling van de diagnose, wordt zonder meer ontraden. Indien wel aan deze voorwaarden is voldaan en corticosteroïden worden toegepast, dient goede monitoring van de oogdruk plaats te vinden wegens het potentieel risico van steroïd-geïnduceerd glaucoom.

Bij een patient die op het moment van diagnose *Acanthamoeba* keratitis met corticosteroïden behandeld wordt (bijvoorbeeld bij verdenking herpessimplexvirus type 1; HSV-1) en *Acanthamoeba* keratitis blijkt te hebben is het advies om zo mogelijk de corticosteroïden te stoppen, dan wel bij een uitgesproken intra-oculaire ontstekingsreactie zo snel mogelijk te verminderen. Het is lastig om voor het afbouwen een vastomlijnd advies te geven. Om een ‘rebound’ effect bij aanwezige intra-oculaire ontstekingen te vermijden kan overwogen worden om eerst enkele dagen de (kracht van) de lokale corticosteroïden te halveren. Voor het behandelschema van *Acanthamoeba* keratitis, zie de *module Behandeling van Acanthamoeba keratitis* [hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Een groep patiënten die beter wetenschappelijk onderzocht zou moeten worden, zijn patiënten met *Acanthamoeba* keratitis en een hypopyon. In de studie van Carnt (2016), zijn deze patiënten geëxcludeerd, terwijl het juist ook voor deze groep van belang is om te weten of behandeling met corticosteroïden de prognose beter of slechter maakt, gezien het hogere risico op een slechte afloop voor deze groep patiënten. Hier ligt een kennislacune. Hetzelfde geldt voor de situatie waarin tijdens de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis een keratoplastiek wordt verricht. Er bestaat geen evidence based literatuur waarin een advies gegeven wordt over het starten van corticosteroïden na een keratoplastiek wegens *Acanthamoeba* keratitis. Op cornea congressen komt dit onderwerp vaak ter discussie en ook autoriteiten op dit vlak (bijvoorbeeld John Dart) geven geen sluitende adviezen hierover. Er is een lastige balans tussen ‘afstoting van het donor weefsel voorkomen’ enerzijds en ‘de mogelijk nog aanwezige infectie niet faciliteren’ anderzijds. Het eventueel achterblijven van *Acanthamoeba* (cysten) dient zo goed mogelijk onderzocht te worden door PCR/kweek van voorste oogkamervocht cq. glasvocht te verrichten en pathologisch onderzoek van de recipient cornea, lens en biopten van iris. Indien er ernstige verdenking is van achtergebleven *Acanthamoeba* dient de balans door te slaan naar het niet geven van corticosteroïden aangezien een verloren oog door persiterende infectie ernstiger gevolgen heeft dan een afgestoten transplantaat.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij gebruik van corticosteroïden in de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis zijn er theoretische bezwaren van beïnvloeding van cystevorming en immunosupressie. Hoewel er geen degelijke studies bekend zijn die het pijnstillende effect van topicale corticosteroïden beschreven hebben, kan de pijnbeleving van de patiënt een rol spelen in de besluitvorming om eventueel topicale corticosteroïden voor te schrijven. De pijn en lichtgevoeligheid kunnen bij *Acanthamoeba* keratitis intens zijn; dit kan van invloed zijn op het meebeslissen van de patiënt in deze specifieke situatie. Echter dient er goed uitgelegd te worden dat het effect van topicale corticosteroïden op de pijn onzeker is en er risico's aan verbonden zijn (drukverhoging en immunosupressie, beïnvloeding van cystevorming, markering van symptomen). Aangezien er voor de beroepsgroep al zeer weinig houvast te vinden is in de literatuur over het gebruik van corticosteroïden, lijkt het niet verstandig om de voorkeur van de patiënt hierin te betrekken; het is tenslotte vrijwel onmogelijk om aan de patiënt gefundeerd uit te leggen wat voor- en nadelen van de keuze zullen zijn.

Bij de overweging om corticosteroïden te gebruiken bij de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis is het belangrijk om uit te leggen aan patiënten dat er theoretische bezwaren zijn en dat er slechts zwak bewijs is dat het niet tot grote schade leidt indien de *Acanthamoeba* keratitis tenminste gedurende 16 dagen is behandeld met effectieve therapie. Als aan deze voorwaarde is voldaan kon in 1 studie geen duidelijk voor- of nadelig effect worden aangetoond. De terughoudendheid om van het begin af aan te behandelen met corticosteroïden kan verklaard worden uit het door meerdere auteurs beschreven nadelige effect van corticosteroïden indien deze werden toegepast voordat de diagnose *Acanthamoeba* keratitis gesteld werd. *Acanthamoeba* keratitis reageert in de regel pas na weken op de ingestelde therapie.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van corticosteroïden bevattende oogdruppels zijn laag en worden vergoed door de verzekeraars. Deze kosten spelen dan ook geen cruciale rol bij de keuze voor het wel of niet toevoegen van corticosteroïden aan de behandeling. De kosten hoeven dan ook geen rol te spelen in de afweging.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Aangezien de frequentie van druppelen met corticosteroïden niet heel frequent is en corticosteroïden in ieder geval minder frequent dan anti-*Acanthamoeba* druppels hoeven te worden toegepast vormt het qua belasting geen groot bezwaar. Een extra druppel toegevoegd aan de andere middelen (anti-*Acanthamoeba* en meestal ook antibiotica) maakt het druppelschema wel ingewikkelder voor de patiënt, met hoger risico op foutief medicatie gebruik. Dit kan met name bij personen met geringe gezondheidsvaardigheden een belemmering zijn, eventueel kan dit opgelost worden door thuiszorg in te schakelen. Dit laatste is bij de behandeling van welke vorm van infectieuze keratitis (ook zonder corticosteroïden) regelmatig noodzakelijk, echter de kans hierop neemt uiteraard toe met de complexiteit van de behandeling.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het gebruik van corticosteroïden bij de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis is in de klinische praktijk van de behandelend oogarts vaak een lastige beslissing waarover geen duidelijke consensus is. Helaas kon de werkgroep in de literatuur geen sterke argumenten voor of tegen het gebruik van corticosteroïden vinden. Er werd slechts 1 observationele

studie (n = 129) gevonden welke voldeed aan de zoekcriteria, waarin bij een deel van de patiënten lokale corticosteroïden werden gestart nadat er gemiddeld 16 dagen effectief met *Acanthamoeba* keratitis therapie werd behandeld. Er kon geen duidelijk positief- of negatief effect van corticosteroïden op de belangrijkste uitkomstparameters van *Acanthamoeba* keratitis worden aangetoond. Gezien het bewijs voor de ongunstige effecten van corticosteroïden voordat de diagnose *Acanthamoeba* keratitis is gesteld en zonder dat er al twee weken effectief is behandeld, dient het toevoegen vancorticosteroïden aan de *Acanthamoeba* keratitis behandeling weloverwogen te worden. Het gebruik van corticosteroïden zonder dat de diagnose is gesteld en er al minstens twee weken effectief is behandeld wordt zonder meer ontraden.

Geef nooit corticosteroïden zonder anti-*Acanthamoeba* therapie (minimaal 4 maal daags)
Indien corticosteroïden worden gegeven of overwogen (indicatie: ernstige inflammatie en/of pijn), doe dit dan alleen:

- Nadat er 2 weken standaard anti-*Acanthamoeba* therapie is gegeven (zie module behandeling *Acanthamoeba*); en
- De anti-*Acanthamoeba* therapie gecontinueerd wordt tijdens de corticosteroïden behandeling; en
- Deze *Acanthamoeba* therapie tot en met 4 weken wordt gehandhaafd na het stoppen van de corticosteroïden

Wanneer er zonder (juiste) indicatie/onterecht gestart is met corticosteroïden, stop hier dan zo snel mogelijk mee. Overweeg eerst enkele dagen de dosering te halveren om een rebound effect te voorkomen

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling: weging van de argumenten voor en tegen de interventie – patiënten die een (semi) spoed keratoplastiek ondergingen wegens *Acanthamoeba* keratitis

Bij patiënten die een keratoplastiek ondergingen in de (semi-) acute fase van *Acanthamoeba* keratitis spelen een aantal factoren mee die de drempel voor corticosteroïden lager maakt. Doordat een keratoplastiek leidt tot debulking van de 'load' van *Acanthamoeba* valt het bezwaar van immunosupressie deels weg, zeker als uit pathologisch onderzoek blijkt dat de snijranden en eventueel genomen biopten vrij zijn van *Acanthamoeba*. De wens om afstoting te voorkomen speelt ook mee, echter deze factor is van minder belang als er nog risico is op achtergebleven *Acanthamoeba*: het belang van behoud van het oog kan zwaarder wegen dan het risico van afstoting van het transplantaat.

Overweeg na een (semi-) spoed hoornvliestransplantatie voor *Acanthamoeba* om beperkt corticosteroïden toe te passen. Bij gerede twijfel over achtergebleven *Acanthamoeba* in het recipiënt oog verdient het aanbeveling om uitslagen van (excisie) biopten of puncties af te wachten alvorens lokale corticosteroïden te starten.

Literatuur

Carnt N, Robaei D, Watson SL, Minassian DC, Dart JK. The Impact of Topical Corticosteroids Used in Conjunction with Antiamoebic Therapy on the Outcome of Acanthamoeba Keratitis. Ophthalmology. 2016 May;123(5):984-90. Doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.020. Epub 2016 Mar 5. PMID: 26952591.

Bijlagen bij module 6 topicale corticosteroïden bij *Acanthamoeba* keratitis

Evidence table for intervention studies studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])[1]

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control I [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Carnt, 2016	Type of study: Retrospective cohort study Setting and country: Patients from Eye Hospital UK, between 1991 and 2012 Funding and conflicts of interest: Undesignated research funds	Inclusion criteria: - positive Acanthamoeba culture or histopathologic confirmation of trophozoites or cysts - having Acanthamoeba cysts on confocal microscopy + a typical clinical course. - having perineural corneal infiltrates or a typical clinical course with a response to anti-amoebic therapy - free of hypopyon and scleritis at the start of AAT Exclusion criteria: - one eye of bilateral cases - incomplete outcome data	*Exposed* Topical corticosteroids used after start of AAT (Anti – amoebic therapy) AAT: Biguanide with or without diamidine	*Unexposed* Corticosteroids **not** used after start of AAT AAT: Biguanide with or without diamidine	Length of follow-up: - Loss-to-follow-up: - Incomplete outcome data: N = 67 (excluded) Reason: missing data on event dates for the onset of scleritis, the start of corticosteroids or the data of AK diagnosis.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): No. (%) Suboptimal outcomes (= Final Visual Acuity ≤ 20/80, Corneal Perforation, or Need for Keratoplasty) I: 19 (25.68%) C: 13 (23.64%) OR for suboptimal outcomes for corticosteroid used after start of AAT (yes vs. no) OR: 1.08 (95% CI 0.387 – 3.03) Analysis with multivariable logistic regression Adjustment for the confounders: age, gender, year of diagnosis, tertiary referral, steroid use before the start of AAT, treatment for HSV keratitis.	The authors concluded that: "*that in those patients with AK free of hypopyon and scleritis at the start of AAT, the use of topical corticosteroids in conjunction with AAT does not result in a worsening or an improvement in outcomes*"

		- unconvincing evidence for diagnosis - ungradable outcome <u>N total at baseline</u>: N = 196 N = 129 included in the analysis I: 74 C: 55 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *Age - % older than 32 years (Median)* *I: 52.73%* *C: 43.24%* *Sex:* *I: 45.95 % M* *C:47.27 % M* *Steroids used before AAT % yes* *I: 44.59%* *C: 36.54%* *Disease stage at start of AAT – No (%) in worst stage* *I: 19 (25.68%)* *C: 7 (12.73%)* Groups comparable at baseline? Appears no					

Risk of bias table for interventions studies (cohort studies based on risk of bias tool by the CLARITY Group at McMaster University)

Author, year	Selection of participants Was selection of exposed and non-exposed cohorts drawn from the same population?	Exposure Can we be confident in the assessment of exposure?	Outcome of interest Can we be confident that the outcome of interest was not present at start of study?	Confounding-assessment Can we be confident in the assessment of confounding factors?	Confounding-analysis Did the study match exposed and unexposed for all variables that are associated with the outcome of interest or did the statistical analysis adjust for these confounding variables?	Assessment of outcome Can we be confident in the assessment of outcome?	Follow up Was the follow up of cohorts adequate? In particular, was outcome data complete or imputed?	Co-interventions Were co-interventions similar between groups?	Overall Risk of bias
	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Low, Some concerns, High
Carnt 2016	Definitely yes; Reason: selection from registries from same centre	Definitely yes: Reason: exposure based on treatment used (steroids yes/no)	Probably no: Reason: patients might be suffering from suboptimal outcomes at start	Definitely yes; Reason: based on hospital data	Probably no: Reason: six confounders were taken into account, might be more	Probably yes; Reason; based on hospital data	Definitely no: Reason: missings were excluded, no analysis of characteristics of missings	Probably no; Reason: steroid use before diagnosis not similar across groups (> 10% difference). AAT treatment was similar	**Some concerns** Incomplete outcome data, outcome (suboptimal outcome) might be present at

									start and depends on multiple factors.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Park DH, Palay DA, Daya SM, Stulting RD, Krachmer JH, Holland EJ. The role of topical corticosteroids in the management of Acanthamoeba keratitis. Cornea. 1997 May;16(3):277-83. PMID: 9143798.	Wrong intervention; steroid use before and after diagnosis in 1 group
Randag AC, van Rooij J, van Goor AT, Verkerk S, Wisse RPL, Saelens IEY, Stoutenbeek R, van Dooren BTH, Cheng YYY, Eggink CA. The rising incidence of Acanthamoeba keratitis: A 7-year nationwide survey and clinical assessment of risk factors and functional outcomes. PLoS One. 2019 Sep 6;14(9):e0222092. doi: 10.1371/journal.pone.0222092. PMID: 31491000; PMCID: PMC6731013.	Wrong intervention; only steroid use before diagnosis.
Lee GA, Gray TB, Dart JK, Pavesio CE, Ficker LA, Larkin DF, Matheson MM. Acanthamoeba sclerokeratitis: treatment with systemic immunosuppression. Ophthalmology. 2002 Jun;109(6):1178-82. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01039-4. PMID: 12045063.	Wrong study design; no control group
McClellan K, Howard K, Niederkorn JY, Alizadeh H. Effect of steroids on Acanthamoeba cysts and trophozoites. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001 Nov;42(12):2885-93. PMID: 11687533.	Wrong study design; in vitro + animal study
Scruggs BA, Quist TS, Zimmerman MB, Salinas JL, Greiner MA. Risk factors, management, and outcomes of *Acanthamoeba* keratitis: A retrospective analysis of 110 cases. Am J Ophthalmol Case Rep. 2022 Jan 27;25:101372. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101372. PMID: 35198803; PMCID: PMC8842025.	Wrong intervention; steroid use before and after diagnosis in 1 group
Wouters KA, Verhoekx JS, van Rooij J, Wubbels R, van Goor AT. Topical corticosteroids in Acanthamoeba keratitis: Friend or foe? Eur J Ophthalmol. 2022 Jan;32(1):170-175. doi: 10.1177/1120672120973606. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33183081.	Wrong intervention; steroid use before the start of anti-amoebic therapy.

5 Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Infectieuze keratitis	
Uitgangsvraag/modules: *Wat is de plaats van corticosteroïden bij de behandeling van Acanthamoeba keratitis?*	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 6 jul 2022
Periode: geen restrictie	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	

Toelichting:
Voor deze vraag is gezocht op de elementen:
Acanthamoeba keratitis
Steroïden

De genoemde sleutelartikelen worden gevonden met de zoekopdracht.

Zoekopbrengst

	EMBASE	**OVID/MEDLINE**	**Ontdubbeld**
SRs	6	0	6
RCT	3	2	3
Vergelijkende observationele studies	73	18	74
Overige studies (bijv. case-control)	274	99	295
Totaal	356	119	**378**

Embase.com

No.	**Query**	**Results**
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	356
#10	#3 NOT (#7 OR #8 OR #9) **= overig observationeel**	274
#9	#3 AND #6 NOT (#7 OR #8) **= vergelijkend observationeel**	73
#8	#3 AND #5 NOT #7 **= RCT**	3
#7	#3 AND #4 **= SR**	6
#6	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds	13245201

	ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR ((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#5	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR ((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1929082
#4	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	837699
#3	#1 AND #2 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	356
#2	'corticosteroid'/exp OR corticosteroid*:ti,ab,kw OR glucocorticoid*:ti,ab,kw OR 'adrenal cortex hormone*':ti,ab,kw OR corticoid*:ti,ab,kw OR 'steroid'/exp OR steroid*:ti,ab,kw	1941769
#1	'acanthamoeba keratitis'/exp OR (('acanthamoeba'/exp OR 'acanthamoeba infection'/exp) AND 'keratitis'/exp) OR (((acanthamoeba OR acanthameba) NEAR/5 keratitis):ti,ab,kw) OR hypopyon:ti,ab,kw	2512

Ovid/Medline

#	Searches	Results
12	8 or 9 or 10 or 11	119
11	4 not (8 or 9 or 10) = overig observationeel	99
10	(4 and 7) not (8 or 9) = vergelijkend observationeel	18
9	(4 and 6) not 8 = RCT	2
8	4 and 5 = SR	0
7	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5191757

6	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.	1525235
5	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	602400
4	3 not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	119
3	1 and 2	125
2	Adrenal Cortex Hormones/ or corticosteroid*.ti,ab,kf. or glucocorticoid*.ti,ab,kf. or 'adrenal cortex hormone*'.ti,ab,kf. or corticoid*.ti,ab,kf. or exp Steroids/ or steroid*.ti,ab,kf.	1177223
1	exp Acanthamoeba Keratitis/ or (exp Acanthamoeba/ and exp Keratitis/) or ((acanthamoeba or acanthameba) adj5 keratitis).ti,ab,kf.	1792

Module 7. Corticosteroïden bij bacteriële keratitis

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van corticosteroïden bij de behandeling van infectieuze bacteriële keratitis?

Inleiding

De behandeling van infectieuze keratitis veroorzaakt door een bacteriële verwekker is primair met lokale antibiotica. Met de juiste antibiotica zal de bacteriële groei gestopt worden, waarna de infiltratieve reactie zal afnemen en een litteken in de cornea achterblijft. Toevoeging van lokale corticosteroïden zou mogelijk een versnelde afname van de infiltratieve reactie geven en daardoor de vorming van een stromaal litteken kunnen afremmen. Mogelijk kan hierdoor een beter resultaat met betrekking tot de uiteindelijke visus verkregen worden. Bijwerkingen van de corticosteroïden zoals een vertraagde epithelialisatie dan wel weefselverlies (z.g. *melting*) zouden juist een negatief effect kunnen hebben. Indien de keratitis niet bacterieel van origine blijkt te zijn, dan wel een menginfectie is, kan toevoeging van een corticosteroïd de uitkomst van het ziektebeeld negatief beïnvloeden, met name bij *Acanthamoeba* - en schimmel keratitis. Er zijn echter ook casus van *Pseudomonas aeruginosa* keratitis beschreven waarbij toevoeging van corticosteroïden een negatief effect had (Cohen, 2009). Daarom is het al dan niet toevoegen van lokale corticosteroïden al sinds lange tijd controversieel, evenals het moment waarop dit wordt voorgeschreven (Cohen, 2009; Hindman, 2009; Wilhelmus, 2002). Op dit moment is er geen eenduidig advies, en worden verschillende regimes gehanteerd, variërend van start drie dagen na start van de antibiotische behandeling tot starten na klinisch merkbaar aanslaan van de antibiotische behandeling, dan wel géén toepassing van corticosteroïden. De vraag is: heeft de toevoeging van corticosteroïden een positieve uitwerking op de uitkomst van bacteriële keratitis? En zo ja: wanneer en in welke dosering kan een lokaal corticosteroïd worden toegevoegd aan de lokale antibiotische therapie?

Search and select

What is the effectiveness and safety of the use of corticosteroids additional to antibiotics for the treatment of bacterial keratitis?

P: Patients with bacterial keratitis
I: A combination of corticosteroids and antibiotics
C: Antibiotics
O: Treatment success, visual acuity (in logMAR), time to re-epithelialization, adverse events (perforation, enucleation, evisceration)

<u>Relevant outcome measures</u>

The guideline development group considered treatment success and visual acuity as a critical outcome measure for decision making; and time to re-epithelialization and adverse events as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the following thresholds as a minimal clinically (patient) important difference (between the intervention and control group):

- Treatment success: 10% reduction in infiltrate/scar size
- Visual acuity: a difference of >2 lines (±0.2 logMAR)
- Time to re-epithelialisation: a difference of 5 days

- Adverse events; 0.80 < RR > 1.25

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 8th of June 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 280 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and RCTs on the treatment of bacterial keratitis with corticosteroids. Fifteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, ten studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). One systematic review; including four relevant trials was included. It was decided to use the data presented in the original papers, as the systematic review did not report all the outcomes of interest.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature. The studies were also included in the review from Herretes (2014). Descriptions of the individual studies included in this review (Herretes, 2014) are presented, as data was derived from the original papers. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies:

Blair (2011) performed a RCT to determine the benefit of early addition of corticosteroids to antibiotics in the treatment of corneal ulcers. The trial was executed in two hospital sites in Canada. In total, 30 patients with bacterial corneal ulcers, confirmed by culture, were included in the trial. Patients with fungal, viral, or amoebic keratitis and patients < 12 years were excluded. All patients were instructed to take gatifloxacin every hour while awake for the first 48 hours, then on day three, one drop every two hours. On day three steroid or placebo drops, four times per day, were added to the treatment. On day seven, antibiotics were given four times per day after which both antibiotics and corticosteroids/placebo were further reduced until zero drops on day 35. The intervention group received dexamethasone 0.1% (n = 15) and the control group received placebo drops (n = 15), which were packed identically. Most baseline characteristics were equally distributed across both groups. However, the mean ulcer size in mm^2 at baseline was 8.802 mm^2 in the intervention group, compared to 5.483 mm^2 in the control group (measured by photo). Outcomes included residual ulcer size at 10 weeks compared with the baseline size using photographic measurement, visual acuity, time to healing and adverse events. Visual acuity was assessed with a standard protocol illuminated ETDRS chart. After 10 weeks follow-up, three patients in the intervention group and one patient in the control group were lost to follow-up.

Carmichael (1990) performed a RCT to examine the effect of corticosteroids in the treatment of bacterial corneal ulcers. In total, 40 patients with central or paracentral bacterial corneal ulcers presenting at a South-African hospital were enrolled in the study. Patients with fungal isolates, perforated ulcers or descemetoceles, underlying viral corneal condition, atopic ulcers, no light perception on admission and patients aged < 13 years were excluded. Standard treatment consisted of a combination of cefazolin and gentamycin eye drops daily, atropine eye drops and multivitamin tablets twice daily, and chloromycetin eye ointment at night. Additionally, patients received subconjunctival cefazolin and gentamycin injections at admission and the first hours after admission if necessary. Patients in the intervention group received dexamethasone 0.1% eye drops (Maxidex) four times a daily

after 24h of antibiotic treatment (n = 21 eyes). Steroid treatment was only started if the ulcer had not worsened the first 24 hours after admission. If during the steroid treatment worsening of the ulcer occurred, corticosteroids were withheld for 24 hour and the case reassessed. The control group received usual treatment, without corticosteroids (n = 19). Both groups had a high percentage of men included (90% and 76% respectively). Outcomes included adverse effects within 21 days and healing rate (in mm^2/day). In the analysis of healing rate, patients were excluded if they showed persistent epithelial defects or recovery took longer than 2 or 3 months. The analysis was performed in 15 cases of the intervention group and 11 in the control group, there was considerable loss to follow-up. Randomization was not guaranteed since only cases without serious worsening of the ulcer were included in the intervention group and because of the inclusion of bilateral cases.

Srinivasan (2009) performed a RCT to assess whether adjunctive topical corticosteroids improve outcomes in bacterial keratitis. This study was set up as a preliminary study for a larger trial (SCUT; Srinivasan 2012). The study was executed in an eye hospital in India. All bacterial corneal ulcer culture positive cases were considered for enrollment. Participants should have received at least 48 hours of topical antibiotics (moxifloxacin) to be included. Exclusion criteria included corneal perforation or impending perforation, overlying epithelial defect <0.75 mm at its greatest width, evidence of fungal, acanthamoeba or herpetic keratitis, use of a topical corticosteroid or systemic prednisolone during the present ulcer, and patients aged < 16 years. All patients received moxifloxacin eye drops, applied every hour while awake for the first 48 hours, then one drop every two hours until re-epithelialization and then four times per day until three weeks from enrollment. Patients randomized to the intervention group additionally received prednisolone sodium phosphate 1.0% 1 drop 4 times per day for 1 week, then twice per day for 1 week and then once per day for 1 week (n = 20). Patients in the control group received placebo eye drops (n = 22). Treatment allocation was double blind. Mean diameter infiltrate/scar size was at enrollment 2.0 ± 1.2 mm in the intervention group, and 1.8 ± 1.6 in the placebo group. Outcomes were assessed at 3 weeks and 3 months follow-up. In both groups there was some loss to follow-up (n =4 and n = 5) Outcomes included infiltrate/scar size, assessed with photographs, best-spectacle corrected visual acuity (BSCVA), time to re-epithelialization and adverse events. Visual acuity was assessed using a tumbling “E” chart. Multiple linear regression models were used to determine the relationship between treatment group and infiltrate scar size, while adjusting for enrollment infiltrate/scar size. Time to re-epithelialization was compared between the two treatment groups with Cox’s proportional hazard models, adjusting for baseline epithelial defect size. Endpoints were analyzed on an intention-to-treat basis.

The Steroids for Corneal Ulcers Trial **(SCUT; Srinivasan 2012)** was a multicenter RCT on the effects on of the use of topical corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of bacterial corneal ulcers on different clinical outcomes. In total, 500 patients with a culture-positive bacterial ulcer were enrolled in the study, the vast majority of the patients was from India n= 485/500 (97%). Study characteristics, interventions and outcomes that were studied were similar to a pilot study (Srinivasan 2009) and the same study protocol was followed. The sample size of 500 was determined on a power calculation of 80% to detect a difference in BCVA of 0,2 LogMAR after 3 months. It was planned to perform multiple subgroup analyses to determine whether an effect of corticosteroids existed in subgroups of baseline characteristics. In total, 250 patients were randomized to the intervention group (topical prednisolone and moxifloxacin drops) and 250 patients in the placebo arm of the trial (placebo eye drops and moxifloxacin). At enrollment, the median (25^{th}-75^{th} percentile) infiltrate/scar size was 2.8 (2.1-4.2) mm in the corticosteroid group and 2.6 (1.8-3.8) mm in the placebo group. Patients were evaluated at baseline, every 3 days until re-

epithelialization, at 3 weeks and at 3 months. Loss to follow-up at three months was similar across both groups (n = 29 in intervention group, n = 28 in placebo group). It was stated that at baseline there were significant differences in ulcer location between the intervention and placebo condition. More patients in the intervention group had an ulcer that completely filled the central 4-mm pupil. However, the authors argue that it is unlikely that the differences in the location of the ulcer at baseline biased the results, since in the analysis there was controlled for baseline infiltrate/scar size.

Results

Treatment success: infiltrate/scar size

Two studies reported treatment effect, measured as infiltrate/scar size diameter mm, at 3 months follow-up (Srinivasan, 2009 and Srinivasan, 2012). In Srinivasan (2009; n = 42) it was reported that at 3 months follow-up the difference in infiltrate/scar size diameter between the intervention and control group was -0.33 mm (95% CI -1.4 to 0.75). In Srinivasan (2012; n = 500) it was reported that at 3 months follow-up the difference in infiltrate/scar size diameter between the intervention and control group was 0.06 mm (95% CI -0.07 to 0.17). This was not considered clinically relevant.

Visual acuity

Three studies reported the outcome visual acuity in logMAR (Blair, 2011; Srinivasan, 2009; Srinivasan, 2012). Due to heterogeneity in reporting, it was not possible to pool the results. Blair (2011, n = 30) reported mean change in visual acuity from baseline to 2-month follow-up, measured with the EDTRS chart. In the intervention group, VA improvement from baseline was -0.31 logMAR. In the control group VA improvement from baseline was -0.18 logMAR. The Mean Difference between the intervention and control group could not be obtained since SD's were not reported, however the difference seems to be within the range of 0.2 logMAR.

In the trials by Srinivasan (2009 and 2012) visual acuity was assessed at 3-month follow-up, with Tumbling "E" chart. In Srinivasan (2009) was reported that in the intervention group visual acuity was 0.09 logMAR lower than in the control group (95% CI -0.41 to 0.24). Srinivasan (2012; n = 500) reported that in the intervention group, visual acuity was 0.009 logMAR lower than in the control group (95% CI -0.085 to 0.068). This was not considered clinically relevant.

In Srinivasan (2012) the following results were found by performing subgroup analyses:

- In eyes starting with a BSVA of counting fingers or worse: corticosteroid-treated patients had 0.17 better logMAR acuity (approximately 1.7 lines; 95% CI, −0.31 to −0.02;) than patients with higher BSVA
- in ulcers completely covering the central 4-mm pupil, corticosteroid treated patients had 0.20 better logMAR acuity (approximately 2 lines; 95% CI, −0.37 to −0.04;) than patients without ulcers covering the 4-mm pupil
- in ulcers with the deepest infiltrates at baseline, corticosteroid-treated patients had 0.15 better logMAR acuity (approximately 1.5 lines; 95% CI, −0.31 to 0.01) with more superficial infiltrates

These differences were not considered clinically relevant.

Time to re-epithelialization

All four studies reported the outcome measure time to re-epithelialization (Blair, 2011; Carmichael, 1990; Srinivasan, 2009; Srinivasan, 2012;). Due to heterogeneity in reporting it was not possible to pool the results.

Srinivasan (2009; n = 42) reported mean time to re-epithelialization was on average (± SD) 8.6 ± 4.7 days in the intervention group and 6.3 ± 3.1 days in the placebo group. Mean difference was: 2.30 days (95% CI: -0.13 to 4.73), this was not considered clinically relevant (Table 1).

Srinivasan (2012; n = 500), reported median time to re-epithelialization was 7.5 days (95% CI: 5.5 to 8.5) in the intervention group and 7.0 days (95% CI: 5.5 to 8.5) in the placebo group. A Hazard Ratio of 0.92 (95% CI: 0.76 to 1.12) was reported. This was not considered clinically relevant (Table 1).

Carmichael (1990) reported healing rate, which was only calculated for the patients with full recovery in two to three months (no epithelial defects (n = 26). It was reported that mean healing rate was 0.36 mm^2/day for the intervention group, compared to 0.30 mm^2/day for the control group.

Table 1. Overview of the studies reporting the outcome time to re-epithelialization. SD: standard deviation; MD: mean difference; 95% CI: 95% confidence interval

	Steroids + antibiotics	**Antibiotics**	**Difference**
Srinivasan 2009 (n = 42)	*Mean ± SD:* 8.6 ± 4.7 days	*Mean ± SD:* 6.3 ± 3.1 days	*MD (95% CI)* 2.30 (-0.13 to 4.73)
Srinivasan 2012 (n = 500)	*Median (95% CI)* 7.5 (5.5 to 8.5)	Median (95% CI) 7.0 (5.5 to 8.5)	*HR (95% CI)* 0.92 (0.76 to 1.12)
Carmichael 1990 (n = 26)	*Healing rate:* 0.36 mm2/day	*Healing rate:* 0.30 mm2/day	

Blair (2011; n = 30) did not report the mean time towards re-epithelialization in days but did report the residual ulcer size at 10 weeks. The mean ulcer size in mm^2 at baseline was 8.802 mm^2 in the intervention group, compared to 5.483 mm^2 in the control group (measured by photo). At 10 weeks follow-up, mean residual ulcer size was 4.412 mm^2 in the intervention group, compared to 3.090 mm^2 in the control group. The mean difference can't be assessed because SD's were not reported.

Adverse events

The included studies reported various adverse events, these were subdivided in perforations, keratoplasty and non-serious adverse events. Results are presented per type of adverse event.

Adverse events: perforations

Three studies reported perforations as adverse events (Carmichael, 1990; Srinivasan, 2009; Srinivasan, 2012) The studies of Carmichael (1990) and Srinivasan (2012) were pooled. The pooled Risk Ratio (RR) was 0.88 (95% CI: 0.34 to 2.24). This was not considered clinically relevant. The study of Srinivasan 2009 reported a RR of 0.20 (95% CI: 0.01 to 4.30). This result was not pooled with the other studies, due to the lack of cases in the intervention group (Figure 1).

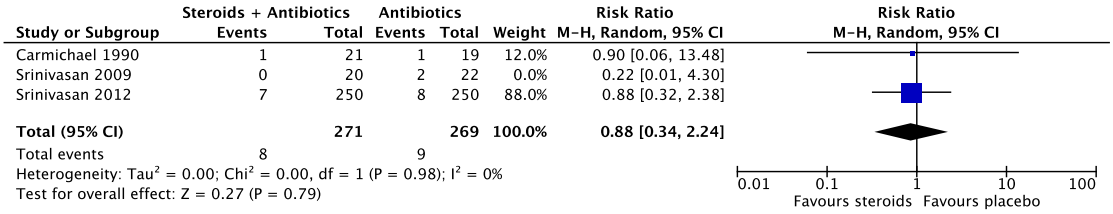


Figure 1. Forest plot showing the outcome perforations (adverse events) for treatment with corticosteroids + antibiotics compared to antibiotics alone. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; SD: standard deviation; I^2; statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Adverse events: keratoplasty

Two studies reported keratoplasty as adverse event (Carmichael, 1990; Srinivasan, 2012). The study of Srinivasan (2012; n = 500) reported 8/250 (3.2%) cases of keratoplasty in the intervention group, compared to 9/250 (3.6%) cases in the control group, RR: 0.89 (95% CI 0.35 to 2.27). This was not considered clinically relevant. The study of Carmichael (1990, n = 40) reported 1/21 (4.8%) cases of keratoplasty in the intervention group, compared to 0/19 (0%) cases in the control group. These results were not pooled due to the lack of cases in the placebo group in the study of Carmichael (1990).

Non-serious adverse events

Four studies reported non-serious adverse events (Blair, 2011; Carmichael, 1990; Srinivasan, 2009; Srinivasan, 2012). The studies from Blair (2011), Carmichael (1990) and Srinivasan (2012) were pooled. The pooled RR was 1.03 (95% CI: 0.72 to 1.47). This was not considered clinically relevant. The study of Srinivasan 2009 reported a RR of 0.22 (95% CI: 0.01 to 4.30). This result was not pooled with the other studies, due to the lack of cases in the intervention group (Figure 2).

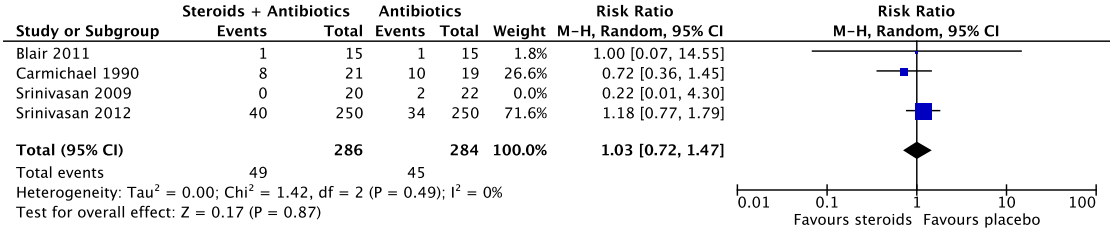


Figure 2. Forest plot showing the outcome non-serious adverse events for treatment with corticosteroids + antibiotics compared to antibiotics alone. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; SD: standard deviation; I^2; statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **treatment success (infiltrate/scar size** was retrieved from RCTs and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations including high loss to follow-up rates and poor generalizability of the study population (-1 risk of bias) and the wide 95% confidence intervals including zero (-1 imprecision). The final level of evidence was graded 'low'.

The level of evidence regarding the outcome measure **visual acuity** was retrieved from RCTs and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations including high loss to follow-up rates and poor generalizability of the measurement protocol for visual acuity (-1 risk of bias) and the wide confidence intervals (-1 imprecision). The final level of evidence was graded 'low'

The level of evidence regarding the outcome measure **time to re-epithelialisation** was retrieved from RCTs and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations including high loss to follow-up rates and poor

generalizability of the study population (-1 risk of bias) and the 95% confidence intervals including zero and crossing the boundaries of clinical decision making (-1 imprecision). The final level of evidence was graded 'low'

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was retrieved from RCTs and therefore started high. The level of evidence was downgraded by three levels because of study limitations including high loss to follow-up rates and poor generalizability of the study population (-1 risk of bias) and the wide confidence interval crossing the boundaries of clinical decision making (-2 imprecision). The final level of evidence was graded 'very low'

Conclusions

Low GRADE	*Treatment success: Infiltrate/scar size* Treatment with corticosteroids and antibiotics may not reduce or increase **treatment success (infiltrate/scarsize)** when compared with treatment with antibiotics only in patients with bacterial keratitis. *Source: Srinivasan (2009), Srinivasan (2012)*

Low GRADE	*Visual Acuity* Treatment with corticosteroids and antibiotics may not reduce or increase **visual acuity** when compared with treatment with antibiotics only in patients with bacterial keratitis. *Source: Blair (2011); Srinivasan (2009); Srinivasan (2012)*

Low GRADE	*Time to re-epithelialization* Treatment with corticosteroids and antibiotics may not reduce or increase **time to re-epithelialization** when compared with treatment with antibiotics only in patients with bacterial keratitis. *Source: Srinivasan (2009); Srinivasan (2012)*

Very low GRADE	*Adverse events* The evidence is very uncertain about the effects of treatment with corticosteroids and antibiotics on **serious** and **non-serious adverse events** when compared with treatment with antibiotics only in patients with bacterial keratitis. *Source: Blair (2011); Carmichael (1990); Srinivasan (2009); Srinivasan (2012)*

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

<u>Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs</u>

Er is literatuuronderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van het toevoegen van corticosteroïden aan lokale antibiotische therapie voor de behandeling van bacteriële keratitis.

Er zijn vier gerandomiseerde trials gevonden die behandeling van bacteriële keratitis met corticosteroïden en antibiotica vergeleken hebben met behandeling met enkel antibiotica. Deze studies laten geen klinisch relevante verschillen zien op de cruciale uitkomstmaten grootte van infiltraat en visus, tussen behandeling met- of zonder topicale corticosteroïden. Op basis van deze gevonden resultaten lijkt het toevoegen van topicale corticosteroïden aan behandeling met antibiotica dus geen voordelige effecten te hebben op visus of infiltraat grootte bij patiënten met een bewezen bacteriële keratitis. De à priori bewijskracht voor deze effecten was in 3 van de 4 studies laag door de kleine groepsgrootte van de te vergelijken behandelingen. De SCUT-trial onderzocht wel grotere groepen (250 ogen in elke studie arm), echter kunnen factoren zoals de wijze van visus meting (alleen brilcorrectie en geen harde contactlens trial) en een uitval van 12% in de 3 maanden follow-up van invloed zijn geweest op de uitkomst. Ook op de belangrijke uitkomstmaten tijd tot epitheelgenezing en bijwerkingen werden geen klinisch relevante verschillen gevonden tussen behandeling met topicale corticosteroïden en behandeling zonder topicale corticosteroïden. De à priori bewijskracht voor deze effecten van deze belangrijke uitkomstmaten is laag.

In de trial van Srinivasan (2012) zijn meerdere subgroep analyses gedaan (13 in totaal). Deze analyses lieten zien dat er bij ogen met een visus $\leq$ 1/60 (n = 117) of een keratitis die het gehele centrum bedekte (“4 mm pupil”; n = 104) statistisch significante verschillen zijn in visus tussen behandeling met topicale corticosteroïden en behandeling zonder corticosteroïden. In patiënten met een baseline visus van $\leq$ 1/60 was dit verschil -0.17 logMAR (95% BI –0,31 tot -0,02) en voor patiënten met een centrale keratitis was dit verschil -0.20 logMAR (95% BI −0.37 tot −0.04), beide in het voordeel van behandeling met corticosteroïden. Hoewel er dus net een statistisch significant verschil tussen de 2 behandelgroepen werd gevonden, zijn deze resultaten klinisch niet significant gezien de vooraf afgesproken (en internationaal geaccepteerde) grenswaarde van 2 regels visus verschil op de ETDRS (0,2 LogMAR). Het risico bestaat dat de onderzoekers gezocht hebben naar statistisch significante verschillen door verschillende subgroep analyses te verrichten.

Een Cochrane analyse van precies de 4 studies welke in deze module werden beoordeeld kwam ook tot de conclusie dat er geen adequaat bewijs is dat corticosteroïden bij patiënten met een bacteriële keratitis een gunstig effect hebben en veilig zijn (Herretes, 2014). In de Cochrane analyse werden als oorzaken hiervoor de hoge uitval bij follow-up en een te lage power aangewezen. Mogelijk zouden de uitkomsten anders zijn geweest al er in plaats van een brillenglas gecorrigeerde visus op 3 maanden, de visus was gemeten met een harde contactlens om het effect van irregulair astigmatisme te elimineren. Ook kan beargumenteerd worden dat de resultaten van de SCUT-trial mogelijk niet te extrapoleren zijn naar de Europese situatie met een milder klimaat, veel meer contactlensdragers (en dus meer *Pseudomonas aeruginosa* keratitis) en aanzienlijk minder *Nocardia* spp. infecties. De subgroep analyse bij patiënten met *Nocardia* spp. ulcus laat zien dat toepassing van corticosteroïden juist in een groter litteken resulteerde (0.47mm, 95% BI, 0.06 tot 0.88, p=0.02). Uit case reports en op basis van eigen ervaringen concludeert de werkgroep tevens dat bij casus van *Pseudomonas aeruginosa* keratitis extra voorzichtigheid is geboden, echter de literatuur is hier niet eenduidig (Cohen, 2009). In de SCUT-trial waren contactlensdragers ondervertegenwoordigd waardoor de vraag is in hoeverre de resultaten van de SCUT-trial (volledig) op de Nederlandse populatie toepasbaar zijn.

In de geïncludeerde studies werd het lokale corticosteroïd 4dd toegepast vanaf 24-48 uur na de start van de antibiotische therapie. In de grootste studie (SCUT-trial; Srinivasan 2012) werd prednisolon fosfaat 1% gebruikt in een schema van 1week 4dd, 1 week 2dd en 1 week

1dd, waarna werd gestopt. Antibiotische dekking moet altijd voortgezet worden zolang corticosteroïden toegepast worden en er nog een epitheeldefect is.

In de geïncludeerde studies zijn schimmels en *Acanthamoeba* infecties geëxcludeerd. Dit is cruciaal gezien de absolute contra-indicatie voor corticosteroïden bij deze verwekkers. Reden hiervoor is dat er maskering kan optreden en een aantoonbaar slechtere uitkomst door niet juiste therapeutische keuze. Het is dan ook noodzakelijk dat deze verwekkers uitgesloten zijn. Het risico op menginfecties is in onderzochte populaties in het Verenigd Koninkrijk en Australië gemiddeld 1 op 25 (Khoo, 2020; Tan, 2017; Ting, 2018; Ting, 2021).

<u>Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)</u>
Voor de patiënt staat voorop dat de infectie onderdrukt wordt. Het ontwikkelen van een litteken is een onvermijdelijk gevolg van een ernstige bacteriële keratitis. Bij een centraal gelegen ulcus zal de dichtheid van het ulcus de visus bepalen, evenals de irregulariteit van het cornea oppervlak. Bij een irregulaire cornea met ijl litteken kan een contactlens de visus verbeteren. Bij de geïncludeerde studies is brilcorrectie gemeten (na 3 maanden), echter niet de visus met contactlens. Er kan dus geen genuanceerde uitspraak gedaan worden over de noodzaak op termijn van een cornea transplantatie en derhalve van het nut van toepassen van de corticosteroïden.

De toepassing van de corticosteroïden zal de inflammatie verminderen en daarmee in voorkomende gevallen de heftige pijn passend bij een bacteriële keratitis helpen verminderen. Hierbij dient te worden aangetekend dat de pijn bij een bacteriële keratitis voornamelijk veroorzaakt wordt door ontsteking van het voorsegment en het epitheeldefect, waarvan de genezing voornamelijk afhangt van de initiële grootte van het epitheeldefect en de bestrijding van de infectie door antibiotica. Antibiotische behandeling van de keratitis speelt een cruciale rol in de pijnbestrijding.

Betreffende de belangrijkste uitkomstmaat (eindvisus) is er geen beslissende rol voor de patiënt weggelegd, aangezien het effect van corticosteroïden op deze uitkomst klein is en effect verschillen alleen bij vergelijking van grote cohorten gemeten kunnen worden. Indien een keratitis al enkele weken succesvol met antibiotica behandeld wordt en de pijnklachten nog intens zijn terwijl niet-bacteriële oorzaken van een pijnlijke keratitis (zoals *Acanthamoeba* keratitis) uitgesloten zijn, kan toevoeging van een corticosteroïd overwogen worden. In deze besluitvorming kan de patiënt een rol spelen. Toename van de belasting door toevoeging van een lokaal corticosteroïd is laag, er zou slechts 3-6 keer per dag extra gedruppeld moeten worden. Wel dient rekening gehouden te worden met een eventueel effect op de oogdruk, met name bij patiënten die in de voorgeschiedenis al een zogenoemde ‘corticosteroïd respons’ op de oogdruk doormaakten.

In de SCUT-trial (Srinivasan, 2012) werd prednisolon fosfaat 1% gebruikt. Het is de vraag of voor pijnbestrijding een minder sterkwerkend corticosteroïd (met minder kans op een effect op de oogdruk) niet even effectief is. Wellicht is het aan te bevelen om een dergelijk middel (bijvoorbeeld fluorometholon) eerst te proberen, zeker bij ogen die eerder een corticosteroïd respons op de oogdruk lieten zien.

<u>Kosten (middelenbeslag)</u>
Kosten van toevoeging van een lokaal corticosteroïd zijn laag, er zou slechts 3-6 keer per dag extra gedruppeld moeten worden met goedkope oogdruppels.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Zowel antibiotica als corticosteroïden zijn gemakkelijk ter verkrijgen in Nederland. De werkgroep verwacht weinig barrières bij de implementatie van de aanbeveling.

Aanbeveling(en)

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies.

Uit de geïncludeerde studies concludeert de werkgroep dat het toepassen van corticosteroïden geen overtuigend bewezen positief effect heeft op de visus met brilcorrectie (BSCVA), de epitheelgenezing, de grootte van het infiltraat of litteken en de aard en omvang van de bijwerkingen. Deze conclusie is volledig in lijn met een eerder uitgevoerde Cochrane analyse (Herretes, 2014). In een subgroep waarbij keratitis werd door *Nocardia* spp., was het effect van corticosteroïden zelfs nadelig. Alleen wanneer de initiële visus lager is dan 1/60 of het infiltraat voor de pupil is gelegen kan enige winst met betrekking op de visus bereikt worden. Dit gaat dan om een visuswinst van minder dan 2 Snellen regels (0,17 LogMAR, gecorrigeerd voor de visus bij aanvang van de behandeling). Hoewel dit effect statistisch significant was (n = 117; 95% CI: -0,31 tot -0,02; p = -0,3) wordt een verschil in visus van 0,2 LogMAR in het algemeen als grens gehanteerd voor klinische significantie. Dat laatste verschil werd alleen precies behaald bij patiënten met een groot pre-pupillair infiltraat (n = 97; 95% CI -0,31 tot -0,04, p = 0,02), de andere 12 sub-analyses kwamen niet tot statistische significantie. De vraag of dit een visus verbeterende corneatransplantatie op termijn zal voorkomen is in de studie niet beantwoord en mogelijk waren de uitkomsten anders geweest indien de visus ook met harde contactlens was gemeten en geanalyseerd. Er was een forse uitval van patiënten tijdens de follow-up in de SCUT-trial (en ook in de 3 andere geïncludeerde studies). Aangezien een overgrote meerderheid van de patiënten tijdens de SCUT-trial in India geïncludeerd werd en slechts 8 van de 500 patiënten contactlensdrager was (en mede daardoor minder *Pseudomonas aeruginosa*) is het zeer de vraag of de uitkomsten van de SCUT-trial naar onze populatie vertaald mogen worden.

Gezien het feit dat er weinig verbetering door lokaal corticosteroïd gebruik verwacht kan worden concludeert de werkgroep dat het toedienen ervan geen algemene toepassing verdient, en wegens het risico van een niet gedetecteerde niet-bacteriële dan wel menginfectie (4%) risico's induceert die niet tegen het (klinisch niet significante) effect op de visus (bij de groep met een zeer lage visus of groot centraal infiltraat) opwegen.

Omdat *Acanthamoeba* dan wel schimmel als verwekker een absolute contra-indicatie voor corticosteroïden zijn (maskering en een aantoonbaar slechtere uitkomst door niet juiste therapeutische keuze) is het noodzakelijk dat deze verwekkers uitgesloten zijn. Het risico op menginfecties is in onderzochte populaties in het Verenigd Koninkrijk en Australië gemiddeld 1 op 25 (Khoo, 2020; Tan, 2017; Ting, 2018; Ting, 2021).

Voor pijnbestrijding kan een corticosteroïd effectief zijn, echter bij dubbelinfecties maskerend met het risico dat de bijkomende infectie te laat wordt onderkend. Daarom is de aanbeveling om dit slechts te overwegen bij een bewezen bacteriële keratitis die al enkele weken effectief met antibiotica behandeld wordt (klinische verbetering en een bacteriestam die gevoelig is voor het toegepaste antibioticum). In de geïncludeerde studies werd prednisolon fosfaat gebruikt. Mogelijk kan voor pijnbestrijding ook een minder sterkwerkend corticosteroïd (met minder kans op een effect op de oogdruk) effectief zijn

(bijv. fluorometholon). Antibiotische dekking moet altijd voortgezet worden zolang corticosteroïden toegepast worden en er nog een epitheeldefect is.

Voeg geen lokale corticosteroïden toe tijdens de startfase van behandeling van een bacteriële keratitis

Overweeg starten van een lokaal corticosteroïd bij een bacteriële keratitis:

- Niet eerder dan 2 weken na starten van effectieve antibiotische therapie (o.b.v. gevoeligheid)
- Alleen wanneer menginfecties zijn uitgesloten (*Acanthamoeba*, schimmel) en een kweekuitslag voorhanden is
- Alleen bij een verbetering of stabiel beeld van de keratitis

Bespreek met patiënt het beperkte effect van de behandeling met corticosteroïden (klinisch geen effectieve verbetering, een transplantatie is niet zeker te voorkomen) en het nadeel van het maskerend effect van corticosteroïden.
Continueer antibiotische dekking tijdens corticosteroïdgebruik en niet gesloten epitheel.

Documenteer de argumentatie betreffende het starten met corticosteroïden
Let op oogdruk(verhoging) bij inflammatie én corticosteroïd gebruik

Aanbeveling-subgroepen
Rationale van de aanbeveling: weging van de argumenten voor en tegen de interventie voor de subgroepen: *Nocardia* spp. en *Pseudomonas aeruginosa*

Bij een bacteriële keratitis veroorzaakt door *Nocardia* spp. leidt toevoeging van een lokaal corticosteroïd tot een slechtere uitkomst in termen van visus en litteken grootte (SCUT trial; Srinivasan 2014) .

Wees voorzichtig bij het voorschrijven van lokale corticosteroïden tijdens de behandeling van keratitis veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* (Cohen 2009). Hoewel hiernaar nooit prospectief onderzoek is verricht, wijzen verschillende auteurs op casus waar het klinisch beeld van de keratitis bij deze patiënten verslechterde na toevoeging van een lokaal corticosteroïd. Echter in een sub-analyse van de SCUT-trial kon geen nadelig effect van corticosteroïden op het beloop van *Pseudomonas aeruginosa* keratitis gedetecteerd worden (Sy, 2012).

Wees alert op klinische verslechtering van een *Pseudomonas aeruginosa* keratitis na aanvankelijke verbetering op behandeling, als corticosteroïden gestart worden (na 2 weken).

Vermijd corticosteroïd gebruik bij *Nocardia* spp. keratitis.

Literatuur

Blair J, Hodge W, Al-Ghamdi S, Balabanian R, Lowcock B, Pan YI, Sherif H, AlMahmoud T, Fergusson D, Slomovic A. Comparison of antibiotic-only and antibiotic-steroid combination treatment in corneal ulcer patients: double-blinded randomized clinical trial. Can J Ophthalmol. 2011 Feb;46(1):40-5. doi: 10.3129/i10-054. PMID: 21283156.

Cohen EJ. The case against the use of steroids in the treatment of bacterial keratitis. Arch Ophthalmol. 2009 Jan;127(1):103-4. doi: 10.1001/archophthalmol.2008.503. PMID: 19139349.

Carmichael TR, Gelfand Y, Welsh NH. Topical steroids in the treatment of central and paracentral corneal ulcers. Br J Ophthalmol. 1990 Sep;74(9):528-31. doi: 10.1136/bjo.74.9.528. PMID: 2203467; PMCID: PMC1042200.

Herretes S, Wang X, Reyes JM. Topical corticosteroids as adjunctive therapy for bacterial keratitis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 16;10(10):CD005430. doi: 10.1002/14651858.CD005430.pub3. PMID: 25321340; PMCID: PMC4269217.

Hindman HB, Patel SB, Jun AS. Rationale for adjunctive topical corticosteroids in bacterial keratitis. Arch Ophthalmol. 2009 Jan;127(1):97-102. doi: 10.1001/archophthalmol.2008.504. PMID: 19139348.

Khoo P, Cabrera-Aguas MP, Nguyen V, Lahra MM, Watson SL. Microbial keratitis in Sydney, Australia: risk factors, patient outcomes, and seasonal variation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2020 Aug;258(8):1745-1755. doi: 10.1007/s00417-020-04681-0. Epub 2020 May 2. PMID: 32358645.

Srinivasan M, Lalitha P, Mahalakshmi R, Prajna NV, Mascarenhas J, Chidambaram JD, Lee S, Hong KC, Zegans M, Glidden DV, McLeod S, Whitcher JP, Lietman TM, Acharya NR. Corticosteroids for bacterial corneal ulcers. Br J Ophthalmol. 2009 Feb;93(2):198-202. doi: 10.1136/bjo.2008.147298. Epub 2008 Oct 1. PMID: 18829631; PMCID: PMC2632719.

Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Lalitha P, Glidden DV, Ray KJ, Hong KC, Oldenburg CE, Lee SM, Zegans ME, McLeod SD, Lietman TM, Acharya NR; Steroids for Corneal Ulcers Trial Group. Corticosteroids for bacterial keratitis: the Steroids for Corneal Ulcers Trial (SCUT). Arch Ophthalmol. 2012 Feb;130(2):143-50. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.315. Epub 2011 Oct 10. PMID: 21987582; PMCID: PMC3830549.

Tan SZ, Walkden A, Au L, Fullwood C, Hamilton A, Qamruddin A, Armstrong M, Brahma AK, Carley F. Twelve-year analysis of microbial keratitis trends at a UK tertiary hospital. Eye (Lond). 2017 Aug;31(8):1229-1236. doi: 10.1038/eye.2017.55. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28452995; PMCID: PMC5584503.

Ting DSJ, Settle C, Morgan SJ, Baylis O, Ghosh S. A 10-year analysis of microbiological profiles of microbial keratitis: the North East England Study. Eye (Lond). 2018 Aug;32(8):1416-1417. doi: 10.1038/s41433-018-0085-4. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29610521; PMCID: PMC6085375.

Ting DSJ, Ho CS, Cairns J, Elsahn A, Al-Aqaba M, Boswell T, Said DG, Dua HS. 12-year analysis of incidence, microbiological profiles and in vitro antimicrobial susceptibility of infectious keratitis: the Nottingham Infectious Keratitis Study. Br J Ophthalmol. 2021 Mar;105(3):328-333. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316128. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32580955; PMCID: PMC7907586.

Wilhelmus KR. Indecision about corticosteroids for bacterial keratitis: an evidence-based update. Ophthalmology. 2002 May;109(5):835-42; quiz 843. doi: 10.1016/s0161-6420(02)00963-6. PMID: 11986084.

Bijlagen bij module 7 corticosteroïden bij bacteriële keratitis.

Evidence table for intervention studies studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Blair 2011	Type of study: RCT, double blinded Setting and country: Two hospitals in Canada Funding and conflicts of interest: Not reported	Inclusion criteria: - bacterial corneal ulcer that was confirmed by culture or by bacteria seen on gram stain, - involvement of only one eye - > 12 years old Exclusion criteria: - fungal, viral or amoebic keratits - perforated ulcer - involvement of the only functional eye, with BCVA < 20/200 in the uninfected eye, - use of topical or systemic steroids	*Antibiotic + steroid* Dexamethasone 0.1% + gatifloxacin On day 3 of the antibiotics schedule, dexamethasone was added to the dosing schedule. Dosage: 4 times daily	*Antibiotic-only* Placebo eye drops + gatifloxacin On day 3 of the antibiotics schedule, placebo drops were started on the same schedule as the dexamethasone drops Gatifloxacin 1 drop every hour while awake for the first 48 hours. On day 3, 1 drop every 2 hours. On day 7, 4 times daily until re-epithelialization.	Length of follow-up: 10 weeks Loss-to-follow-up: I: n = 3 C: n = 1	Healing (ulcer size – Mean Difference from baseline, assessed with photographic measurement) I: -4.388 mm2 C: -1.919 mm2 Improvement in Visual acuity from baseline: I: -0.31 C: -0.18 Time to healing (median) I: 6 weeks C: 8 weeks Adverse events I: 1/15 patient (recurrence of ulcer) C: 1/15 patients (second corneal ulcer)	The authors' concluded that: "*the early addition of steroids to the antibiotic treatment of corneal ulcers does not seem to be harmful when employed in a closely monitored clinical setting*" Comments on RoB:

		concurrently or within the past 2 month <u>N (no. of eyes) total at baseline</u>: n = 30 I: 15 C: 15 <u>Important prognostic factors[2]</u>: <u>Groups comparable at baseline?</u> Probably yes					
Carmichael 1990	<u>Type of study:</u> RCT <u>Setting and country:</u> Department of Ophtalmology, University South Africa <u>Funding and conflicts of interest:</u> Not reported	<u>Inclusion criteria</u>: - central or paracentral bacterial ulcers severe enough to warrant hospital admission <u>Exclusion criteria</u>: Patients with: - Fungal isolates - perforated ulcers	*Steroid* Dexamethasone 0.1% (Maxidex) eye drops 4 times/day (minimum 2 weeks) - Hourly: Kefzol eyedrops (cefazolin fortified 32 g/l) + gentamicin eye drops (fortified, 14 g/l) - Twice/day: Atropine eye drops 1%, multivitamin tablets - chloromycetin eye ointment at night (2200)	*Non-steroid* - Hourly: Kefzol eyedrops (cefazolin fortified 32 g/l) + gentamicin eye drops (fortified, 14 g/l) - Twice/day: Atropine eye drops 1%, multivitamin tablets - chloromycetin eye ointment at night (2200) - On admission + morning after admission + 1or 2 injections more when necessary: subconjunctival	<u>Length of follow-up</u>: Adverse events: 21 days <u>Loss-to-follow-up</u>: Patients with persistent epithelial defects (*e.g.* no healed ulcer) were not included in the analysis of healing rate Population for healing rate I: n = 15 C: n = 11	<u>Complications</u> I: 8 / 21 C: 10 / 19 <u>Healing rate:</u> Healing rate: I: 0.36 mm2/day C: 0.30 mm2/day	The authors' concluded that: *"No adverse effects were encountered with topical steroids in the dosage shown above"* <u>Comments on RoB:</u> All patients received usual care. The patients randomised to the steroid intervention group started using steroids but <u>only</u> if the condition was considered the same or improved.

		- descementocoe-les - underlying viral corneal conditions - no light perception on admission - < 13 years <u>N (no. of eyes) total at baseline</u>: Intervention: 21 Control: 19 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *Age ± SD ; % males* *I: 51 ± 6 ; 90%* *C: 51 ± 4 ; 76%* <u>Groups comparable at baseline?</u> Probably yes	- On admission + morning after admission + 1or 2 injections more when necessary: subconjunctival cefazolin (125 mg) and gentamicin (20 mg)	cefazolin (125 mg) and gentamicin (20 mg)			If during the treatment there was serious worsening of the ulcer, steroid was withheld for 24 hours and the case reassessed and so on. Bilateral cases were randomised separately Patients were excluded from the healing rate analysis if they showed persistent epithelial defects
SCUT (2012) = Srinivasan (2012)	<u>Type of study:</u> RCT, double blinded <u>Setting and country:</u> Multicenter India and US	<u>Inclusion criteria</u>: - Culture-positive bacterial corneal ulcer - antibiotic given for > 48 hours	Topical prednisolone sodium phosphate 1.0% eye drops + topical moxifloxacin 0.5% Prednisolone sodium 1 drop applied 4	Placebo eye drops + topical moxifloxacin (0.5%) Placebo 1 drop applied 4 times/day for 1 week,	<u>Length of follow-up</u> Patients were evaluated every 3 days ± 1 day until re-epithelialization, At 3 weeks At 3 months	<u>Healing:</u> <u>Difference in Infiltrate/scar size:</u> *At 3 weeks* I: 0.05 mm; 95% CI -0.09 to 0.15 *At 3 months*	The authors' concluded that: *"there was no overall difference in 3-month BSCVA and no safety concerns with adjunctive corticosteroid therapy for bacterial corneal ulcers"*

	Funding and conflicts of interest: None, grant from National Eye Institute	Exclusion criteria: - fungal, acanthamoebal or herpetic keratitis - Corneal perforation or impeding perforation - Age < 16 years - Bilateral ulcers - No light perception in the affected eye - vision < 6/60 in the fellow eye - use of topical corticosteroids or systemic prednisolone during the course of present ulcer N total at baseline; % male I: 250; 50,0% C: 250; 58,8% Important prognostic factors[2]: *Age median, IQR ;*	times/day for 1 week, then twice/day for 1 week, then once a week Moxifloxacin 1 drop every hour while away for the first 48 hours, then 1 drop every hour until re-epithelialization, then 4 times/day until week 3 from enrollment	then twice/day for 1 week, then once a week	Loss to follow-up (3 month) I: n = 29 patients C: n = 28 patients Incomplete outcome data: The primary analysis considered only visits completed within the window period (missings not imputed) I: 6 excluded from analysis C: 9 excluded from analysis **12 months follow-up reported in Srinivasan 2014** Loss to follow-up Total: n = 202 I: n = 197 C: n = 399 (79.8%)	I: 0.06 mm; 95% CI: -0.07 to 0.17) *At 12 months (**Srinivasan 2014**)* - Patients with Nocardia Ulcers I: 0.47mm, 95% CI, 0.06 to 0.88 - patients without Nocardia Ulcers I: −0.06mm, 95% CI, −0.21 to 0.10, Visual acuity at follow-up (intervention vs. control) -0.009 (95% CI: -0.085 to 0.068) Adverse events Serious adverse events I: 15/250 C: 13/250 Non-serious adverse events I: 40/250 C: 34/250 *At 12 months (**Srinivasan 2014**)* *"no corneal perforations between 3 months and 12 months from enrolment"* I: 1/250	The majority of patients is from India; n= 485/500 (97%) Enrollment period: september 2006 to February 2010

		I: 52.0, 40.0 to 62.0 *C: 54.5, 40.0 to 61.0* <u>Groups comparable at baseline?</u> Probably yes				C: 0/250 → keratoplasties <u>Time to reepithelialization</u> Median (95% CI) days I: 7,5 (95% CI: 5.5 to 8.5) C: 7.0 (95% CI: 5.5 to 8.5) HR: 0.92 (95% CI: 0.76 to 1.12) Model adjusted for baseline epithelial defect size.	
Srinivasan 2009 (SCUT pilot)	<u>Type of study:</u> RCT, double blinded <u>Setting and country:</u> Single center, India. <u>Funding and conflicts of interest:</u> None, supported by research grants.	<u>Inclusion criteria</u>: - Culture-positive bacterial corneal ulcer at presentation - antibiotics given for > 48 hours <u>Exclusion criteria</u>: - fungal, acanthamoebal or herpetic keratitis - Corneal perforation or	Topical prednisolone sodium phosphate 1.0% eye drops + topical moxifloxacin 0.5% Prednisolone sodium 1 drop applied 4 times/day for 1 week, then twice/day for 1 week, then once a week Moxifloxacin 1 drop every hour while awake for the first 48 hours, then 1 drop every 2 hours until re-epithelialization, then	Placebo eye drops + topical moxifloxacin (0.5%) Placebo 1 drop applied 4 times/day for 1 week, then twice/day for 1 week, then once a week	<u>Follow-up</u> At 3 weeks At 3 months <u>Loss to follow-up (3 month)</u> I: n = 16 analyzed C: n = 17analyzed	<u>Healing:</u> *At 3 weeks:* I (steroid): 0.57 mm smaller infiltrate/scare size in diameter, mm (95% CI: 1.5 smaller to 0.37 larger), compared to placebo. *At 3 months* I (steroid): 0.33 smaller infiltrate/scar size in diameter, mm (95% CI 1.4 smaller to 0.75 larger) compared to placebo group. <u>Visual acuity at follow-up (intervention vs. control)</u>	The author's concluded that: "*Although corticosteroid treatment resulted in a statistically significant delay in reepithelialisation, this did not translate to a significant difference in visual acuity, infiltrate/scar size, or adverse events"* Enrollment period: January 2005 to August 2005 Multiple linear regression models were used to

		impeding perforation - Age < 16 years - Bilateral ulcers - No light perception in the affected eye - vision < 6/60 in the fellow eye - use of topical corticosteroids or systemic prednisolone during the course of present ulcer <u>N total at baseline; % male</u> I: 20, 55% C: 22, 50% <u>Important prognostic factors</u>[2]: *Age Mean ± SD* *I: 49.9 ± 13.0* *C: 44.1 ± 17.0* *Mean infiltrate/ scar size (mm ± SD)* I: 2.0 ± 1.2 C: 1.8 ± 1.6	4 times/day until week 3 from enrollment			-0.09 (95% CI –0.41 to 0.24) <u>Time to re-epithelialisation</u> I: 8.6 ± 4.7 days C: 6.3 ± 3.1 days <u>Adverse events:</u> I: 0/20 C: 4 /22 (2 corneal perforations requiring corneal glue, 1 uncontrolled intraocular pressure and 1 worsening infiltrate)	determine the relationship between treatment group and infiltrate scar size, while adjusting for enrollment infiltrate/scar size. Time to re-epithelialisaiton was compared between the two treatment groups with a Cox's proportional hazard models, adjusting for baseline epithelial defect size

		Groups comparable at baseline? Probably yes					

Risk of bias table for interventions studies (cohort studies based on risk of bias tool by the CLARITY Group at McMaster University)

Study reference (first author, publication year)	**Was the allocation sequence adequately generated?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was the allocation adequately concealed?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented?** **Were patients blinded?** **Were healthcare providers blinded?** **Were data collectors blinded?** **Were outcome assessors blinded?** **Were data analysts blinded?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Are reports of the study free of selective outcome reporting?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Overall risk of bias** **If applicable/necessary, per outcome measure** **LOW** **Some concerns** **HIGH**
Blair 2011	Probably yes;	Unclear	Probably yes;	Probably yes;	Probably yes;	Probably yes;	Low

	Reason: Computer-generated, stratified block randomization was used, stratified by ulcer size since this was seen as an important confounding factor	Reason: allocation procedure not described	Reason: Investigators and patients were blinded, treatments were prepared by hospital pharmacy and packed identically	Reason: loss to follow-up was infrequent and equally distributed across the treatment arms	Reason: the outcomes reported in the method section are reported	Reason: no other sources of bias could be identified	For all outcomes
Carmichael 1990	Probably no; Reason: complete randomisation not guaranteed because worsening cases were excluded from intervention group, inclusion of bilateral cases	Unclear Reason: allocation procedure not described	Unclear Reason: information on blinding procedures not provided	Probably yes; Reason: high proportion of the included patients was excluded for analysis, but this was equally distributed across treatment arms	Probably yes; Reason: the outcomes reported in the method section are reported	Probably no; Reason*:* If worsening of the ulcer happened in steroid group, treatment was not started. In the analysis of healing rate patients were excluded if they showed persistent epithelial defects or recovery took longer than 2 or 3 months.	Some concerns True effect of steroids might be biased since steroids were paused when worsening of the ulcer occured (both outcomes)
Srinivasan 2009	Definitely yes; Reason: computer generated randomisation (with excel)	Unclear: Reason: allocation procedure not described	Probably yes; Reason: it was stated that only the biostatisticians responsible for the randomisation the study pharmacist were unmasked	Probably yes; Reason: loss to follow-up was infrequent and equally distributed across treatment arms	Probably yes; Reason: the outcomes reported in the method section are reported	Probably yes; Reason: no other sources of Bias could be identified	Low risk of bias for all outcomes.

SCUT 2012	Probably yes; Reason: block randomisation with varying block sizes	Unclear Reason: allocation procedure not described	Probably yes Reason: patients and examiners were blinded, statistician not	Probably yes Reason: loss to follow-up was infrequent and equally distributed across groups → LTFU door adverse events?	Definitely yes Reason: outcomes stated in the protocol are presented (in different articles)	Probably yes Reason: no other sources of Bias could be identified	Low risk of bias for all outcomes

Randomization: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.

Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomization process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomization (performed at a site remote from trial location). Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomization procedures or open allocation schedules.

Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments, but this should not affect the risk of bias judgement. Blinding of those assessing and collecting outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment or data collection (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is usually not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary. Finally, data analysts should be blinded to patient assignment to prevents that knowledge of patient assignment influences data analysis.

Lost to follow-up: If the percentage of patients lost to follow-up or the percentage of missing outcome data is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up or missing outcome data differ between treatment groups, bias is likely unless the proportion of missing outcomes compared with observed event risk is not enough to have an important impact on the intervention effect estimate or appropriate imputation methods have been used.

Selective outcome reporting: Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available (in publication or trial registry), then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.

Other biases: Problems may include: a potential source of bias related to the specific study design used (e.g. lead-time bias or survivor bias); trial stopped early due to some data-dependent process (including formal stopping rules); relevant baseline imbalance between intervention groups; claims of fraudulent behavior; deviations from intention-to-treat (ITT) analysis; (the role of the) funding body. Note: The principles of an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Overall judgement of risk of bias per study and per outcome measure, including predicted direction of bias (e.g. favors experimental, or favors comparator). Note: the decision to downgrade the certainty of the evidence for a particular outcome measure is taken based on the body of evidence, i.e. considering potential bias and its impact on the certainty of the evidence in all included studies reporting on the outcome.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Lalitha P, Srinivasan M, Rajaraman R, Ravindran M, Mascarenhas J, Priya JL, Sy A, Oldenburg CE, Ray KJ, Zegans ME, McLeod SD, Lietman TM, Acharya NR. Nocardia keratitis: clinical course and effect of corticosteroids. Am J Ophthalmol. 2012 Dec;154(6):934-939.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.06.001. Epub 2012 Sep 5. PMID: 22959881; PMCID: PMC3498612.	Subanalysis of treatment success in patients with Nocardia bacteria (SCUT trial)
Ray KJ, Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Glidden DV, Oldenburg CE, Sun CQ, Zegans ME, McLeod SD, Acharya NR, Lietman TM. Early addition of topical corticosteroids in the treatment of bacterial keratitis. JAMA Ophthalmol. 2014 Jun;132(6):737-41. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.292. PMID: 24763755; PMCID: PMC4174411.	Wrong outcome; time of administration (SCUT trial)
Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Lalitha P, Glidden DV, Ray KJ, Hong KC, Oldenburg CE, Lee SM, Zegans ME, McLeod SD, Lietman TM, Acharya NR; Steroids for Corneal Ulcers Trial Group. The steroids for corneal ulcers trial: study design and baseline characteristics. Arch Ophthalmol. 2012 Feb;130(2):151-7. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.303. Epub 2011 Oct 10. PMID: 21987581; PMCID: PMC3830555.	Wrong study design; study protocol and baseline characteristics (SCUT trial)
Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Lalitha P, O'Brien KS, Glidden DV, Ray KJ, Oldenburg CE, Zegans ME, Whitcher JP, McLeod SD, Porco TC, Lietman TM, Acharya NR; Steroids for Corneal Ulcers Trial Group. The steroids for corneal ulcers trial (SCUT): secondary 12-month clinical outcomes of a randomized controlled trial. Am J Ophthalmol. 2014 Feb;157(2):327-333.e3. doi: 10.1016/j.ajo.2013.09.025. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24315294; PMCID: PMC3946996.	Outcomes at 12 month follow-up (SCUT trial)
Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, Ravindran M, Lalitha P, Ray KJ, Zegans ME, Acharya NR, Lietman TM, Keenan JD; Steroids for Corneal Ulcers Trial Group. Visual recovery in treated bacterial keratitis. Ophthalmology. 2014 Jun;121(6):1310-1. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.12.041. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24612976; PMCID: PMC4047131.	Secondary analysis of visual acuity at different follow-up periods, stratified by enrollment characteristics (SCUT trial)
Sy A, Srinivasan M, Mascarenhas J, Lalitha P, Rajaraman R, Ravindran M, Oldenburg CE, Ray KJ, Glidden D, Zegans ME, McLeod SD, Lietman TM, Acharya NR. Pseudomonas aeruginosa keratitis: outcomes and response to corticosteroid treatment. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Jan 25;53(1):267-72. doi: 10.1167/iovs.11-7840. PMID: 22159005; PMCID: PMC3292362.	Secondary analysis of clinical course and effect in patients with Pseudomonas aeruginosa (SCUT trial)
Garg, Prashant, and Jayesh Vazirani. "Can we apply the results of the Steroid Corneal Ulcer Trial to Nocardia infections of the cornea?." Expert Review of Ophthalmology 8.1 (2013): 41-44.	Evaluation of the secondary analysis of treatment success in patients with Nocardia bacteria by Lalitha 2012 (SCUT trial)
Chen A, Prajna L, Srinivasan M, Mahalakshmi R, Whitcher JP, McLeod S, Lietman TM, Acharya NR. Does in vitro susceptibility predict clinical outcome in bacterial keratitis? Am J Ophthalmol. 2008 Mar;145(3):409-412. doi: 10.1016/j.ajo.2007.11.004. Epub 2008 Jan 22. PMID: 18207124; PMCID: PMC2267868.	Wrong outcome: role of antibiotic susceptibility in treatment
Tallab RT, Stone DU. Corticosteroids as a therapy for bacterial keratitis: an evidence-based review of 'who, when and why'. Br J Ophthalmol. 2016 Jun;100(6):731-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307955. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26743622.	Review without systematic search
Palioura S, Henry CR, Amescua G, Alfonso EC. Role of steroids in the treatment of bacterial keratitis. Clin Ophthalmol. 2016 Jan 27;10:179-86. doi: 10.2147/OPTH.S80411. PMID: 26869751; PMCID: PMC4734801.	Review without systematic search

Literature search strategy

Algemene informatie

Richtlijn: Infectieuze keratitis	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de plaats van corticosteroïden bij de behandeling van infectieuze (bacteriële) keratitis?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 08-06-2022
Periode: 1990 - heden	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Er is gezocht op de elementen: • (Bacteriële) keratitis • Behandeling met corticosteroïden De opgegeven sleutelartikelen worden gevonden met de zoekopdracht	

5 ### *Zoekopbrengst*

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	109	48	110
RCT	149	94	170
Observationele studies			
Totaal	258	142	**280**

Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#8	#6 OR #7	258
#7	#3 AND #5 NOT #6	149
#6	#3 AND #4	109
#5	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR ((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1918353
#4	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	733409
#3	#1 AND #2 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [1990-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	3525
#2	'corticosteroid'/exp OR corticosteroid*:ti,ab,kw OR glucocorticoid*:ti,ab,kw OR 'adrenal cortex hormone*':ti,ab,kw OR corticoid*:ti,ab,kw OR 'steroid'/exp OR steroid*:ti,ab,kw	1934495

#1	'keratitis'/exp/mj OR keratitis:ti,ab,kw OR ((cornea* NEAR/3 (ulcer* OR ulcus)):ti,ab,kw)	32122

Ovid/Medline

#	Searches	Results
9	7 or 8	142
8	(4 and 6) not 7	94
7	4 and 5	48
6	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1381879
5	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	569795
4	limit 3 to ((english language or dutch) and yr="1990 -Current")	1838
3	1 and 2	3021
2	Adrenal Cortex Hormones/ or corticosteroid*.ti,ab,kf. or glucocorticoid*.ti,ab,kf. or 'adrenal cortex hormone*'.ti,ab,kf. or corticoid*.ti,ab,kf. or exp Steroids/ or steroid*.ti,ab,kf.	1174870
1	exp keratitis/ or keratitis.ti,ab,kf. or (cornea* adj3 (ulcer* or ulcus)).ti,ab,kf.	28859

5

Module 8. Diagnostiek bij herpessimplexvirus type 1 keratitis

Overkoepelende inleiding

In deze module worden de verschillende onderdelen uitgewerkt gerelateerd aan de diagnostiek van herpessimplexvirus type 1 (HSV-1) keratitis, namelijk de classificatie, anamnese, oogheelkundig onderzoek en de aanvullende diagnostiek.

Uitgangsvraag

Hoe kan een HSV-1 keratitis worden vastgesteld?

Deelvragen:

8.1: Hoe wordt een HSV-1 keratitis geclassificeerd?

8.2: Bij welke klachten en symptomen moet er gedacht worden aan een HSV-1 keratitis?

8.3: Welke aanvullende onderzoeken zijn nuttig om aan te tonen dat het om een HSV-1 keratitis gaat?

Deze module is uitgewerkt op basis van expert opinion, ondersteund met niet-systematische literatuur.

Module 8.1. Classificatie herpetische keratitis

Uitgangsvraag

Hoe wordt een HSV-1 keratitis geclassificeerd?

Inleiding

HSV-1 keratitis kent verschillende verschijningsvormen met ieder een eigen presentatie, differentiaal diagnose en pathogenese. Hierdoor hebben deze vormen verschillende prognoses en behandelschema's.

Search and select.

The working group did not establish a PICO and no systematic literature analysis was performed. The expertise within the working group was used to answer this clinical question. The recommendations are based solely on considerations drafted by the working group based on expert opinion and, where possible, substantiated by (non-systematic) literature reviews.

Results

Since no systematic literature analysis was performed, there were no studies included in the analysis of the literature. No GRADE conclusions were formulated.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

HSV-1 infecties van het oog kunnen zich op verschillende manieren presenteren. De indeling in verschillende vormen van herpetische keratitis wordt grotendeels bepaald door de anatomische structuur die ontstoken is: epitheel, stroma en/of endotheel van de cornea (Liesegang, 1999).

Voor de keuze van de juiste behandeling is het echter belangrijk welke verwekker en welk ziekteproces op de voorgrond staat en of er werkelijk sprake is van ziekteactiviteit. Recidiverende herpetische keratitis bestaat uit een mengbeeld van processen: virale replicatie met een in ernst wisselende pathologische immuunrespons. Afhankelijk van de presentatie van het beeld kan de behandeling en het doel van de behandeling verschillen: van proberen te komen tot volledig herstel tot het voorkomen van herhaalde ontsteking. Daarnaast moet gelet worden op het voorkomen van toxische bijwerkingen van de medicatie (topicaal dan wel systemisch) (Lobo, 2019).

Aanbevelingen

Classificeer de keratitis naar anatomische locatie in de cornea en zo mogelijk naar de op de voorgrond tredende pathogenese:

i. Herpes dendritica infectieuze epitheliale keratitis
ii. Immuunstromale herpetische keratitis zonder epitheel defect (=interstitiele keratitis, keratitis disciformis)
iii. Immuunstromale herpetische keratitis met epitheeldefect (=necrotiserende stromale keratitis)
iv. Endotheliitis (=herpes disciformis zonder stromaal infiltraat)

Zie *bijlage 8.1 classificatie, differentiaaldiagnose, pathogenese HSV-1 keratitis*. [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Literatuur

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Non-systematic literature

Liesegang TJ. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. Cornea. 1999 Mar;18(2):127-43. doi: 10.1097/00003226-199903000-00001. PMID: 10090358.

Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. Ocul Surf. 2019 Jan;17(1):40-49. doi: 10.1016/j.jtos.2018.10.002. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30317007; PMCID: PMC6340725.

Bijlagen bij module 8.1

Bijlage 8.1 Classificatie, differentiaaldiagnose, pathogenese HSV-type 1 keratitis.

Module 8.2 Aandachtspunten anamnese en oogheelkundig onderzoek bij een herpetische keratitis

Uitgangsvraag

Bij welke klachten en symptomen moet er gedacht worden aan een HSV-1 keratitis?

Search and select.

The working group did not establish a PICO and no systematic literature analysis was performed. The expertise within the working group was used to answer this clinical question. The recommendations are based solely on considerations drafted by the working group based on expert opinion and, where possible, substantiated by (non-systematic) literature reviews.

Results

Since no systematic literature analysis was performed, there were no studies included in the analysis of the literature. No GRADE conclusions were formulated.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Patiënten met een HSV-1 keratitis kunnen zich met verschillende klachten en verschillende vormen van keratitis presenteren. Een HSV-1 keratitis wordt meestal in de acute fase gekenmerkt door een pijnlijk rood oog, al dan niet gecombineerd met een visusdaling. Een HSV-1 keratitis kan een chronisch recidiverend beloop hebben.

Bij de anamnese is het van belang om na te gaan of de patiënt in het verleden al eens eerder een ontsteking met HSV-1 heeft doorgemaakt. Bij patiënten die reeds andere oogheelkundige dan wel systemische medicatie gebruiken is het van belang na te gaan of deze tot extra risicofactoren leiden voor een gecompliceerd verloop van de HSV-1 keratitis, zie *bijlage 8.2.1 Anamnese bij HSV-1 patiënten* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Bij onderzoek wordt in de meerderheid van de gevallen in de vroege fase een dendriform epitheel defect gezien, zie *bijlage 8.2.2 Oogheelkundig onderzoek bij HSV-1 keratitis* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase]. Bij een recidiverend beloop kan de keratitis zich uitbreiden naar de diepere lagen van de cornea.

De verschillende vormen van HSV-1 keratitis worden ingedeeld naar een anatomische classificatie, en hebben ieder een eigen presentatie, pathogenese en behandeling, zie '*Bijlage 8.1 Classificatie, differentiaaldiagnose, pathogenese HSV-1 keratitis* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].'.

Aanbevelingen

Denk aan een HSV-1 keratitis in de differentiaaldiagnose bij patiënten die zich presenteren met wazig zien gecombineerd met een rood, pijnlijk, lichtgevoelig oog.

Zie *Bijlage 8.2.1 Anamnese bij HSV-1 patiënten en Bijlage 8.2.2 Oogheelkundig onderzoek bij HSV-1 keratitis* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Literatuur

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Non-systematic literature

None

Bijlagen bij module 8.2

Bijlage 8.2.1 Anamnese bij HSV-1 patiënten

Bijlage 8.2.2 Oogheelkundig onderzoek bij HSV-1 keratitis

Module 8.3 Aanvullende diagnostiek bij verdenking van een HSV-1 keratitis

Uitgangsvraag

Welke aanvullende onderzoeken zijn nuttig om aan te tonen dat het om een HSV-1 virus keratitis gaat?

Search and select.

The working group did not establish a PICO and no systematic literature analysis was performed. The expertise within the working group was used to answer this clinical question. The recommendations are based solely on considerations drafted by the working group based on expert opinion and, where possible, substantiated by (non-systematic) literature reviews.

Results

Since no systematic literature analysis was performed, there were no studies included in the analysis of the literature. No GRADE conclusions were formulated.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De aanbeveling om aanvullend onderzoek te doen is afhankelijk van de vorm van presentatie van de infectie en of de diagnose in het verleden is aangetoond.

Bevestiging van de diagnose HSV-1 keratitis is nuttig wanneer nog niet bewezen is welke van de verschillende herpesvirussen de verwekker van de infectie is. Het aantonen van de verwekker is geïndiceerd, omdat het klinisch beeld zich kan ontwikkelen tot een immuunstromale keratitis of endotheliïtis. In deze gevallen moet chronische profylactische antivirale therapie overwogen worden.

Tegenwoordig is moleculaire diagnostiek (met name de PCR) voor iedereen toegankelijk. Recent is er een systematische review gepubliceerd waarin aangegeven wordt dat PCR de meest gebruikte techniek is in de diagnostiek (Poon 2021). In klinische tekstboeken, waaronder BCSC van de AAO en de AAO richtlijn wordt weliswaar nog steeds wordt gesteld dat een epitheliale dendriet typisch is voor de diagnose HSV-1 keratitis (White 2014), maar hierbij wordt voorbijgegaan aan de mogelijke rol van varicella zostervirus (VZV) als verwekker (1 op de 5 infecties wordt niet veroorzaakt door HSV-1 maar door VZV (L.Remeijer: aangeboden voor publicatie) en van de in frequentie toenemende *Acanthamoeba* keratitis die een pseudodendriet kan veroorzaken (Randag 2019). Het onderscheid maken tussen HSV-1 en VZV is van belang omdat het beloop en de therapie van beiden anders is, zie *bijlage 8.3.1 'Onderbouwing diagnostiek herpes keratitis'* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Aanbevelingen

Volg voor de beste diagnostiek voor een herpes keratitis dit stroomschema:
Zie bijlage 1.3 *'hoe materiaal af te nemen' en 8.3.2 Stroomschema 'Patiënt met verdenking herpes keratitis'*, [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase]

Literatuur

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Non-systematic literature

Poon SHL, Wong WHL, Lo ACY, Yuan H, Chen CF, Jhanji V, Chan YK, Shih KC. A systematic review on advances in diagnostics for herpes simplex keratitis. Surv Ophthalmol. 2021 May-Jun;66(3):514-530. doi:

Randag AC, van Rooij J, van Goor AT, Verkerk S, Wisse RPL, Saelens IEY, Stoutenbeek R, van Dooren BTH, Cheng YYY, Eggink CA. The rising incidence of Acanthamoeba keratitis: A 7-year nationwide survey and clinical assessment of risk factors and functional outcomes. PLoS One. 2019 Sep 6;14(9):e0222092. doi: 10.1371/journal.pone.0222092. PMID: 31491000; PMCID: PMC6731013. 10.1016/j.survophthal.2020.09.008. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33186564.

White, Michelle Lee, and James Chodosh. "Herpes simplex virus keratitis: a treatment guideline." *Hoskins Center for Quality Eye Care and American Academy of Ophthalmology Website* (2014)

Bijlagen bij module 8.3

Bijlage 8.3.1 Onderbouwing diagnostiek herpes keratitis

Bijlage 8.3.2 Stroomschema 'Patiënt met verdenking herpes keratitis'

Module 9. Therapie bij herpessimplexvirus type 1 keratitis

Inleiding

In deze module worden de verschillende onderdelen uitgewerkt behorende bij de therapie van verschillende vormen van herpessimplexvirus type 1 (HSV-1) keratitis in de acute-, de afbouw- en de chronische fase.

Er is voor 3 deelonderwerpen systematisch in de literatuur gezocht.

- Keuze antivirale systemische therapie (module 9.2)
- Keuze anti-inflammatoire (steroïden) therapie bij HSV-1 keratitis (module 9.3)
- Behandeling aciclovir-therapieresistente HSV-1 keratitis (foscarnet) (module 9.4.2)

Tevens wordt advies gegeven over de voorzorgsmaatregelen bij intra-oculaire chirurgie in de context van een HSV-1 infectie in de voorgeschiedenis. In een aparte deelvraag worden de verschillen behandeld met het varicella zostervirus (VZV) en het cytomegalovirus (CMV), die een keratitis kunnen veroorzaken. Als laatste wordt advies gegeven over de verwijsredenen naar de derde lijn.

Uitgangsvraag:

Hoe moeten de verschillende vormen van HSV-1 keratitis behandeld worden

1. Met topicale dan wel systemische antivirale medicatie?
2. Met anti-inflammatoire medicatie?

<u>Deze module bestaat uit de volgende onderdelen:</u>

9.1: Therapie bij de verschillende vormen van herpetische keratitis
9.2: Keuze antivirale systemische therapie (PICO antivirale therapie)
9.3: Keuze steroïde therapie (PICO anti-inflammatoire therapie)
9.4: Therapie falen (PICO foscarnet)
9.5: Intra-oculaire chirurgie in de context van patiënten met HSV-1 keratitis in de voorgeschiedenis
9.6: Verschil in beloop en therapie tussen HSV-1 en VZV keratitis
9.7: Verwijzing naar de derde lijn

Module 9.1 Therapie bij de verschillende vormen van HSV-1 keratitis

Uitgangsvraag

Wat is de behandeling in de acute, de afbouw en de chronische fase bij de verschillende vormen van HSV-1 keratitis?

Search and select.

The working group did not establish a PICO and no systematic literature analysis was performed. The expertise within the working group was used to answer this clinical question. The recommendations are substantiated by (non-systematic) literature reviews and based on considerations drafted by the working group based on expert opinion.

Results

Since no systematic literature analysis was performed, there were no studies included in the analysis of the literature. No GRADE conclusions were formulated.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor de keuze van de juiste behandeling is belangrijk welk ziekteproces op de voorgrond staat en of er werkelijk sprake is van ziekteactiviteit. Daarnaast is het doel van de behandeling van belang: betreft dit het behandelen van een actieve keratitis of het voorkomen van een recidief keratitis?

De rationale om voor een specifiek medicament te kiezen is grotendeels gebaseerd op farmacodynamische en -kinetische overwegingen, bij voorkeur ondersteund door gerandomiseerde studies.

Antivirale medicatie

Bij de keuze voor antivirale therapie wordt deze enerzijds bepaald door de eigenschappen van het virus (specidieke 'inhibitory concentration at 50%' (IC50)) (Castela, 1994; Inoue, 1989; Smee, 1985-37; Smee, 1983; Smee 1985-5) anderzijds door de concentraties die bereikt kunnen worden in het geïnfecteerde weefsel. Dit laatste is vooral van belang bij de behandeling van virale replicatie bij infecties van de diepere lagen van de cornea.

Topicale antivirale medicatie:

In Nederland is aciclovir oogzalf het enige topicale antivirale medicament dat geregistreerd is. Verder zijn ganciclovir en foscarnet beschikbare middelen, waar een magistrale bereiding voor beschikbaar is, of import uit het buitenland voor mogelijk is. Trifluorothymidine (TFT) is niet geregistreerd in Nederland en dermate toxisch, dat wij dit middel hier buiten beschouwing laten.

Omdat niet gemeten kan worden hoe de penetratie van een middel in corneaweefsel is, wordt uitgegaan van de metingen in de voorste oogkamer.

Wat we weten over de penetratie van de middelen in de voorste oogkamer, uitgedrukt ten opzichte van de IC50 (de gemiddelde effectieve dosis), gemeten bij intact epitheel, is:

- Aciclovir 3% zalf 5dd: haalt tot 9 keer de IC50 voor HSV-1 (Poirier, R.H., et al.1982)
- Ganciclovir 0,15% 5dd ooggel: haalt nauwelijks de IC50 voor HSV-1
- Foscarnet 1,2% of 2,4%: geen gegevens bekend

Concluderend wordt als topicale therapie aciclovir, als eerste keuze voorgeschreven, gezien de hoge werkzaamheid, en zijn foscarnet en ganciclovir geïndiceerd bij aciclovir therapieresistentie (zie *module 9.4.2 behandeling aciclovir therapieresistente HSV-1 keratitis*, [hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].)

Systemische antivirale therapie:
Het feit dat aciclovir oogzalf niet beschikbaar is in de Verenigde Staten heeft een sterke invloed op internationale richtlijnen en handboeken die afkomstig zijn van Amerikaanse auteurs (White, 2014). Voor systemische antivirale therapie zijn aciclovir, valaciclovir en famciclovir de middelen die beschikbaar zijn.

Met al deze middelen kan een effectieve dosering in de voorste oogkamer bereikt worden. Met valaciclovir en famciclovir kan met lagere frequenties per dag hogere spiegels bereikt worden dan met aciclovir tabletten.

1) Bij een epitheliale keratitis kan systemische therapie een dieper gelokaliseerde stromale keratitis niet voorkomen (HEDS group, 2000)
2) Bij actieve stromale keratitis zonder epitheliaal defect (immuunstromale keratitis, keratitis disciformis) is gevonden dat dat het gebruik van aanvullende systemische antivirale therapie geen effect laat zien in de tijd tot herstel en geen invloed heeft op uiteindelijke Best Corrected Visual Acuity (BCVA; Baron, 1994)
3) Bij patiënten met een necrotiserende stromale keratitis en bij anterieure herpetische uveïtis wordt wel een trend tot een positief effect gezien van therapie met systemische antivirale medicatie (HEDS group, 1996).

Anti-inflammatoire medicatie
Bij de keuze van de anti-inflammatoire therapie is het belangrijk te bepalen in welke fase het ontstekingsproces is en wat de aard van het ontstekingsinfiltraat is (zie *module 8 Diagnostiek bij herpessimplexvirus type 1 keratitis* [hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase]) omdat dit bepaalt of de anti-inflammatoire therapie gunstig of juist pathologisch is. Tevens is het belangrijk te weten welke concentratie van de ontstekingsremmer nodig is om in het weefsel veilige remming te geven (zie *module 9.3 keuze anti-inflammatoire (corticosteroïden) therapie bij HSV-1 keratitis* [hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase]

Aanbevelingen

Er zijn voor de behandeling van HSV-1 keratitis aanbevelingen opgesteld op grond van relevante literatuur en expertise van de werkgroep. In de bijlage zijn deze schematisch weergegeven gerangschikt op:

1. Dendriet/infectieuze epitheliale HSV-1 keratitis
2. Dendriet/ infectieuze epitheliale HSV-1 keratitis met gebruik corticosteroïden in de voorgeschiedenis ≤ 3 jaar
3. Dendriet/ infectieuze epitheliale HSV-1 keratitis met gebruik corticosteroïden in de voorgeschiedenis ≥ 3 jaar
4. Immuunstromale keratitis zonder epitheel defect (ISK)
5. Necrotiserende immuunstromale keratitis met epitheel defect (NSK)
6. Endotheliïtis zonder stromaal infiltraat

Zie bijlage *9.1.1 Tabel therapie HSV-1 keratitis* en *Bijlage 9.1.2 Achtergrond therapie HSV-1 keratitis* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Literatuur

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Non-systematic literature

Barron BA, Gee L, Hauck WW, Kurinij N, Dawson CR, Jones DB, Wilhelmus KR, Kaufman HE, Sugar J, Hyndiuk RA, et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis. Ophthalmology. 1994 Dec;101(12):1871-82. doi: 10.1016/s0161-6420(13)31155-5. PMID: 7997323.

Bhatt UK, Abdul Karim MN, Prydal JI, Maharajan SV, Fares U. Oral antivirals for preventing recurrent herpes simplex keratitis in people with corneal grafts. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 30;11(11):CD007824. doi: 10.1002/14651858.CD007824.pub2. PMID: 27902849; PMCID: PMC6464863.

Castela N, Vermerie N, Chast F, Sauvageon-Martre H, Denis J, Godard V, Goldschmidt P, Pouliquen Y. Ganciclovir ophthalmic gel in herpes simplex virus rabbit keratitis: intraocular penetration and efficacy. J Ocul Pharmacol. 1994 Summer;10(2):439-51. doi: 10.1089/jop.1994.10.439. PMID: 8083563.

H.E.D.S. Group. A controlled trial of oral acyclovir for iridocyclitis caused by herpes simplex virus. The Herpetic Eye Disease Study Group. Arch Ophthalmol. 1996 Sep;114(9):1065-72. doi: 10.1001/archopht.1996.01100140267002. PMID: 8790090.

H.E.D.S. GroupOral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. Herpetic Eye Disease Study Group. Arch Ophthalmol. 2000 Aug;118(8):1030-6. PMID: 10922194.

Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. Ocul Surf. 2019 Jan;17(1):40-49. doi: 10.1016/j.jtos.2018.10.002. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30317007; PMCID: PMC6340725.

Inoue Y, Nishida M, Kubota N, Koebis M, Taninaga T, Muramoto K, Ishikawa K, Moline M. Comparison of the treatment effectiveness between lemborexant and zolpidem tartrate extended-release for insomnia disorder subtypes defined based on polysomnographic findings. J Clin Sleep Med. 2023 Mar 1;19(3):519-528. doi: 10.5664/jcsm.10378. PMID: 36472134; PMCID: PMC9978424.Kanclerz, P. and J.L. Alio, *Ocular surgery after herpes simplex and herpes zoster keratitis.* Int Ophthalmol, 2020. 40(12): p. 3599-3612.

Poirier RH, Kingham JD, de Miranda P, Annel M. Intraocular antiviral penetration. Arch Ophthalmol. 1982 Dec;100(12):1964-7. doi: 10.1001/archopht.1982.01030040944016. PMID: 6184041.

Remeijer L, Duan R, van Dun JM, Wefers Bettink MA, Osterhaus AD, Verjans GM. Prevalence and clinical consequences of herpes simplex virus type 1 DNA in human cornea tissues. J Infect Dis. 2009 Jul 1;200(1):11-9. doi: 10.1086/599329. PMID: 19476433.

Shtein RM, Garcia DD, Musch DC, Elner VM. Herpes simplex virus keratitis: histopathologic inflammation and corneal allograft rejection. Ophthalmology. 2009 Jul;116(7):1301-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.03.031. PMID: 19576497; PMCID: PMC2950870.

Smee DF, Boehme R, Chernow M, Binko BP, Matthews TR. Intracellular metabolism and enzymatic phosphorylation of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine and acyclovir in herpes simplex virus-infected and uninfected cells. Biochem Pharmacol. 1985 Apr 1;34(7):1049-56. doi: 10.1016/0006-2952(85)90608-2. PMID: 3872662..

Smee DF, Campbell NL, Matthews TR. Comparative anti-herpesvirus activities of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine, acyclovir, and two 2'-fluoropyrimidine nucleosides. Antiviral Res. 1985 Oct;5(5):259-67. doi: 10.1016/0166-3542(85)90040-3. PMID: 2998275.

Verjans GM, Remeijer L, van Binnendijk RS, Cornelissen JG, Völker-Dieben HJ, Baarsma SG, Osterhaus AD. Identification and characterization of herpes simplex virus-specific

CD4+ T cells in corneas of herpetic stromal keratitis patients. J Infect Dis. 1998 Feb;177(2):484-8. doi: 10.1086/517382. PMID: 9466544.

White, Michelle Lee, and James Chodosh. "Herpes simplex virus keratitis: a treatment guideline." *Hoskins Center for Quality Eye Care and American Academy of Ophthalmology Website*. 2014.

Bijlagen

Bijlage 9.1.1 Tabel therapie HSV-1 keratitis

Bijlage 9.1.2 Achtergrond therapie HSV-1 keratitis

Bijlage 9.3.2 Voorbeeld afbouwschema corticosteroïden bij immuunstromale HSV-1 keratitis

Module 9.2 Keuze antivirale systemische therapie

Uitgangsvraag

Wat is de beste profylactische systemische antivirale behandeling bij een (rustige) stromale (HSV-1) keratitis?

Introductie

Patiënten met een herpetische stromale keratitis (HSK) ontvangen antivirale therapie gedurende de actieve fase. De belangrijkste indicatie voor het gebruik van systemische antivirale therapie is de preventieve van recidieven van stromale keratitis. Orale antivirale profylaxe vermindert het aantal recidieven van stromale keratitis significant en er is geen *rebound* effect na het stoppen therapie (Wilhelmus, 1998). Het is echter onduidelijk welk type antivirale therapie het meest effectief is in de preventie van terugkerende episoden, en daarbij het minst aantal bijwerkingen van de (systemische) medicatie geeft.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effectiveness and safety of different forms of systemic antiviral prophylactic treatment?

- **P**: patients with a herpetic stromal keratitis (including stromal, endothelial and kerato-uveitis)
- **I**: systemic antiviral prophylactic treatment
- **C:** other systemic antiviral prophylactic treatment
- **O:** recurrence rate, systemic side effects medication (liver function, kidney function, thrombocytopenia), serious complications (progression, development of resistance, treatment failure (corneal transplant, evisceration / enucleation), quality of life.

<u>Relevant outcome measures</u>

The guideline development group considered recurrence rate as a critical outcome measure for decision making; and systemic side effects medication (liver function, kidney function, trombocytopenia), serious complications (progression, development of resistance, treatment failure (corneal transplant, evisceration / enucleation), quality of life as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline development group defined a relative risk (RR) for dichotomous outcomes of <0.80 and >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference and a difference of >10% for continuous outcome measures.

<u>Search and select (Methods)</u>

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until January 3rd, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The search was combined with module '*8.1.2 Acute fase anti-inflammatoire therapie*'. The systematic literature search resulted in 424 hits. Studies were selected based on the following criteria: 1) systematic reviews with: a minimum of two databases searched; - detailed search strategy with search date available; in- and exclusion criteria; exclusion table; evidence table for included studies; risk of bias assessment per study; 2) RCTs or observational studies evaluating systemic antiviral prophylactic treatment

with a different systemic antiviral prophylactic treatment in patients with a herpetic stromal keratitis.
Nine studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all nine studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Results
No studies were included in the analysis of the literature.

Summary of literature

Description of studies
Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Results
Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included that reported information regarding the outcomes recurrence rate, systemic side effects medication (liver function, kidney function, thrombocytopenia), serious complications (progression, development of resistance, treatment failure (corneal transplant, evisceration/enucleation), quality of life in patients with a herpetic stromal keratitis undergoing systemic antiviral prophylactic treatment compared with a different kind of systemic antiviral prophylactic treatment.

Level of evidence of the literature
Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the predefined outcomes in patients with a herpetic stromal keratitis undergoing systemic antiviral prophylactic treatment compared with a different kind of systemic antiviral prophylactic treatment.

Conclusions

No GRADE	Due to a lack of relevant literature it was not possible to draw any conclusion with regards to the outcomes recurrence rate, systemic side effects medication (liver function, kidney function, thrombocytopenia), serious complications (progression, development of resistance, treatment failure (corneal transplant, evisceration / enucleation), quality of life in patients with a herpetic stromal keratitis undergoing systemic antiviral prophylactic treatment compared with a different kind of systemic antiviral prophylactic treatment. *Source: -*

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
De belangrijkste indicatie voor het gebruik van systemische antivirale therapie is de preventie van recidieven van stromale keratitis met een juiste onderhoudsdosis opdat een zo hoog mogelijke gezichtsscherpte behouden blijft (Barron, 1994; Wilhelmus, 1998; HEDS, 2000). Orale antivirale profylaxe vermindert het aantal HSK-recidieven tijdens de therapie aanzienlijk en er is geen rebound na stopzetting van de therapie. (Wilhelmus, 1998). Dit heeft klinisch vooral effect op de visus van de patiënt echter daarnaast mogelijk ook op de kwaliteit van leven (Reynaud, 2017).

De vraag is welke antivirale behandeling enerzijds het minste kans op recidieven geeft en anderzijds de minste bijwerkingen heeft. Daarom is in de literatuur gezocht naar studies die verschillende soorten systemische antivirale medicatie hebben vergeleken in de rustige fase van de stromale herpetische keratitis. Er werden geen studies gevonden die dit hebben onderzocht. Dit wordt dan ook geadresseerd als kennishiaat.

Daarnaast is er geen onderzoeksdata bekend die een specifieke aanbeveling ondersteunen voor **de duur** van de behandeling. De American Academy of Ophthalmology geeft in de laatste editie van haar Basic Clinical Science Course 8 aan, dat de antivirale profylaxe levenslang gebruikt moet worden (Feder, 2022); er ontbreekt hierbij echter een onderbouwing vanuit de wetenschappelijke literatuur. Retrospectief onderzoek naar het ziektevrije interval van patiënten die, na een gebruik van minimaal 1 jaar, stopten met hun antivirale profylaxe, leidde tot een recidief percentage van 50% binnen een jaar en 80% binnen 2 jaar (unpublished results L.Remeijer Oogziekenhuis Rotterdam).
Men kan overwegen het chronisch gebruik van systemische antivirale profylaxe na een periode van een jaar te onderbreken om de recidief frequentie en de ernst te herbeoordelen.

Onderbouwing van keuze voor één van de antivirale middelen
In de HEDS (2000) wordt als profylactische dosering aciclovir 2 dd 400 mg aangehouden; echter bij sommige patiënten kunnen toch doorbraakinfecties optreden, ondanks een totale dagdosis van 800 mg (Wilhelmus, 1998). Valaciclovir en famciclovir zijn niet als profylacticum onderzocht voor herpes keratitis, maar wordt wel als zodanig benoemd in de Amerikaanse richtlijn (White, 2014). Valaciclovir is daarnaast geregistreerd in Nederland voor onderdrukken van herpes simplex infecties. . De huidige keuze wordt gemaakt op basis van bekende farmacologische overwegingen. Valaciclovir is een valine-ester prodrug van aciclovir welke in het lichaam omgezet wordt naar de actieve stof aciclovir. Hierdoor heeft het een betere orale biologische beschikbaarheid en hoeft hierdoor minder frequent gedoseerd te worden. Derhalve is valaciclovir het middel van eerste keus. Famciclovir wordt gereserveerd voor patiënten met een mogelijke of bewezen aciclovir resistentie en voor patiënten met bijwerkingen of allergie van valaciclovir. Voor het effect van genoemde nucleoside analogen is het wenselijk dat de dalspiegel (Cmin) een zo lang mogelijke periode boven de IC50 van het virus is. Er wordt aangenomen dat de werkzaamheid van aciclovir gerelateerd is aan time-dependent killing. Het is daarom gunstiger om 2 maal daags te doseren. Wat echter een negatief effect op de compliance van de patiënt kan hebben.

Dosisaanpassing naar boven moet worden overwogen:

- Bij patiënt met hoog lichaamsgewicht
- Als het HSV-1 virus minder gevoelig is dan normaal voor aciclovir (een hogere IC50)
- Als het veroorzakende virus VZV betreft (de IC50 van VZV is 4x hoger dan de IC50 van HSV-1 (Brunton, 2017, Castela, 1994)

Er is aangetoond dat het ontstaan van aciclovir resistentie één van de mogelijke gevolgen is van langdurig gebruik van laag gedoseerde antivirale profylaxe (Van Velzen, 2013). Met andere woorden, het is niet bekend of de profylactische dosering zó hoog moet zijn dat er nooit doorbraakinfecties ontstaan ten tijde van het gebruik van profylactisch doseringen van de genoemde antivirale therapie om resistentie te voorkomen.
Vooraf aan de start van orale antivirale therapie wordt aangeraden om eerst het volgende laboratoriumonderzoek als uitgangswaarde uit te voeren:

- Nierfuncties (ureum, creatinine inclusief eGFR)
- Leverfuncties (bilirubine en leverenzymen)

De dosering van valaciclovir en famciclovir zijn niet als profylacticum onderzocht voor herpes keratitis. In de AAO-richtlijn (White, 2014) voor profylaxe is valaciclovir wel beschreven:

- Valaciclovir 1 dd 500 mg
- Famciclovir 1 dd 500 mg of 2 dd 250 mg

De bijwerkingen zijn waarschijnlijk vergelijkbaar bij therapeutische en profylactische dosering en zijn in het algemeen reversibel na het stoppen van de medicatie. De frequentie van bijwerkingen bij lage dosis worden niet aangegeven in het Farmaco-Therapeutisch Kompas (FTK). Daarnaast dient men bij verminderde nierfunctie de dosering echter wel aan te passen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De belangrijkste indicatie voor het gebruik van profylactische systemische antivirale therapie is niet zo zeer genezing maar vooral de preventie van recidieven stromale keratitis, met een juiste onderhoudsdosis, opdat een zo hoog mogelijke gezichtsscherpte wordt behouden.

Op elk moment in de behandeling met profylactische antivriale therapie kan door arts en/of patiënt overwogen worden deze wel of niet te continueren (bijvoorbeeld bij onvoldoende werking, of bijwerkingen van het middel).
De risico's om met de antivirale systemische medicatie te starten zijn zeer laag, bij juiste dosering op basis van vooraf bepaalde lever en nierfuncties, bovendien zijn de bijwerkingen over het algemeen reversibel.

Als er overwogen wordt om de medicatie te staken is informatievoorziening over de mogelijke gevolgen voor het oog en de bijwerkingen van belang. De volgende factoren zouden in de overwegingen meegenomen kunnen worden. Deze komen grotendeels overeen met de overwegingen om te starten met de medicatie:

1. De wens van de patiënt
    a. Behandeling: vooral visus gericht (Wilhelmus, 1998)
    b. Behandeling gericht op voorkomen van pijn en ontsteking aan het oog (Reynaud, 2017)
2. Risico op systemische bijwerkingen van huidige therapie
        a. Leeftijd
    b. Huidige nier- en leverfunctie
3. Wat is het natuurlijke ziekteverloop,
    a. Wat was het vroegere interval tussen de recidieven
    b. Evt periode onderbreken om de recidiverende frequentie en ernst te her beoordelen.
4. Wat zijn de mogelijke consequenties van een volgend recidief
    a. Is de integriteit van het oog in gevaar
    b. Zal de visus ernstig dalen bij een volgend recidief

Kosten (middelenbeslag)

	Dag dosis	per jaar
Aciclovir 2 dd 400 mg	€ 0,53	193,45
Valaciclovir 1 dd 500 mg	€ 0,70	255,50
Valaciclovr 2 dd250 mg	€ 2,62	367,62
Famciclovir 1 dd 500 mg	€ 9,21	3361,65

Kosten van een reactivatie van HSV-1/VZV keratitis bestaan uit kosten van medicatie:

Aciclovir zalf/maand	€ 27,1 met eigen bijdrage tot 13,45
Dexamethason oogdruppels/maand	€ 10-19;

Daarnaast bestaan de kosten voornamelijk uit kosten die gemaakt worden door extra bezoeken aan de oogarts die het recidief met zich meebrengen en uit maatschappelijke kosten van arbeidsongeschiktheid ten tijde van de recidiverende ontsteking of kosten die gemaakt moeten worden als gevolg van visuele beperkingen.

Ter monitoring van de mogelijke systemische bijwerkingen worden bij start van de medicatie lever-en nierfuncties bepaald, daarna wordt eenmalig op 3 maanden en daarna minimaal jaarlijks de nierfunctie herhaald. Dit werkt kostenverhogend.

Er zijn geen kosteneffectiviteitsanalyses uitgevoerd naar de profylactische behandeling. Er wordt echter een gering middelen beslag gelegd als er gebruik gemaakt kan worden van (val)aciclovir. Bij de zeer zeldzame gevallen waar resistentie optreedt, en/of er een overgevoeligheid is voor valaciclovir is is het gebruik van het duurdere famciclovir gerechtvaardigd.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Orale antivirale profylaxe ter voorkoming van recidieven van stromale keratitis is in Nederland een gebruikelijke behandeling sinds de publicatie van HEDS 1998 (Wilhelmus, 1998) de medicatie is in principe altijd verkrijgbaar en wordt vergoed. Voor alle leeftijdscategorieën is de dosering bekend via FTK of kinderformularium.

Ten aanzien van de therapietrouw van de patiënt en de kosten zou eenmaal per dag doseren een gunstiger effect hebben echter farmacologisch is het mogelijk gunstiger om 2 maal daags te doseren.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Patiënten met een recidiverende immuunstromale HSV-1 keratitis worden in de praktijk behandeld met profylactische antivirale therapie ter voorkoming van schade van herhaalde infecties. Wereldwijd is er diversiteit in de behandelschema's en duur van de behandeling. Er werden geen studies gevonden die de effectiviteit en veiligheid van verschillende systemische antivirale middelen onderzochten bij patiënten met een rustige stromale herpes keratitis. In de huidige situatie wordt voornamelijk valaciclovir gegeven voor de preventie van recidieven. Aangezien de intra-oculaire penetratie van valaciclovir beter is dan die van aciclovir en hierdoor minder hoog gedoseerd hoeft te worden is valaciclovir het middel van eerste keus, Famciclovir wordt gereserveerd voor patiënten met een mogelijke of bewezen aciclovir resistentie.

Aanbeveling langdurige profylaxe ter preventie recidieven HSV keratitis

Overweeg starten van systemische antivirale profylaxe om recidief infecties te voorkomen als er sprake is van één van de volgende situaties:

1. Bij meerdere recidieven van
    - Alle vormen van stromale HSV-1 keratitis met of zonder epitheel defect
    - Endotheliitis
2. Bij alle systemisch immuungecompromiteerde patiënten met recidiverende oculaire HSV-1 onafhankelijk van type/vorm
3. Na corneatransplantatie voor een HSV-1 gerelateerde keratitis

Zie *Bijlage 9.2 Intra-oculaire penetratie antivirale therapie* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Bespreek met patiënt het doel* van de behandeling en het verwachte beloop van de ziekte; met langdurig (evt. levenslang) gebruik van antivirale profylaxe.

Streef naar de laagst mogelijke onderhoudsdosis waarbij er geen ziekte-activiteit optreedt. Handhaaf de orale antivirale profylaxe tijdens de behandeling met corticosteroïden.

Neem de volgende factoren in aanmerking vóór de start **én** ten aanzien van de duur van de profylactische behandeling:

1. Het voorgaande ziekteverloop (hoeveelste recidief)
2. De mogelijke consequenties van een volgend recidief
    a. Wordt de visus definitief bedreigd door de cornea aandoening?
    b. Wordt de integriteit van het oog bedreigd?
3. Het potentiële gezichtsvermogen als de media helder zouden zijn
4. Risico op systemische bijwerkingen
5. De wens en leeftijd van de patiënt
    a. Behoud van kwaliteit van leven: comfort, voorkomen van pijn
    b. Behoud van de bulbus, cosmetiek

De optimale duur van profylaxe is niet vastgesteld, maar ten minste één jaar wordt aanbevolen, waarna zo mogelijk (zie boven) overwegen (tijdelijk) te staken om de recidief-frequentie en -ernst te beoordelen.

*Het doel van de behandeling bij immuunstromale keratitis is niet zo zeer genezing, als wel het voorkomen van recidieven met een juiste onderhoudsdosis met behoud van een zo hoog mogelijke gezichtsscherpte.

Aanbevelingen- antivirale profylaxe

Het gebruik van antivirale profylaxe bij de verschillende typen immuunstromale keratitis wordt altijd gecombineerd met het gebruik van verschillende doseringen topicale corticosteroïden: een separate aanbeveling alleen over het gebruik van antivirale profylaxe kan niet gegeven worden zonder daarbij het type keratitis, de fase van de ziekte-activiteit en de anti-inflammatoire therapie te betrekken.

Kies als eerste voor valaciclovir 1 dd 500 mg; of zo mogelijk voor 2 dd 250 mg.

Overweeg bij toename van het aantal recidieven onder deze therapie de profylactische dosering op te hogen. Zie *module 9.4 therapiefalen* [hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Bepaal nierfuncties vóór de start van de systemische antivirale therapie.
Zorg m.n. bij ouderen voor een adequate vloeistoftoediening.

Pas de dosering aan:

1. Afhankelijk van de creatinineklaring (zie farmacotherapeutisch kompas)
2. De leeftijd (zie het kinderformularium of overleg met kinderarts)
3. Het lichaamsgewicht

Overleg vóór start van therapie met behandelend internist

1. Bij immuungecompromiteerde patiënten
2. Bij een **verminderde nierfunctie eGFR < 30 zie FKT**

Herhaal de meting van natrium, kalium, creatinine na 3 maanden en bij chronisch gebruik vervolgens met een interval van 1 jaar.

Gebruik een onderhoudsdosering topicaal corticosteroïden (bijv. dexa 1dd of om de dag) Handhaaf de orale antivirale profylaxe tijdens de behandeling met corticosteroïden.

Overweeg topicaal aciclovir zalf 1 dd AN als er redenen zijn om geen orale profylaxe te geven zoals:

1. Ernstige nierfunctie stoornis
2. Compliance problemen met systemische medicatie
3. Non-tolerantie van de medicatie

Geef Famciclovir 1-3 dd 500 mg aan patiënten met een mogelijke of bewezen aciclovir resistentie en/of allergie (*module 9.4 therapiefalen* [hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].).

Zie *bijlage 9.1.1 Tabel therapie HSV-1* keratitis [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Literatuur

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Studies used for evidence to decision framework:

Barron BA, Gee L, Hauck WW, Kurinij N, Dawson CR, Jones DB, Wilhelmus KR, Kaufman HE, Sugar J, Hyndiuk RA, et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis. Ophthalmology. 1994 Dec;101(12):1871-82. doi: 10.1016/s0161-6420(13)31155-5. PMID: 7997323.

Brunton, L.L.; Hilal-Dandan, R.; Knollmann, B.C. Antiviral Agents (Nonretroviral). In Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 13rd ed.; Acosta, E.P., Ed.; McGraw-Hill: New York, NY, USA, 2017; Chapter 62

Castela N, Vermerie N, Chast F, Sauvageon-Martre H, Denis J, Godard V, Goldschmidt P, Pouliquen Y. Ganciclovir ophthalmic gel in herpes simplex virus rabbit keratitis: intraocular penetration and efficacy. J Ocul Pharmacol. 1994 Summer;10(2):439-51. doi: 10.1089/jop.1994.10.439. PMID: 8083563.

Feder, R.S., *Basic Clinical Science Course* American Academy of Ophthalmology 2022. 8(2021): p. 281-316.

H.E.D.S. Group Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. Herpetic Eye Disease Study Group. Arch Ophthalmol. 2000 Aug;118(8):1030-6. PMID: 10922194.

Reynaud, C., Rousseau, A., Kaswin, G., M'garrech, M., Barreau, E., & Labetoulle, M. Persistent Impairment of Quality of Life in Patients with Herpes Simplex Keratitis. *Ophthalmology*. 2017; *124*(2): 160–169. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.10.001

van Velzen M, van de Vijver DA, van Loenen FB, Osterhaus AD, Remeijer L, Verjans GM. Acyclovir prophylaxis predisposes to antiviral-resistant recurrent herpetic keratitis. J Infect Dis. 2013 Nov 1;208(9):1359-65. doi: 10.1093/infdis/jit350. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23901090.

White, Lee M, and Chodosh J. "Herpes simplex virus keratitis: a treatment guideline." *Hoskins Center for Quality Eye Care and American Academy of Ophthalmology Website*. 2014

Wilhelmus; Herpetic Eye Disease Study Group (HEDS). Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. Herpetic Eye Disease Study Group. (1998). *The New England journal of medicine*, *339*(5), 300–306. https://doi.org/10.1056/NEJM199807303390503.

Bijlagen

Bijlage 9.1.1 Tabel therapie HSV-1 keratitis

Bijlage 9.2 Intra-oculaire penetratie antivirale therapie

Evidence tables

No studies were included in the literature analysis.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Barron BA, Gee L, Hauck WW, Kurinij N, Dawson CR, Jones DB, Wilhelmus KR, Kaufman HE, Sugar J, Hyndiuk RA, et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis. Ophthalmology. 1994 Dec;101(12):1871-82.	Wrong comparison (placebo)
A controlled trial of oral acyclovir for the prevention of stromal keratitis or iritis in patients with herpes simplex virus epithelial keratitis. The Epithelial Keratitis Trial. The Herpetic Eye Disease Study Group. Arch Ophthalmol. 1997 Jun;115(6):703-12. doi: 10.1001/archopht.1997.01100150705001. Erratum in: Arch Ophthalmol 1997 Sep;115(9):1196. (Barron, 1997)	Wrong comparison (placebo)
Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. Herpetic Eye Disease Study Group. Arch Ophthalmol. 2000 Aug;118(8):1030-6. (Beck, 2000)	Wrong comparison (placebo)
Colin J, Prisant O, Cochener B, Lescale O, Rolland B, Hoang-Xuan T. Comparison of the efficacy and safety of valaciclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. Ophthalmology. 2000 Aug;107(8):1507-11. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00222-0.	Wrong population (herpes zoster)
Guess S, Stone DU, Chodosh J. Evidence-based treatment of herpes simplex virus keratitis: a systematic review. Ocul Surf. 2007 Jul;5(3):240-50. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70614-6.	Missing information (evidence tables, risk of bias..)
Porter SM, Patterson A, Kho P. A comparison of local and systemic acyclovir in the management of herpetic disciform keratitis. Br J Ophthalmol. 1990 May;74(5):283-5. doi: 10.1136/bjo.74.5.283.	Wrong comparison (topical acyclovir ointment) and wrong population (active herpes keratitis)
Wang X, Wang L, Wu N, Ma X, Xu J. Clinical efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis and treatment of recurrent herpes simplex keratitis. Chin Med J (Engl). 2015 Jan 5;128(1):46-50.	Wrong intervention and comparison (no systemic medication)
Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. Herpetic Eye Disease Study Group. N Engl J Med. 1998 Jul 30;339(5):300-6. (Wilhelmus, 1998)	Wrong comparison (placebo)

Wu X, Chen X. Acyclovir for the treatment and prevention of recurrent infectious herpes simplex keratitis. Chin Med J (Engl). 2002 Oct;115(10):1569-72.	Wrong comparison (placebo)

Literature search strategy

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NOG Infectieuze keratitis	
Uitgangsvraag/modules: UV9 Hoe zou het (onderhouds)schema eruit moeten zien bij een (rustige) stromale (HSV) keratitis?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 3 januari 2023
Periode: geen restrictie	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies van der Wal	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - herpes keratitis - stromal - anti-inflammatoire en antivirale middelen De sleutelartikelen worden met deze strategie gevonden	

Zoekopbrengst

	EMBASE	**OVID/MEDLINE**	**Ontdubbeld**
SRs	10	6	10
RCT	36	38	45
Observationele studies	347	125	369
Overig	444	347	513
Totaal	393	169	**424**

Zoekstrategie

Embase.com

No.	**Query**	**Results**
#25	#18 NOT (#22 OR #23 OR #24) = overig	444
#24	#18 AND #21 NOT (#22 OR #23) = observationeel	347
#23	#18 AND #20 NOT #22 = RCT	36
#22	#18 AND #19 = SR	10
#21	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR 'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject*	15532099

	OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR ((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#20	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR ((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	2001381
#19	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	890244
#18	#1 AND #2 AND #17	837
#17	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	4786436
#16	'penciclovir'/exp OR 'denavir':ti,ab,kw OR 'fenistil':ti,ab,kw OR 'fenivir':ti,ab,kw OR 'penciclovir':ti,ab,kw OR 'pencivir':ti,ab,kw OR 'vectatone':ti,ab,kw OR 'vectavir':ti,ab,kw OR 'famciclovir'/exp OR 'afamcivir':ti,ab,kw OR 'famciclovir':ti,ab,kw OR 'famtrex':ti,ab,kw OR 'famvir':ti,ab,kw OR 'fenicure':ti,ab,kw OR 'oravir':ti,ab,kw OR 'pentavir':ti,ab,kw	5139
#15	'valaciclovir'/exp OR 'aciclovir valine ester':ti,ab,kw OR 'aciclovir valyl ester':ti,ab,kw OR 'rapivir':ti,ab,kw OR 'talavir':ti,ab,kw OR 'vacv':ti,ab,kw OR 'valaciclovir':ti,ab,kw OR 'valacyclovir':ti,ab,kw OR 'valciclovir':ti,ab,kw OR 'valcyclor':ti,ab,kw OR 'valcyclovir':ti,ab,kw OR 'valdacir':ti,ab,kw OR 'valherpes':ti,ab,kw OR 'valtrex':ti,ab,kw OR 'virval':ti,ab,kw OR 'zelitrex':ti,ab,kw	10426
#14	'aciclovir'/exp OR 'acerpes':ti,ab,kw OR 'acevir':ti,ab,kw OR 'acevirex':ti,ab,kw OR 'acg':ti,ab,kw OR 'acic':ti,ab,kw OR 'aciclin':ti,ab,kw OR 'aciclinlabiale':ti,ab,kw OR 'acicloftal':ti,ab,kw OR 'aciclor':ti,ab,kw OR 'aciclosina':ti,ab,kw OR 'aciclostad':ti,ab,kw OR 'aciclovir':ti,ab,kw OR 'acihexal':ti,ab,kw OR 'acitop':ti,ab,kw OR 'acivir':ti,ab,kw OR 'acivision':ti,ab,kw OR 'aclova':ti,ab,kw OR 'aclovir':ti,ab,kw OR 'aclovirax':ti,ab,kw OR 'activir':ti,ab,kw OR 'acv':ti,ab,kw OR 'acyclofoam':ti,ab,kw OR 'acycloguanosine':ti,ab,kw OR 'acyclovidar':ti,ab,kw OR 'acyclovir':ti,ab,kw OR 'acylene':ti,ab,kw OR 'acyron':ti,ab,kw OR 'acyrova':ti,ab,kw OR 'acyvir':ti,ab,kw OR 'alovex':ti,ab,kw OR 'alovexlabiale':ti,ab,kw OR 'amodivyr':ti,ab,kw OR 'antix':ti,ab,kw OR 'apicol':ti,ab,kw OR 'avaclyr':ti,ab,kw OR 'avirax':ti,ab,kw OR 'avix':ti,ab,kw OR 'avorax':ti,ab,kw OR 'axoviral':ti,ab,kw OR 'azovir':ti,ab,kw OR 'bearax':ti,ab,kw OR 'cicloferon':ti,ab,kw OR 'cicloviral':ti,ab,kw OR 'cicloviran':ti,ab,kw OR 'clovicin':ti,ab,kw OR 'clovir':ti,ab,kw OR 'cloviran':ti,ab,kw OR 'colsor':ti,ab,kw OR 'cusiviral':ti,ab,kw OR 'cyclivex':ti,ab,kw OR 'cyclomed':ti,ab,kw OR 'cyclorax':ti,ab,kw OR 'cyclostad':ti,ab,kw OR 'cyclovir':ti,ab,kw OR 'cycloviran':ti,ab,kw OR 'cyllanvir':ti,ab,kw OR 'danovir':ti,ab,kw OR 'deherp':ti,ab,kw OR 'dravyr':ti,ab,kw OR 'dumophar':ti,ab,kw OR 'duvimex':ti,ab,kw OR 'eduvir':ti,ab,kw OR 'efriviral':ti,ab,kw OR 'efrivirallabiale':ti,ab,kw OR 'entir':ti,ab,kw OR 'erlvirax':ti,ab,kw OR 'eurovir':ti,ab,kw OR 'exavir':ti,ab,kw OR 'expit':ti,ab,kw OR 'genvir':ti,ab,kw OR 'glenlip':ti,ab,kw OR 'hermix sofex':ti,ab,kw OR 'herpefug':ti,ab,kw OR 'herpetad':ti,ab,kw OR 'herpex':ti,ab,kw OR 'herpofug':ti,ab,kw OR 'herpoviric':ti,ab,kw OR 'hevipoint':ti,ab,kw OR 'inmerax':ti,ab,kw OR 'innovirax':ti,ab,kw OR 'isavir':ti,ab,kw OR 'juviral':ti,ab,kw OR 'labiriad':ti,ab,kw OR 'laciken':ti,ab,kw OR 'leramex':ti,ab,kw OR 'lermex':ti,ab,kw OR 'lesaclor':ti,ab,kw OR 'libravir':ti,ab,kw OR 'lipovir':ti,ab,kw OR 'lisovyr':ti,ab,kw OR 'lovir':ti,ab,kw OR 'lovire':ti,ab,kw OR 'maclov':ti,ab,kw OR	60435

	'marvir':ti,ab,kw OR 'matrovir':ti,ab,kw OR 'maynor':ti,ab,kw OR 'medovir':ti,ab,kw OR 'norum':ti,ab,kw OR 'olvit':ti,ab,kw OR 'oppvir':ti,ab,kw OR 'opthavir':ti,ab,kw OR 'poviral':ti,ab,kw OR 'proviral':ti,ab,kw OR 'qualiclovir':ti,ab,kw OR 'quavir':ti,ab,kw OR 'ranvir':ti,ab,kw OR 'raxclo':ti,ab,kw OR 'sitavig':ti,ab,kw OR 'sitavir':ti,ab,kw OR 'supraviran':ti,ab,kw OR 'syntovir':ti,ab,kw OR 'tuclor':ti,ab,kw OR 'vacrax':ti,ab,kw OR 'vacrovir':ti,ab,kw OR 'vicorax':ti,ab,kw OR 'viraban':ti,ab,kw OR 'viralex':ti,ab,kw OR 'viranti':ti,ab,kw OR 'viratop':ti,ab,kw OR 'virax*':ti,ab,kw OR 'vircella':ti,ab,kw OR 'virest':ti,ab,kw OR 'virex':ti,ab,kw OR 'virless':ti,ab,kw OR 'viroclear':ti,ab,kw OR 'virogon':ti,ab,kw OR 'virolan':ti,ab,kw OR 'virolex':ti,ab,kw OR 'viromed':ti,ab,kw OR 'vironida':ti,ab,kw OR 'viropump':ti,ab,kw OR 'viruderm':ti,ab,kw OR 'virules':ti,ab,kw OR 'virupos':ti,ab,kw OR 'viruseen':ti,ab,kw OR 'vivir':ti,ab,kw OR 'voraclor':ti,ab,kw OR 'warviron':ti,ab,kw OR 'zaclovir':ti,ab,kw OR 'zetavir':ti,ab,kw OR 'zeven cream':ti,ab,kw OR 'zevin':ti,ab,kw OR 'zoral':ti,ab,kw OR 'zorax':ti,ab,kw OR 'zorel':ti,ab,kw OR 'zoter':ti,ab,kw OR 'zovir':ti,ab,kw OR 'zovirax':ti,ab,kw OR 'zoviraxlabiale':ti,ab,kw OR 'zoylex':ti,ab,kw OR 'zumasid':ti,ab,kw OR 'zyclir':ti,ab,kw OR 'zyvir':ti,ab,kw OR aciclobeta:ti,ab,kw OR acifur:ti,ab,kw OR clonorax:ti,ab,kw OR herpotern:ti,ab,kw OR mapox:ti,ab,kw OR maynar:ti,ab,kw OR milavir:ti,ab,kw OR viclovir:ti,ab,kw OR vipral:ti,ab,kw OR virherpes:ti,ab,kw OR virmen:ti,ab,kw OR virzin:ti,ab,kw OR zoliparin:ti,ab,kw	
#13	'antivirus agent'/exp OR 'anti viral*':ti,ab,kw OR 'antiviral*':ti,ab,kw OR antivirus:ti,ab,kw OR 'viral inhibitor*':ti,ab,kw OR 'virostatic agent*':ti,ab,kw OR 'virucidal agent*':ti,ab,kw OR 'virucide':ti,ab,kw OR 'virus repressor*':ti,ab,kw OR 'virustatic*':ti,ab,kw	1444719
#12	'cyclosporine'/exp OR 'capimune':ti,ab,kw OR 'capsorin':ti,ab,kw OR 'cequa':ti,ab,kw OR 'ciclograft':ti,ab,kw OR 'ciclomulsion':ti,ab,kw OR 'cicloral':ti,ab,kw OR 'ciclosporin*':ti,ab,kw OR 'cipol':ti,ab,kw OR 'ciqorin':ti,ab,kw OR 'consupren':ti,ab,kw OR 'cyclaid':ti,ab,kw OR 'cyclasol':ti,ab,kw OR 'cyclokat':ti,ab,kw OR 'cyclosporin*':ti,ab,kw OR 'deximune':ti,ab,kw OR 'equoral':ti,ab,kw OR 'gengraf':ti,ab,kw OR 'ikervis':ti,ab,kw OR 'iminoral':ti,ab,kw OR 'immunosporin':ti,ab,kw OR 'implanta':ti,ab,kw OR 'imunofar':ti,ab,kw OR 'imusporin':ti,ab,kw OR 'menelri':ti,ab,kw OR 'neciclopin':ti,ab,kw OR 'neoimmun':ti,ab,kw OR 'neoral':ti,ab,kw OR 'opsisporin':ti,ab,kw OR 'optimmune':ti,ab,kw OR 'padciclo':ti,ab,kw OR 'papilock':ti,ab,kw OR 'pulminiq':ti,ab,kw OR 'restasis':ti,ab,kw OR 'restaysis':ti,ab,kw OR 'sanciclo':ti,ab,kw OR 'sandimmun*':ti,ab,kw OR 'sandimun*':ti,ab,kw OR 'sangcya':ti,ab,kw OR 'seciera':ti,ab,kw OR 'sporilen':ti,ab,kw OR 'vanquoral':ti,ab,kw OR 'vekacia':ti,ab,kw OR 'verkazia':ti,ab,kw	174482
#11	'hydrocortisone'/exp OR 'acticort':ti,ab,kw OR 'aeroseb hc':ti,ab,kw OR 'alfacort':ti,ab,kw OR 'algicortis':ti,ab,kw OR 'alkindi':ti,ab,kw OR 'alphaderm':ti,ab,kw OR 'biacort':ti,ab,kw OR 'cetacort':ti,ab,kw OR 'chronocort':ti,ab,kw OR 'cobadex':ti,ab,kw OR 'colocort':ti,ab,kw OR 'coripen':ti,ab,kw OR 'cortef':ti,ab,kw OR 'cortenema':ti,ab,kw OR 'cortibel':ti,ab,kw OR 'corticorenol':ti,ab,kw OR 'cortifan':ti,ab,kw OR 'cortiphate':ti,ab,kw OR 'cortisol':ti,ab,kw OR 'cortisole':ti,ab,kw OR 'cortispray':ti,ab,kw OR 'cortoderm':ti,ab,kw OR 'cortril':ti,ab,kw OR 'cotacort':ti,ab,kw OR 'covocort':ti,ab,kw OR 'cutaderm':ti,ab,kw OR 'dermaid':ti,ab,kw OR 'dermocare':ti,ab,kw OR 'dermocortal':ti,ab,kw OR 'dermolate':ti,ab,kw OR 'dioderm':ti,ab,kw OR 'eczacort':ti,ab,kw OR 'efcortelan':ti,ab,kw OR 'efmody':ti,ab,kw OR 'egocort':ti,ab,kw OR 'eksalb':ti,ab,kw OR 'eldecort':ti,ab,kw OR 'epicort':ti,ab,kw OR 'ficortril':ti,ab,kw OR 'filocot':ti,ab,kw OR 'flexicort':ti,ab,kw OR 'glycort':ti,ab,kw OR 'gynecort':ti,ab,kw OR 'h-cort':ti,ab,kw OR 'hebcort':ti,ab,kw OR 'hidrotisona':ti,ab,kw OR 'hisone':ti,ab,kw OR 'hycor':ti,ab,kw OR 'hycort':ti,ab,kw OR 'hydracort':ti,ab,kw OR 'hydrasson':ti,ab,kw OR 'hydrocort':ti,ab,kw OR 'hydrocorticosteroid':ti,ab,kw OR 'hydrocortisate':ti,ab,kw OR 'hydrocortison':ti,ab,kw OR 'hydrocortisone':ti,ab,kw OR 'hydrocortisonum':ti,ab,kw OR 'hydrocortisyl':ti,ab,kw OR 'hydrocortone':ti,ab,kw OR 'hydrogalen':ti,ab,kw OR 'hydrokort':ti,ab,kw OR 'hydrokortison':ti,ab,kw OR 'hydrotopic':ti,ab,kw OR 'hydventia':ti,ab,kw OR 'hysone':ti,ab,kw OR 'hytisone':ti,ab,kw OR 'hytone':ti,ab,kw OR 'incortin h':ti,ab,kw OR 'infacort':ti,ab,kw OR 'kyypakkaus':ti,ab,kw OR 'lacticare hc':ti,ab,kw OR 'lenirit':ti,ab,kw OR 'medrocil':ti,ab,kw OR 'mildison':ti,ab,kw OR 'munitren':ti,ab,kw OR 'novohydrocort':ti,ab,kw OR 'nutracort':ti,ab,kw OR 'optef':ti,ab,kw OR 'otosone f':ti,ab,kw OR 'penecort':ti,ab,kw OR 'plenadren':ti,ab,kw OR 'prepcort':ti,ab,kw OR 'proctocort':ti,ab,kw OR 'proctosert hc':ti,ab,kw OR 'proctosone':ti,ab,kw OR 'procutan':ti,ab,kw OR 'rectocort':ti,ab,kw OR 'rederm':ti,ab,kw OR 'sanatison':ti,ab,kw OR 'schericur':ti,ab,kw OR 'scherosone f':ti,ab,kw OR 'synacort':ti,ab,kw OR 'texacort':ti,ab,kw OR 'unicort':ti,ab,kw OR 'vasocort':ti,ab,kw	175456
#10	'rimexolone'/exp OR 'baxol':ti,ab,kw OR 'rimexel':ti,ab,kw OR 'rimexolone':ti,ab,kw OR 'trimexolone':ti,ab,kw OR 'vexol':ti,ab,kw OR 'vexolon':ti,ab,kw	351
#9	'loteprednol'/exp OR 'loteprednol':ti,ab,kw OR 'loteprednol etabonate'/exp OR 'alrex':ti,ab,kw OR 'eysuvis':ti,ab,kw OR 'inveltys':ti,ab,kw OR 'lotemax':ti,ab,kw OR 'loterex':ti,ab,kw OR 'loterox':ti,ab,kw OR 'lotesoft':ti,ab,kw OR 'loteprednol etabonate plus tobramycin'/exp OR 'zylet':ti,ab,kw	1149

#8	'methylprednisolone'/exp OR 'methylprednisolone sodium succinate'/exp OR 'cryosolona':ti,ab,kw OR 'medrate solubile':ti,ab,kw OR 'mepsolone':ti,ab,kw OR 'methylprednisolon*':ti,ab,kw OR 'solu medrol':ti,ab,kw OR 'solu medrone':ti,ab,kw OR 'solu moderin':ti,ab,kw OR 'solumedrol':ti,ab,kw OR 'solumedrone':ti,ab,kw OR 'solumoderin':ti,ab,kw OR 'urbason':ti,ab,kw OR medrol:ti,ab,kw OR metipred:ti,ab,kw OR 'depmedalone':ti,ab,kw OR 'depopred':ti,ab,kw OR 'esametone':ti,ab,kw OR 'firmacort':ti,ab,kw OR 'medixon':ti,ab,kw OR 'mednin':ti,ab,kw OR 'medrate':ti,ab,kw OR 'medrol':ti,ab,kw OR 'medrone':ti,ab,kw OR 'meprednisolone':ti,ab,kw OR 'meprelon':ti,ab,kw OR 'mesopren':ti,ab,kw OR 'methyl prednisolone*':ti,ab,kw OR 'methylcotol':ti,ab,kw OR 'methylcotolone':ti,ab,kw OR 'methylsterolone':ti,ab,kw OR 'metidrol':ti,ab,kw OR 'metrisone':ti,ab,kw OR 'metycortin':ti,ab,kw OR 'metypred':ti,ab,kw OR 'metypresol':ti,ab,kw OR 'neomedrone':ti,ab,kw OR 'prednol':ti,ab,kw OR 'solomet':ti,ab,kw OR 'solu decortin':ti,ab,kw	126812
#7	'betamethasone sodium phosphate'/exp OR 'bentelan':ti,ab,kw OR 'beta corlan':ti,ab,kw OR 'beta methasone disodium phosphate':ti,ab,kw OR 'beta methasone phosphate':ti,ab,kw OR 'betam-ophtal*':ti,ab,kw OR 'betamethasone 21 disodium phosphate':ti,ab,kw OR 'betamethasone 21 phosphate':ti,ab,kw OR 'betamethasone di sodium phosphate':ti,ab,kw OR 'betamethasone disodium phosphate':ti,ab,kw OR 'betamethasone phosphate':ti,ab,kw OR 'betamethasone sodium phosphate':ti,ab,kw OR 'betnesol':ti,ab,kw OR 'betnesol inj':ti,ab,kw OR 'betnesol rektal':ti,ab,kw OR 'diprospan':ti,ab,kw OR 'durabetason':ti,ab,kw OR 'etnesol':ti,ab,kw OR 'inflacor':ti,ab,kw OR 'rinderon a':ti,ab,kw OR 'rinderon solution':ti,ab,kw OR 'solucelestan':ti,ab,kw OR 'betamethasone'/exp OR 'adbeon':ti,ab,kw OR 'becasone':ti,ab,kw OR 'beprogel':ti,ab,kw OR 'beta methason':ti,ab,kw OR 'beta methasone':ti,ab,kw OR 'betacortril':ti,ab,kw OR 'betadexamethasone':ti,ab,kw OR 'betametasone':ti,ab,kw OR 'betamethasolone':ti,ab,kw OR 'betamethason':ti,ab,kw OR 'betamethasone':ti,ab,kw OR 'betamethasonium':ti,ab,kw OR 'betamethasonum':ti,ab,kw OR 'betamethazone':ti,ab,kw OR 'betnasol':ti,ab,kw OR 'betnelan':ti,ab,kw OR 'betsolan':ti,ab,kw OR 'betsolon':ti,ab,kw OR 'betsopart':ti,ab,kw OR 'celestan':ti,ab,kw OR 'celestene':ti,ab,kw OR 'celeston':ti,ab,kw OR 'celestona':ti,ab,kw OR 'celestone':ti,ab,kw OR 'cidoten':ti,ab,kw OR 'dermobet':ti,ab,kw OR 'diprolen':ti,ab,kw OR 'flubenisolone':ti,ab,kw OR 'methasone':ti,ab,kw OR 'ophtamesone':ti,ab,kw OR 'rinderon':ti,ab,kw OR 'walacort':ti,ab,kw	23548
#6	'fluorometholone'/exp OR 'cortilet':ti,ab,kw OR 'delmeson*':ti,ab,kw OR 'efflumidex':ti,ab,kw OR 'eflone':ti,ab,kw OR 'flosef':ti,ab,kw OR 'fluaton':ti,ab,kw OR 'flucon':ti,ab,kw OR 'fluforte liquifilm':ti,ab,kw OR 'flulon':ti,ab,kw OR 'flumelon':ti,ab,kw OR 'flumetholon*':ti,ab,kw OR 'flumex*':ti,ab,kw OR 'fluometholon*':ti,ab,kw OR 'fluoph':ti,ab,kw OR 'fluor-op':ti,ab,kw OR 'fluorlon':ti,ab,kw OR 'fluormetholon*':ti,ab,kw OR 'fluoromethalone':ti,ab,kw OR 'fluoropos':ti,ab,kw OR 'fml damla':ti,ab,kw OR 'fml forte':ti,ab,kw OR 'fml liquifilm':ti,ab,kw OR 'fuluson':ti,ab,kw OR 'loticort':ti,ab,kw OR 'methasite':ti,ab,kw OR 'oxylone':ti,ab,kw OR 'fluorometholone acetate'/exp OR 'aflarex':ti,ab,kw OR 'flarex':ti,ab,kw OR 'flumetol nf':ti,ab,kw OR 'flumetol ofteno':ti,ab,kw OR 'flurolon':ti,ab,kw OR 'fumelon':ti,ab,kw OR 'humetoron':ti,ab,kw OR 'oxylone acetate':ti,ab,kw	2465
#5	'prednisolone'/exp OR prednisolon*:ti,ab,kw OR 'prednisolone pivalate'/exp OR 'mecortolon':ti,ab,kw OR 'ultracortenol':ti,ab,kw OR 'prednisolone acetate'/exp OR 'deppredalone':ti,ab,kw OR 'econopred':ti,ab,kw OR 'omnipred':ti,ab,kw OR 'optilon':ti,ab,kw OR 'predforte':ti,ab,kw OR 'predmet':ti,ab,kw OR 'prednigalen':ti,ab,kw OR 'savacort':ti,ab,kw OR 'ultracortensol':ti,ab,kw OR 'ultracortinol':ti,ab,kw	161424
#4	'dexamethasone'/exp OR 'adrecort':ti,ab,kw OR 'adrenocot':ti,ab,kw OR 'aflucoson*':ti,ab,kw OR 'alfalyl':ti,ab,kw OR 'anaflogistico':ti,ab,kw OR 'aphtasolon':ti,ab,kw OR 'arcodexan':ti,ab,kw OR 'arcodexane':ti,ab,kw OR 'artrosone':ti,ab,kw OR 'auxiron':ti,ab,kw OR 'azium':ti,ab,kw OR 'baycadron':ti,ab,kw OR 'bidexol':ti,ab,kw OR 'calonat':ti,ab,kw OR 'cebedex':ti,ab,kw OR 'cetadexon':ti,ab,kw OR 'colofoam':ti,ab,kw OR 'corson*':ti,ab,kw OR 'cortastat':ti,ab,kw OR 'cortidex*':ti,ab,kw OR 'cortidron*':ti,ab,kw OR 'cortisumman':ti,ab,kw OR 'dalalone':ti,ab,kw OR 'danasone':ti,ab,kw OR 'decacortin':ti,ab,kw OR 'decadeltosona':ti,ab,kw OR 'decadeltosone':ti,ab,kw OR 'decaderm':ti,ab,kw OR 'decadion':ti,ab,kw OR 'decadran':ti,ab,kw OR 'decadron':ti,ab,kw OR 'decadronal':ti,ab,kw OR 'decadrone':ti,ab,kw OR 'decaesadril':ti,ab,kw OR 'decagel':ti,ab,kw OR 'decaject':ti,ab,kw OR 'decalix':ti,ab,kw OR 'decamethasone':ti,ab,kw OR 'decasone':ti,ab,kw OR 'decaspray':ti,ab,kw OR 'decasterolone':ti,ab,kw OR 'decdan':ti,ab,kw OR 'decilone':ti,ab,kw OR 'decofluor':ti,ab,kw OR 'dectancyl':ti,ab,kw OR 'dekacort':ti,ab,kw OR 'delladec':ti,ab,kw OR 'deltafluoren':ti,ab,kw OR 'deltafluorene':ti,ab,kw OR 'dergramin':ti,ab,kw OR 'deronil':ti,ab,kw OR 'desacort*':ti,ab,kw OR 'desadrene':ti,ab,kw OR 'desalark':ti,ab,kw OR 'desameton':ti,ab,kw OR 'desametone':ti,ab,kw OR 'desigdron':ti,ab,kw OR 'dexa-p*':ti,ab,kw OR 'dexachel':ti,ab,kw OR 'dexacort*':ti,ab,kw OR 'dexadabroson':ti,ab,kw OR 'dexadecadrol':ti,ab,kw OR	196388

	'dexadrol':ti,ab,kw OR 'dexagel':ti,ab,kw OR 'dexagen':ti,ab,kw OR 'dexahelvacort':ti,ab,kw OR 'dexakorti':ti,ab,kw OR 'dexalien':ti,ab,kw OR 'dexalocal':ti,ab,kw OR 'dexame':ti,ab,kw OR 'dexamecortin':ti,ab,kw OR 'dexameson*':ti,ab,kw OR 'dexametason*':ti,ab,kw OR 'dexameth*':ti,ab,kw OR 'dexamonozon':ti,ab,kw OR 'dexan':ti,ab,kw OR 'dexane':ti,ab,kw OR 'dexano':ti,ab,kw OR 'dexapot':ti,ab,kw OR 'dexascheroson':ti,ab,kw OR 'dexascherozon':ti,ab,kw OR 'dexascherozone':ti,ab,kw OR 'dexason':ti,ab,kw OR 'dexasone':ti,ab,kw OR 'dexinoral':ti,ab,kw OR 'dexionil':ti,ab,kw OR 'dexmethsone':ti,ab,kw OR 'dexona':ti,ab,kw OR 'dexone':ti,ab,kw OR 'dexpak taperpak':ti,ab,kw OR 'dextelan':ti,ab,kw OR 'dextenza':ti,ab,kw OR 'dextrasone':ti,ab,kw OR 'dexycu':ti,ab,kw OR 'dezone':ti,ab,kw OR 'dibasona':ti,ab,kw OR 'doxamethasone':ti,ab,kw OR 'esacortene':ti,ab,kw OR 'exadion*':ti,ab,kw OR 'firmalone':ti,ab,kw OR 'fluormethylprednisolon':ti,ab,kw OR 'fluormethylprednisolone':ti,ab,kw OR 'fluormone':ti,ab,kw OR 'fluorocort':ti,ab,kw OR 'fluorodelta':ti,ab,kw OR 'fluoromethylprednisolone':ti,ab,kw OR 'fortecortin':ti,ab,kw OR 'gammacorten':ti,ab,kw OR 'gammacortene':ti,ab,kw OR 'grosodexon':ti,ab,kw OR 'grosodexone':ti,ab,kw OR 'hemady':ti,ab,kw OR 'hexadecadiol':ti,ab,kw OR 'hexadecadrol':ti,ab,kw OR 'hexadiol':ti,ab,kw OR 'hexadrol':ti,ab,kw OR 'isnacort':ti,ab,kw OR 'isopto dex':ti,ab,kw OR 'isopto maxidex':ti,ab,kw OR 'isoptodex':ti,ab,kw OR 'isoptomaxidex':ti,ab,kw OR 'loverine':ti,ab,kw OR 'luxazone':ti,ab,kw OR 'marvidione':ti,ab,kw OR 'maxidex':ti,ab,kw OR 'mediamethasone':ti,ab,kw OR 'megacortin':ti,ab,kw OR 'mephameson':ti,ab,kw OR 'mephamesone':ti,ab,kw OR 'metasolon':ti,ab,kw OR 'metasolone':ti,ab,kw OR 'methazonion*':ti,ab,kw OR 'mexasone':ti,ab,kw OR 'millicorten':ti,ab,kw OR 'millicortenol':ti,ab,kw OR 'mymethasone':ti,ab,kw OR 'neoforderx':ti,ab,kw OR 'neofordex':ti,ab,kw OR 'nisomethasona':ti,ab,kw OR 'novocort':ti,ab,kw OR 'opticorten':ti,ab,kw OR 'opticortinol':ti,ab,kw OR 'oradexan':ti,ab,kw OR 'oradexon':ti,ab,kw OR 'oradexone':ti,ab,kw OR 'orgadrone':ti,ab,kw OR 'ozurdex':ti,ab,kw OR 'pidexon':ti,ab,kw OR 'policort':ti,ab,kw OR 'posurdex':ti,ab,kw OR 'prodexona':ti,ab,kw OR 'prodexone':ti,ab,kw OR 'sanamethasone':ti,ab,kw OR 'santenson':ti,ab,kw OR 'santeson':ti,ab,kw OR 'sawasone':ti,ab,kw OR 'solurex':ti,ab,kw OR 'spoloven':ti,ab,kw OR 'sterasone':ti,ab,kw OR 'thilodexine':ti,ab,kw OR 'triamcimetil':ti,ab,kw OR 'vexamet':ti,ab,kw OR 'visumetazone':ti,ab,kw OR 'visumethazone':ti,ab,kw	
#3	'antiinflammatory agent'/exp OR 'ocular antiinflammatory agent'/exp OR antiinflammat*:ti,ab,kw OR 'anti inflammat*':ti,ab,kw OR 'anti infective*':ti,ab,kw OR antiinfective*:ti,ab,kw OR 'corticosteroid therapy'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'steroid'/exp OR corticosteroid*:ti,ab,kw OR glucocorticoid*:ti,ab,kw OR 'adrenal cortex hormone*':ti,ab,kw OR corticoid*:ti,ab,kw OR steroid*:ti,ab,kw OR 'cyclosteroids':ti,ab,kw OR corticotherap*:ti,ab,kw	3687918
#2	'cornea stroma'/exp OR 'cornea stroma cell'/exp OR stroma*:ti,ab,kw OR 'cornea proper substance*':ti,ab,kw OR 'substantia propria cornea*':ti,ab,kw	194622
#1	'herpes simplex keratitis'/exp OR 'virus keratitis'/exp OR ('keratitis'/exp AND ('herpes virus infection'/exp OR 'herpes zoster'/exp OR 'varicella zoster virus'/exp OR 'herpes simplex virus'/exp OR herpes*:ti,ab,kw OR herpetic:ti,ab,kw OR alphaherpes*:ti,ab,kw OR simplex:ti,ab,kw OR varicella:ti,ab,kw OR zoster:ti,ab,kw OR hsv*:ti,ab,kw OR vzv*:ti,ab,kw)) OR (((keratitis OR cornea* OR ocular OR ophthalm*) NEAR/5 (herpes* OR herpetic OR alphaherp* OR simplex OR varicella OR zoster OR hsv* OR vzv*)):ti,ab,kw)	10182

Ovid/Medline

#	Searches	Results
27	18 not (24 or 25 or 26) = overig	347
26	(18 and 23) not (24 or 25) = observationeel	125
25	(18 and 19) not 24 = RCT	38
24	18 and 20 = SR	6
23	21 or 22	70

		7 3 0 1 7
22	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5 3 2 0 8 7 1
21	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4 3 2 3 4 3 6
20	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	6 3 5 3 4 1
19	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.	1 5 7 0 4 3 7
18	1 and 2 and 17	5 1 6
17	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	2 1 0 3 5 4 1
16	('penciclovir' or 'denavir' or 'fenistil' or 'fenivir' or 'pencivir' or 'vectatone' or 'vectavir').ti,ab,kf. or exp Famciclovir/ or 'afamcivir'.ti,ab,kf. or 'famciclovir'.ti,ab,kf. or 'famtrex'.ti,ab,kf. or 'famvir'.ti,ab,kf. or 'fenicure'.ti,ab,kf. or 'oravir'.ti,ab,kf. or 'pentavir'.ti,ab,kf.	1 1 7 0
15	exp Valacyclovir/ or 'aciclovir valine ester'.ti,ab,kf. or 'aciclovir valyl ester'.ti,ab,kf. or 'rapivir'.ti,ab,kf. or 'talavir'.ti,ab,kf. or 'vacv'.ti,ab,kf. or 'valaciclovir'.ti,ab,kf. or 'valacyclovir'.ti,ab,kf. or 'valciclovir'.ti,ab,kf. or 'valcyclor'.ti,ab,kf. or 'valcyclovir'.ti,ab,kf. or 'valdacir'.ti,ab,kf. or 'valherpes'.ti,ab,kf. or 'valtrex'.ti,ab,kf. or 'virval'.ti,ab,kf. or 'zelitrex'.ti,ab,kf.	2 7 5 2

14	exp Acyclovir/ or 'acerpes'.ti,ab,kf. or 'acevir'.ti,ab,kf. or 'acevirex'.ti,ab,kf. or 'acg'.ti,ab,kf. or 'acic'.ti,ab,kf. or 'aciclin'.ti,ab,kf. or 'aciclinlabiale'.ti,ab,kf. or 'acicloftal'.ti,ab,kf. or 'aciclor'.ti,ab,kf. or 'aciclosina'.ti,ab,kf. or 'aciclostad'.ti,ab,kf. or 'aciclovir'.ti,ab,kf. or 'acihexal'.ti,ab,kf. or 'acitop'.ti,ab,kf. or 'acivir'.ti,ab,kf. or 'acivision'.ti,ab,kf. or 'aclova'.ti,ab,kf. or 'aclovir'.ti,ab,kf. or 'aclovirax'.ti,ab,kf. or 'activir'.ti,ab,kf. or 'acv'.ti,ab,kf. or 'acyclofoam'.ti,ab,kf. or 'acycloguanosine'.ti,ab,kf. or 'acyclovidar'.ti,ab,kf. or 'acyclovir'.ti,ab,kf. or 'acylene'.ti,ab,kf. or 'acyron'.ti,ab,kf. or 'acyrova'.ti,ab,kf. or 'acyvir'.ti,ab,kf. or 'alovex'.ti,ab,kf. or 'alovexlabiale'.ti,ab,kf. or 'amodivyr'.ti,ab,kf. or 'antix'.ti,ab,kf. or 'apicol'.ti,ab,kf. or 'avaclyr'.ti,ab,kf. or 'avirax'.ti,ab,kf. or 'avix'.ti,ab,kf. or 'avorax'.ti,ab,kf. or 'axoviral'.ti,ab,kf. or 'azovir'.ti,ab,kf. or 'bearax'.ti,ab,kf. or 'cicloferon'.ti,ab,kf. or 'cicloviral'.ti,ab,kf. or 'cicloviran'.ti,ab,kf. or 'clovicin'.ti,ab,kf. or 'clovir'.ti,ab,kf. or 'cloviran'.ti,ab,kf. or 'colsor'.ti,ab,kf. or 'cusiviral'.ti,ab,kf. or 'cyclivex'.ti,ab,kf. or 'cyclomed'.ti,ab,kf. or 'cyclorax'.ti,ab,kf. or 'cyclostad'.ti,ab,kf. or 'cyclovir'.ti,ab,kf. or 'cycloviran'.ti,ab,kf. or 'cyllanvir'.ti,ab,kf. or 'danovir'.ti,ab,kf. or 'deherp'.ti,ab,kf. or 'dravyr'.ti,ab,kf. or 'dumophar'.ti,ab,kf. or 'duvimex'.ti,ab,kf. or 'eduvir'.ti,ab,kf. or 'efriviral'.ti,ab,kf. or 'efrivirallabiale'.ti,ab,kf. or 'entir'.ti,ab,kf. or 'erlvirax'.ti,ab,kf. or 'eurovir'.ti,ab,kf. or 'exavir'.ti,ab,kf. or 'expit'.ti,ab,kf. or 'genvir'.ti,ab,kf. or 'glenlip'.ti,ab,kf. or 'hermix sofex'.ti,ab,kf. or 'herpefug'.ti,ab,kf. or 'herpetad'.ti,ab,kf. or 'herpex'.ti,ab,kf. or 'herpofug'.ti,ab,kf. or 'herpoviric'.ti,ab,kf. or 'hevipoint'.ti,ab,kf. or 'inmerax'.ti,ab,kf. or 'innovirax'.ti,ab,kf. or 'isavir'.ti,ab,kf. or 'juviral'.ti,ab,kf. or 'labiriad'.ti,ab,kf. or 'laciken'.ti,ab,kf. or 'leramex'.ti,ab,kf. or 'lermex'.ti,ab,kf. or 'lesaclor'.ti,ab,kf. or 'libravir'.ti,ab,kf. or 'lipovir'.ti,ab,kf. or 'lisovyr'.ti,ab,kf. or 'lovir'.ti,ab,kf. or 'lovire'.ti,ab,kf. or 'maclov'.ti,ab,kf. or 'marvir'.ti,ab,kf. or 'matrovir'.ti,ab,kf. or 'maynor'.ti,ab,kf. or 'medovir'.ti,ab,kf. or 'norum'.ti,ab,kf. or 'olvit'.ti,ab,kf. or 'oppvir'.ti,ab,kf. or 'opthavir'.ti,ab,kf. or 'poviral'.ti,ab,kf. or 'proviral'.ti,ab,kf. or 'qualiclovir'.ti,ab,kf. or 'quavir'.ti,ab,kf. or 'ranvir'.ti,ab,kf. or 'raxclo'.ti,ab,kf. or 'sitavig'.ti,ab,kf. or 'sitavir'.ti,ab,kf. or 'supraviran'.ti,ab,kf. or 'syntovir'.ti,ab,kf. or 'tuclor'.ti,ab,kf. or 'vacrax'.ti,ab,kf. or 'vacrovir'.ti,ab,kf. or 'vicorax'.ti,ab,kf. or 'viraban'.ti,ab,kf. or 'viralex'.ti,ab,kf. or 'viranti'.ti,ab,kf. or 'viratop'.ti,ab,kf. or 'virax*'.ti,ab,kf. or 'vircella'.ti,ab,kf. or 'virest'.ti,ab,kf. or 'virex'.ti,ab,kf. or 'virless'.ti,ab,kf. or 'viroclear'.ti,ab,kf. or 'virogon'.ti,ab,kf. or 'virolan'.ti,ab,kf. or 'virolex'.ti,ab,kf. or 'viromed'.ti,ab,kf. or 'vironida'.ti,ab,kf. or 'viropump'.ti,ab,kf. or 'viruderm'.ti,ab,kf. or 'virules'.ti,ab,kf. or 'virupos'.ti,ab,kf. or 'viruseen'.ti,ab,kf. or 'vivir'.ti,ab,kf. or 'voraclor'.ti,ab,kf. or 'warviron'.ti,ab,kf. or 'zaclovir'.ti,ab,kf. or 'zetavir'.ti,ab,kf. or 'zeven cream'.ti,ab,kf. or 'zevin'.ti,ab,kf. or 'zoral'.ti,ab,kf. or 'zorax'.ti,ab,kf. or 'zorel'.ti,ab,kf. or 'zoter'.ti,ab,kf. or 'zovir'.ti,ab,kf. or 'zovirax'.ti,ab,kf. or 'zoviraxlabiale'.ti,ab,kf. or 'zoylex'.ti,ab,kf. or 'zumasid'.ti,ab,kf. or 'zyclir'.ti,ab,kf. or 'zyvir'.ti,ab,kf. or aciclobeta.ti,ab,kf. or acifur.ti,ab,kf. or clonorax.ti,ab,kf. or herpotern.ti,ab,kf. or mapox.ti,ab,kf. or maynar.ti,ab,kf. or milavir.ti,ab,kf. or viclovir.ti,ab,kf. or vipral.ti,ab,kf. or virherpes.ti,ab,kf. or virmen.ti,ab,kf. or virzin.ti,ab,kf. or zoliparin.ti,ab,kf.	3 0 2 1 2
13	exp Antiviral Agents/ or 'anti viral*'.ti,ab,kf. or 'antiviral*'.ti,ab,kf. or antivirus.ti,ab,kf. or 'viral inhibitor*'.ti,ab,kf. or 'virostatic agent*'.ti,ab,kf. or 'virucidal agent*'.ti,ab,kf. or 'virucide'.ti,ab,kf. or 'virus repressor*'.ti,ab,kf. or 'virustatic*'.ti,ab,kf.	4 5 4 8 1 2
12	exp Cyclosporine/ or 'capimune'.ti,ab,kf. or 'capsorin'.ti,ab,kf. or 'cequa'.ti,ab,kf. or 'ciclograft'.ti,ab,kf. or 'ciclomulsion'.ti,ab,kf. or 'cicloral'.ti,ab,kf. or 'ciclosporin*'.ti,ab,kf. or 'cipol'.ti,ab,kf. or 'ciqorin'.ti,ab,kf. or 'consupren'.ti,ab,kf. or 'cyclaid'.ti,ab,kf. or 'cyclasol'.ti,ab,kf. or 'cyclokat'.ti,ab,kf. or 'cyclosporin*'.ti,ab,kf. or 'deximune'.ti,ab,kf. or 'equoral'.ti,ab,kf. or 'gengraf'.ti,ab,kf. or 'ikervis'.ti,ab,kf. or 'iminoral'.ti,ab,kf. or 'immunosporin'.ti,ab,kf. or 'implanta'.ti,ab,kf. or 'imunofar'.ti,ab,kf. or 'imusporin'.ti,ab,kf. or 'menelri'.ti,ab,kf. or 'neciclopin'.ti,ab,kf. or 'neoimmun'.ti,ab,kf. or 'neoral'.ti,ab,kf. or 'opsisporin'.ti,ab,kf. or 'optimmune'.ti,ab,kf. or 'padciclo'.ti,ab,kf. or 'papilock'.ti,ab,kf. or 'pulminiq'.ti,ab,kf. or 'restasis'.ti,ab,kf. or 'restaysis'.ti,ab,kf. or 'sanciclo'.ti,ab,kf. or 'sandimmun*'.ti,ab,kf. or 'sandimun*'.ti,ab,kf. or 'sangcya'.ti,ab,kf. or 'seciera'.ti,ab,kf. or 'sporilen'.ti,ab,kf. or 'vanquoral'.ti,ab,kf. or 'vekacia'.ti,ab,kf. or 'verkazia'.ti,ab,kf.	5 9 6 4 6
11	exp Hydrocortisone/ or 'acticort'.ti,ab,kf. or 'aeroseb hc'.ti,ab,kf. or 'alfacort'.ti,ab,kf. or 'algicortis'.ti,ab,kf. or 'alkindi'.ti,ab,kf. or 'alphaderm'.ti,ab,kf. or 'biacort'.ti,ab,kf. or 'cetacort'.ti,ab,kf. or 'chronocort'.ti,ab,kf. or 'cobadex'.ti,ab,kf. or 'colocort'.ti,ab,kf. or 'coripen'.ti,ab,kf. or 'cortef'.ti,ab,kf. or 'cortenema'.ti,ab,kf. or 'cortibel'.ti,ab,kf. or 'corticorenol'.ti,ab,kf. or 'cortifan'.ti,ab,kf. or 'cortiphate'.ti,ab,kf. or 'cortisol'.ti,ab,kf. or 'cortisole'.ti,ab,kf. or 'cortispray'.ti,ab,kf. or 'cortoderm'.ti,ab,kf. or 'cortril'.ti,ab,kf. or 'cotacort'.ti,ab,kf. or 'covocort'.ti,ab,kf. or 'cutaderm'.ti,ab,kf. or 'dermaid'.ti,ab,kf. or 'dermocare'.ti,ab,kf. or 'dermocortal'.ti,ab,kf. or 'dermolate'.ti,ab,kf. or 'dioderm'.ti,ab,kf. or 'eczacort'.ti,ab,kf. or 'efcortelan'.ti,ab,kf. or 'efmody'.ti,ab,kf. or 'egocort'.ti,ab,kf. or 'eksalb'.ti,ab,kf. or 'eldecort'.ti,ab,kf. or 'epicort'.ti,ab,kf. or 'ficortril'.ti,ab,kf. or 'filocot'.ti,ab,kf. or 'flexicort'.ti,ab,kf. or 'glycort'.ti,ab,kf. or 'gynecort'.ti,ab,kf. or 'h-cort'.ti,ab,kf. or 'hebcort'.ti,ab,kf. or 'hidrotisona'.ti,ab,kf. or 'hisone'.ti,ab,kf. or 'hycor'.ti,ab,kf. or 'hycort'.ti,ab,kf. or 'hydracort'.ti,ab,kf. or 'hydrasson'.ti,ab,kf. or 'hydrocort'.ti,ab,kf. or 'hydrocorticosteroid'.ti,ab,kf. or 'hydrocortisate'.ti,ab,kf. or 'hydrocortison'.ti,ab,kf. or 'hydrocortisone'.ti,ab,kf. or 'hydrocortisonum'.ti,ab,kf. or 'hydrocortisyl'.ti,ab,kf. or 'hydrocortone'.ti,ab,kf. or 'hydrogalen'.ti,ab,kf. or 'hydrokort'.ti,ab,kf. or 'hydrokortison'.ti,ab,kf. or 'hydrotopic'.ti,ab,kf. or 'hydventia'.ti,ab,kf. or 'hysone'.ti,ab,kf. or 'hytisone'.ti,ab,kf. or 'hytone'.ti,ab,kf. or 'incortin h'.ti,ab,kf. or 'infacort'.ti,ab,kf. or 'kyypakkaus'.ti,ab,kf. or 'lacticare hc'.ti,ab,kf. or 'lenirit'.ti,ab,kf. or 'medrocil'.ti,ab,kf. or 'mildison'.ti,ab,kf. or 'munitren'.ti,ab,kf. or 'novohydrocort'.ti,ab,kf. or	1 0 8 2 4 8

	'nutracort'.ti,ab,kf. or 'optef'.ti,ab,kf. or 'otosone f'.ti,ab,kf. or 'penecort'.ti,ab,kf. or 'plenadren'.ti,ab,kf. or 'prepcort'.ti,ab,kf. or 'proctocort'.ti,ab,kf. or 'proctosert hc'.ti,ab,kf. or 'proctosone'.ti,ab,kf. or 'procutan'.ti,ab,kf. or 'rectocort'.ti,ab,kf. or 'rederm'.ti,ab,kf. or 'sanatison'.ti,ab,kf. or 'schericur'.ti,ab,kf. or 'scherosone f'.ti,ab,kf. or 'synacort'.ti,ab,kf. or 'texacort'.ti,ab,kf. or 'unicort'.ti,ab,kf. or 'vasocort'.ti,ab,kf.	
10	('baxol' or 'rimexel' or 'rimexolon*' or 'trimexolon*' or 'vexol' or 'vexolon').ti,ab,kf.	44
9	Loteprednol Etabonate/ or 'loteprednol'.ti,ab,kf. or 'alrex'.ti,ab,kf. or 'eysuvis'.ti,ab,kf. or 'inveltys'.ti,ab,kf. or 'lotemax'.ti,ab,kf. or 'loterex'.ti,ab,kf. or 'loterox'.ti,ab,kf. or 'lotesoft'.ti,ab,kf. or 'zylet'.ti,ab,kf.	2755
8	exp Methylprednisolone/ or exp Methylprednisolone Hemisuccinate/ or 'cryosolona'.ti,ab,kf. or 'mepsolone'.ti,ab,kf. or 'methylprednisolon*'.ti,ab,kf. or 'solu moderin'.ti,ab,kf. or 'solumedrol'.ti,ab,kf. or 'solumedrone'.ti,ab,kf. or 'solumoderin'.ti,ab,kf. or 'urbason'.ti,ab,kf. or medrol.ti,ab,kf. or metipred.ti,ab,kf. or 'depmedalone'.ti,ab,kf. or 'depopred'.ti,ab,kf. or 'esametone'.ti,ab,kf. or 'firmacort'.ti,ab,kf. or 'medixon'.ti,ab,kf. or 'mednin'.ti,ab,kf. or 'medrate'.ti,ab,kf. or 'medrol'.ti,ab,kf. or 'medrone'.ti,ab,kf. or 'meprednisolone'.ti,ab,kf. or 'meprelon'.ti,ab,kf. or 'mesopren'.ti,ab,kf. or 'methyl prednisolon*'.ti,ab,kf. or 'methylcotol'.ti,ab,kf. or 'methylcotolone'.ti,ab,kf. or 'methylsterolone'.ti,ab,kf. or 'metidrol'.ti,ab,kf. or 'metrisone'.ti,ab,kf. or 'metycortin'.ti,ab,kf. or 'metypred'.ti,ab,kf. or 'metypresol'.ti,ab,kf. or 'neomedrone'.ti,ab,kf. or 'prednol'.ti,ab,kf. or 'solomet'.ti,ab,kf. or 'solu decortin'.ti,ab,kf.	3046767
7	exp Betamethasone/ or exp Betamethasone Valerate/ or 'bentelan'.ti,ab,kf. or 'beta corlan'.ti,ab,kf. or 'beta methason*'.ti,ab,kf. or 'betam-ophtal*'.ti,ab,kf. or 'betamethason*'.ti,ab,kf. or 'betnesol'.ti,ab,kf. or 'diprospan'.ti,ab,kf. or 'durabetason'.ti,ab,kf. or 'etnesol'.ti,ab,kf. or 'inflacor'.ti,ab,kf. or 'rinderon'.ti,ab,kf. or 'solucelestan'.ti,ab,kf. or 'adbeon'.ti,ab,kf. or 'becasone'.ti,ab,kf. or 'beprogel'.ti,ab,kf. or 'betacortril'.ti,ab,kf. or 'betadexamethasone'.ti,ab,kf. or 'betametason*'.ti,ab,kf. or 'betamethasolon*'.ti,ab,kf. or 'betamethazon*'.ti,ab,kf. or 'betnasol'.ti,ab,kf. or 'betnelan'.ti,ab,kf. or 'betsolan'.ti,ab,kf. or 'betsolon'.ti,ab,kf. or 'betsopart'.ti,ab,kf. or 'celestan'.ti,ab,kf. or 'celestene'.ti,ab,kf. or 'celeston'.ti,ab,kf. or 'celestona'.ti,ab,kf. or 'celestone'.ti,ab,kf. or 'cidoten'.ti,ab,kf. or 'dermobet'.ti,ab,kf. or 'diprolen'.ti,ab,kf. or 'flubenisolone'.ti,ab,kf. or 'methasone'.ti,ab,kf. or 'ophtamesone'.ti,ab,kf. or 'walacort'.ti,ab,kf.	9755
6	exp Fluorometholone/ or 'cortilet'.ti,ab,kf. or 'delmeson*'.ti,ab,kf. or 'efflumidex'.ti,ab,kf. or 'eflone'.ti,ab,kf. or 'flosef'.ti,ab,kf. or 'fluaton'.ti,ab,kf. or 'flucon'.ti,ab,kf. or 'flulon'.ti,ab,kf. or 'flumelon'.ti,ab,kf. or 'flumetholon*'.ti,ab,kf. or 'flumex*'.ti,ab,kf. or 'fluometholon*'.ti,ab,kf. or 'fluoph'.ti,ab,kf. or 'fluor op*'.ti,ab,kf. or 'fluorlon'.ti,ab,kf. or 'fluormetholon*'.ti,ab,kf. or 'fluoromethalone'.ti,ab,kf. or 'fluoropos'.ti,ab,kf. or 'fuluson'.ti,ab,kf. or 'loticort'.ti,ab,kf. or 'methasite'.ti,ab,kf. or 'oxylone'.ti,ab,kf. or exp Fluorometholone/ or 'aflarex'.ti,ab,kf. or 'flarex'.ti,ab,kf. or 'flurolon'.ti,ab,kf. or 'fumelon'.ti,ab,kf. or 'humetoron'.ti,ab,kf.	368
5	exp Prednisolone/ or prednisolon*.ti,ab,kf. or 'mecortolon'.ti,ab,kf. or 'ultracortenol'.ti,ab,kf. or 'deppredalone'.ti,ab,kf. or 'econopred'.ti,ab,kf. or 'omnipred'.ti,ab,kf. or 'optilon'.ti,ab,kf. or 'predforte'.ti,ab,kf. or 'predmet'.ti,ab,kf. or 'prednigalen'.ti,ab,kf. or 'savacort'.ti,ab,kf. or 'ultracortensol'.ti,ab,kf. or 'ultracortinol'.ti,ab,kf.	68235
4	exp Dexamethasone/ or 'adrecort'.ti,ab,kf. or 'adrenocot'.ti,ab,kf. or 'aflucoson*'.ti,ab,kf. or 'alfalyl'.ti,ab,kf. or 'anaflogistico'.ti,ab,kf. or 'aphtasolon'.ti,ab,kf. or 'arcodexan'.ti,ab,kf. or 'arcodexane'.ti,ab,kf. or 'artrosone'.ti,ab,kf. or 'auxiron'.ti,ab,kf. or 'azium'.ti,ab,kf. or 'baycadron'.ti,ab,kf. or 'bidexol'.ti,ab,kf. or 'calonat'.ti,ab,kf. or 'cebedex'.ti,ab,kf. or 'cetadexon'.ti,ab,kf. or 'colofoam'.ti,ab,kf. or 'corson*'.ti,ab,kf. or 'cortastat'.ti,ab,kf. or 'cortidex*'.ti,ab,kf. or 'cortidron*'.ti,ab,kf. or 'cortisumman'.ti,ab,kf. or 'dalalone'.ti,ab,kf. or 'danasone'.ti,ab,kf. or 'decacortin'.ti,ab,kf. or 'decadeltosona'.ti,ab,kf. or 'decadeltosone'.ti,ab,kf. or 'decaderm'.ti,ab,kf. or 'decadion'.ti,ab,kf. or 'decadran'.ti,ab,kf. or 'decadron'.ti,ab,kf. or 'decadronal'.ti,ab,kf. or 'decadrone'.ti,ab,kf. or 'decaesadril'.ti,ab,kf. or 'decagel'.ti,ab,kf. or 'decaject'.ti,ab,kf. or 'decalix'.ti,ab,kf. or 'decamethasone'.ti,ab,kf. or 'decasone'.ti,ab,kf. or 'decaspray'.ti,ab,kf. or 'decasterolone'.ti,ab,kf. or 'decdan'.ti,ab,kf. or 'decilone'.ti,ab,kf. or 'decofluor'.ti,ab,kf. or 'dectancyl'.ti,ab,kf. or 'dekacort'.ti,ab,kf. or 'delladec'.ti,ab,kf. or 'deltafluoren'.ti,ab,kf. or 'deltafluorene'.ti,ab,kf. or 'dergramin'.ti,ab,kf. or 'deronil'.ti,ab,kf. or 'desacort*'.ti,ab,kf. or 'desadrene'.ti,ab,kf. or 'desalark'.ti,ab,kf. or 'desameton'.ti,ab,kf. or 'desametone'.ti,ab,kf. or 'desigdron'.ti,ab,kf. or 'dexa-p*'.ti,ab,kf. or 'dexachel'.ti,ab,kf. or 'dexacort*'.ti,ab,kf. or 'dexadabroson'.ti,ab,kf. or 'dexadecadrol'.ti,ab,kf. or 'dexadrol'.ti,ab,kf. or 'dexagel'.ti,ab,kf. or 'dexagen'.ti,ab,kf. or 'dexahelvacort'.ti,ab,kf. or 'dexakorti'.ti,ab,kf. or 'dexalien'.ti,ab,kf. or 'dexalocal'.ti,ab,kf. or 'dexame'.ti,ab,kf. or 'dexamecortin'.ti,ab,kf. or 'dexameson*'.ti,ab,kf. or 'dexametason*'.ti,ab,kf. or 'dexameth*'.ti,ab,kf. or 'dexamonozon'.ti,ab,kf. or 'dexan'.ti,ab,kf. or 'dexane'.ti,ab,kf. or 'dexano'.ti,ab,kf. or 'dexapot'.ti,ab,kf. or 'dexascheroson'.ti,ab,kf. or 'dexascherozon'.ti,ab,kf. or 'dexascherozone'.ti,ab,kf. or 'dexason'.ti,ab,kf. or 'dexasone'.ti,ab,kf. or 'dexinoral'.ti,ab,kf. or 'dexionil'.ti,ab,kf. or 'dexmethsone'.ti,ab,kf. or 'dexona'.ti,ab,kf. or 'dexone'.ti,ab,kf. or 'dexpak'.ti,ab,kf. or 'dextelan'.ti,ab,kf. or 'dextenza'.ti,ab,kf. or 'dextrasone'.ti,ab,kf. or 'dexycu'.ti,ab,kf. or 'dezone'.ti,ab,kf. or 'dibasona'.ti,ab,kf. or 'doxamethasone'.ti,ab,kf. or 'esacortene'.ti,ab,kf. or 'exadion*'.ti,ab,kf. or 'firmalone'.ti,ab,kf. or 'fluormethylprednisolon'.ti,ab,kf. or 'fluormethylprednisolone'.ti,ab,kf. or 'fluormone'.ti,ab,kf. or 'fluorocort'.ti,ab,kf. or 'fluorodelta'.ti,ab,kf. or 'fluoromethylprednisolone'.ti,ab,kf. or 'fortecortin'.ti,ab,kf. or 'gammacorten'.ti,ab,kf. or 'gammacortene'.ti,ab,kf. or 'grosodexon'.ti,ab,kf. or 'grosodexone'.ti,ab,kf. or 'hemady'.ti,ab,kf. or	7991916

	'hexadecadiol'.ti,ab,kf. or 'hexadecadrol'.ti,ab,kf. or 'hexadiol'.ti,ab,kf. or 'hexadrol'.ti,ab,kf. or 'isnacort'.ti,ab,kf. or 'isopto dex'.ti,ab,kf. or 'isopto maxidex'.ti,ab,kf. or 'isoptodex'.ti,ab,kf. or 'isoptomaxidex'.ti,ab,kf. or 'loverine'.ti,ab,kf. or 'luxazone'.ti,ab,kf. or 'marvidione'.ti,ab,kf. or 'maxidex'.ti,ab,kf. or 'mediamethasone'.ti,ab,kf. or 'megacortin'.ti,ab,kf. or 'mephameson'.ti,ab,kf. or 'mephamesone'.ti,ab,kf. or 'metasolon'.ti,ab,kf. or 'metasolone'.ti,ab,kf. or 'methazonion*'.ti,ab,kf. or 'mexasone'.ti,ab,kf. or 'millicorten'.ti,ab,kf. or 'millicortenol'.ti,ab,kf. or 'mymethasone'.ti,ab,kf. or 'neoforderx'.ti,ab,kf. or 'neofordex'.ti,ab,kf. or 'nisomethasona'.ti,ab,kf. or 'novocort'.ti,ab,kf. or 'opticorten'.ti,ab,kf. or 'opticortinol'.ti,ab,kf. or 'oradexan'.ti,ab,kf. or 'oradexon'.ti,ab,kf. or 'oradexone'.ti,ab,kf. or 'orgadrone'.ti,ab,kf. or 'ozurdex'.ti,ab,kf. or 'pidexon'.ti,ab,kf. or 'policort'.ti,ab,kf. or 'posurdex'.ti,ab,kf. or 'prodexona'.ti,ab,kf. or 'prodexone'.ti,ab,kf. or 'sanamethasone'.ti,ab,kf. or 'santenson'.ti,ab,kf. or 'santeson'.ti,ab,kf. or 'sawasone'.ti,ab,kf. or 'solurex'.ti,ab,kf. or 'spoloven'.ti,ab,kf. or 'sterasone'.ti,ab,kf. or 'thilodexine'.ti,ab,kf. or 'triamcimetil'.ti,ab,kf. or 'vexamet'.ti,ab,kf. or 'visumetazone'.ti,ab,kf. or 'visumethazone'.ti,ab,kf.	
3	exp Anti-Inflammatory Agents/ or antiinflammat*.ti,ab,kf. or 'anti inflammat*'.ti,ab,kf. or 'anti infective*'.ti,ab,kf. or antiinfective*.ti,ab,kf. or exp Adrenal Cortex Hormones/ or exp Glucocorticoids/ or exp Steroids/ or corticosteroid*.ti,ab,kf. or glucocorticoid*.ti,ab,kf. or 'adrenal cortex hormone*'.ti,ab,kf. or corticoid*.ti,ab,kf. or steroid*.ti,ab,kf. or 'cyclosteroids'.ti,ab,kf. or corticotherap*.ti,ab,kf.	1 5 8 6 3 7 5
2	exp Corneal Stroma/ or stroma*.ti,ab,kf. or 'cornea proper substance*'.ti,ab,kf. or 'substantia propria cornea*'.ti,ab,kf.	1 4 3 8 1 3
1	exp Keratitis, Herpetic/ or (exp Keratitis/ and (exp Herpes Simplex/ or exp Herpes Zoster/ or exp Varicella Zoster Virus Infection/ or exp Varicellovirus/ or exp Simplexvirus/ or (herpes* or herpetic or alphaherpes* or simplex or varicella or zoster or HSV* or VZV*).ti,ab,kf.)) or ((keratitis or cornea* or ocular or ophthalm*) adj5 (herpes* or herpetic or alphaherpes* or simplex or varicella or zoster or HSV* or VZV*)).ti,ab,kf.	7 5 0 1

Module 9.3 Keuze anti-inflammatoire (corticosteroïden) therapie bij HSV-1 keratitis

Uitgangsvraag

Hoe zou de anti-inflammatoire behandeling eruit moeten zien bij een (rustige) herpetische immuunstromale HSV-1 keratitis?

Introductie

In de praktijk worden patiënten met immuunstromale herpetische keratitis behandeld met corticosteroïden in combinatie met een antiviraal middel. Uit het HEDS 1-onderzoek (Wilhelmus 1994) bleek dat corticosteroïden een positieve rol spelen bij het herstel van immuun-stromakeratitis. Ze leiden tot sneller herstel van de ontstekingsreactie en minder falen van de therapie. Maar het gebruik van corticosteroïden kan zowel een positieve als een negatieve invloed hebben op het beloop van HSV-1 keratitis, afhankelijk van het tijdstip en de sterkte van de medicatie. In de vroege fase van de virale infectie kunnen corticosteroïden de *clearance* van het virus remmen door de immuunrespons, wat resulteert in een hoge virale belasting in het corneale stroma (Lobo 2019). In een latere fase, meestal na 10-14 dagen, kunnen corticosteroïden helpen de pathologische immuunrespons te remmen en de schade aan het hoornvliesweefsel te beperken. Terwijl enige vertraging bij het starten van corticosteroïden het gezichtsvermogen niet beïnvloedt (Wilhelmus 1994) kan dit wel leiden tot onnodig verlies van endotheelcellen (Hillenaar, 2009); Plotseling stoppen met corticosteroïden kan de schade aan het oog intensiveren, het zogenaamde *rebound*effect. Wereldwijd bestaat er een enorme verdeeldheid in het moment van starten met anabolen, de frequentie, sterkte en duur van de behandeling. Het is onvoldoende duidelijk welk schema (frequentie en duur) en welk type steroïde het meest effectief is voor genezing en de kans op recidieven verkleint.

Search and select.

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effectiveness and safety of different types of steroïds (any type) in patients with herpetic immune stromal keratitis?

P: patients with a (controlled) immune stromal HSV-1/VZV keratitis
I: corticosteroids (such as: 0.1% dexamethasone phosphate, topical corticosteroids, 0.5% prednisolone
phosphate, 0.5% Prednisolone pivalate (=ultracortenol), 1.0% prednisolone acetate, Fluorometholone, 0,1% betamethasone phosphate, Methylprednisolone succinate, Loteprednol, Rimexolone (= Vexol), Hydrocortisone
C: one of the other corticosteroids mentioned under I
O: recurrence rate, side effects of topical steroid medication: treatment failure (progression or no healing), steroid glaucoma, and quality of life

<u>Relevant outcome measures</u>

The guideline development group considered treatment failure as a critical outcome measure for decision making; serious complications, development of resistance, recurrence and quality of life as important outcome measures for decision making.

Treatment failure was defined as worsening of stromal keratitis, no change in stromal inflammation in the first 2 weeks or 3 later consecutive weeks or occurrence of an adverse event. A priori, the working group did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline development group defined a relative risk (RR) for dichotomous outcomes of <0.80 and >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference and a difference of >10% for continuous outcome measures.

Search and select (Methods)

On the 3th of Januari 2023, relevant search terms were used to search for systematic reviews, RCTs and observational studies about anti-inflammatory and anti-viral agents for herpetic stromal keratitis in the databases Embase.com and Ovid/Medline. The search resulted in 424 unique hits. The search was combined with module 9.2 'Keuze antivirale systemische therapie'. The systematic literature search resulted in 424 hits. Studies were selected based on the following criteria: 1) systematic reviews with: a minimum of two databases searched; - detailed search strategy with search date available; in- and exclusion criteria; exclusion table; evidence table for included studies; risk of bias assessment per study; 2) RCTs or observational studies evaluating anti-inflammatory treatment compared to a different anti-inflammatory treatment in patients with a herpetic immune stromal keratitis.

Eleven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all eleven studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies included.

Results

No studies were found comparing the effectiveness of different types of corticosteroids and treatment regimens.

Summary of literature

Description of studies

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Results

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included that reported information regarding the outcomes recurrence rate, side effects of topical steroid medication: treatment failure (progression or no healing), steroid glaucoma, and quality of life on effectiveness of different types of corticosteroids and treatment regimens in patients with a (controlled) immune stromal HSV-1/VZV keratitis.

Level of evidence of the literature

Because of a lack of data, it was not possible to grade the literature for the predefined outcomes on effectiveness of different types of corticosteroids and treatment regimens in patients with a (controlled) immune stromal HSV-1 keratitis.

Conclusions

No GRADE	Due to the absence of studies meeting the selection criteria it was not possible to draw any conclusion with regards to recurrence rate, systemic side effects, serious complications, steroid glaucoma, treatment failure (progression or no healing) and quality of life on effectiveness of different types of corticosteroids and treatment regimens in patients with a (controlled) immune stromal HSV-1 keratitis.

	Source: -

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Patiënten met een herpetische immuunstromale keratitis worden in de praktijk met corticosteroïden in combinatie met een antiviraal middel behandeld. Wereldwijd is er enorme verdeeldheid in moment van starten met corticosteroïden, de frequentie, sterkte en duur van behandelen. Er is literatuuronderzoek verricht naar de effectiviteit van verschillende type corticosteroïden en schema's (duur en frequentie) bij patiënten met een (rustige) immuunstromale keratitis. De vraag was met name welk middel en welk schema het meest effectief zou kunnen zijn. Het risico op een recidief werd als cruciale uitkomstmaat gedefinieerd. Het falen van de behandeling (toename of geen genezing) en bijwerkingen als steroïd glaucoom, en kwaliteit van leven werden als belangrijke uitkomstmaten gedefinieerd. Uit het literatuuronderzoek kwamen geen vergelijkende prospectieve, noch retrospectieve studies naar voren die rapporteerden over de effectiviteit van verschillende anti-inflammatoire middelen of schema's bij patiënten met een (rustige) immuunstromale keratitis. Er kon zodoende geen literatuuranalyse worden uitgevoerd en geen GRADE-conclusies worden opgesteld voor deze vergelijking.

Wereldwijd worden al decennia corticosteroïden gebruikt bij de verschillende vormen van immuunstromale herpes keratitis. Met de publicatie van de HEDS-studie (Wilhelmus, 1994) is in een RCT de werkzaamheid van corticosteroïden bij een immuunstromale herpetische keratitis bevestigd. In deze studie werden patiënten behandeld met prednisolon-fosfaat oogdruppels gedurende 10 weken. Zowel de sterkte als de frequentie werd geleidelijk afgebouwd van 8 x per dag 1% gedurende de eerste 2 weken naar 1x per dag in week 8, 9 en 10 en de concentratie werd vanaf week 6 aangepast werd van 1% naar 0,125%. Gedurende het gebruik van prednisolon-fosfaat was er bij 26 % van de patiënten sprake van falen van de behandeling; na het staken van de corticosteroïden werden in deze studie in 49 % een opvlamming gezien van de ontsteking (Wilhelmus 1994). In de praktijk is veel ervaring opgedaan met deze strategie. Ook andere corticosteroïden zoals dexamethason-fosfaat 0,1% en prednisolon-acetaat 1% blijken over het algemeen een goede respons te geven. Tussen deze middelen is echter een verschil in hoe krachtig het middel werkt en de steroïd-spiegel die in de cornea en intra-oculair wordt opgebouwd en gehandhaafd wordt door de frequentie van toediening. Het gebruik van corticosteroïden kan ook een ongewenst effect hebben op het beloop van de keratitis. Daar waar corticosteroïden de immuunreactie in het oog effectief onderdrukken, kunnen zij, als het virus nog onbehandeld is, leiden tot een ongebreidelde virale replicatie, die in het verdere beloop van de keratitis tot een ernstiger beloop kan leiden.

Een pragmatische benadering is, om corticosteroïden pas te starten als er zekerheid is dat er therapeutische antivirale spiegels zijn bereikt in de cornea en dat de virale replicatie daarmee vrijwel zeker is gestopt. Na 2-3 dagen worden de viruskweken negatief bij aciclovirgevoelige stammen. De keuze voor één van de genoemde corticosteroïden wordt mede ingegeven door beschikbaarheid en vergoeding door de verzekeraars in het land van de voorschrijvende arts.

De volgende middelen zijn in Nederland beschikbaar: prednisolon acetaat 1%, prednisolon fosfaat 0.5%, dexamethason fosfaat 0.1% en fluorometholon 0.1% oogdruppels. Aangezien er geen studies bekend zijn van humane cornea's met intact epitheel worden de overwegingen bepaald op de spiegels die behaald worden in de voorste oogkamer. Prednisolon acetaat 1% (Pred Forte®) heeft in de voorste oogkamer een 3.4 keer sterker relatief glucocorticoïd effect dan dexamethason fosfaat 0.1%; Hierdoor bestaat het risico op

meer virale replicatie in het cornea stroma, met de kans op een slechter ziekte verloop wanneer de corticosteroïden gebruikt worden ten tijde van (soms asymptomatische) actieve replicatie van het herpesvirus (Remeijer, 2009). In de praktijk blijkt dat deze hoge spiegels zelden nodig zijn om een keratitis te behandelen en het afbouwschema daardoor onnodig lang maken.

Prednisolon fosfaat 0,5% druppels worden vooral voorgeschreven bij patiënten die steroïd glaucoom ontwikkelen.
Fluorometholon 0.1% druppels hebben een lagere penetratie in het cornea stroma waarbij in de praktijk blijkt dat hiermee niet altijd het inflammatoire proces onder controle wordt gebracht.
Dexamethasonfosfaat 0.1 % oogdruppels heeft tot een bruikbaar behandelschema geleid (klinische ervaring) Zie *bijlage 9.3.2 Voorbeeld afbouwschema corticosteroïden bij immuunstromale HSV-1 keratitis* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Aangezien er nooit volledige ziekte-inactiviteit is bij een immuunstromale keratitis (Verjans, 1998; Shtein, 2009) kan het zijn dat het niet lukt om te stoppen met de anti-inflammatoire therapie; een onderhoudsdosis kan voorkomen dat er progressieve verlittekening van de cornea optreedt.

De doseringsbreedte van corticosteroïden waarmee een immuunstromale keratitis in de actieve fase behandelbaar is varieert enigszins per medicament;

- Dexamethasonfosfaat 0.1 %: 2-3 dd
- Prednisolon fosfaat 0,5%: 3-4 dd
- Prednisolonacetaat 1% is in de actieve fase van een immuunstromale keratitis zelden nodig 2-3 dd

De uiteindelijke intra-oculaire spiegel van corticosteroïden is afhankelijk van de volgende oogheelkundige en farmacologische factoren:

- Grootte van het epitheeldefect
- Lipofiele profiel van de toegediende stof
- Ernst van de hyperemie
- Dikte van de cornea
- Glucocorticoïde potentie en halfwaardetijd van het medicijn

Zie *bijlage 9.3.1 Intra-oculaire spiegels corticosteroïden* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Afbouwschema:
Over het algemeen geldt dat hoe hoger de dosering en hoe langer deze gebruikt is, hoe langer het afbouwschema van de glucocorticoïden moet zijn om een rebound ontsteking te voorkomen. Bij een rebound kan de keratitis in een ernstiger vorm opvlammen en bij het volledig stoppen van de medicatie bestaat er een grotere kans op recidief infecties. Daarom dienen corticosteroïden stapsgewijs afgebouwd te worden (O'Brien, 1991); de dosering moet met niet meer dan de helft van de sterkte verminderd worden, door de druppelfrequentie te verlagen, of door de sterkte van het medicament naar beneden aan te passen. Als de sterkte verminderd wordt moet de duur van de behandeling met de betreffende dosering verlengd worden. Hoe lager de dosis en frequentie van topicale corticosteroïden, hoe langer het interval tussen de volgende dosisverlagingen moet zijn, conform zoals systemisch corticosteroïden worden afgebouwd, zie *bijlage 9.3.2 Voorbeeld*

afbouwschema corticosteroïden bij immuunstromale HSV-1 keratitis [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Gedurende het gebruik van corticosteroïden wordt geadviseerd profylactisch antivirale therapie te geven ter voorkomen van ongeremde virale replicatie bij een topicaal onderdrukte immuunrespons.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Patiënten kunnen zelf geen oordeel vellen over de indicatie tot welk gebruik van corticosteroïden. Zelfmedicatie kan juist leiden tot een zeer moeilijk te behandelen keratitis en onnodige slechtziendheid. De patiënt voelt namelijk in eerste instantie bij het ophogen van de anti-inflammatoire therapie een vermindering van pijn en irritatie terwijl de virale replicatie ongemerkt voort kan schrijden. Informatievoorziening hierover is dus essentieel om de compliance van zowel de anti-inflammatoire als de antivirale therapie te behouden.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van topicale corticosteroïden zijn laag. De kosten hoeven hierdoor geen rol in de besluitvorming te spelen met welk corticosteroïden te behandelen. Er is weinig verschil in kosten tussen de verschillende corticosteroïden, echter bij het gebruik van prednisolon-di-natriumfosfaat 0,5 % wordt een eigen bijdrage van de patiënt gevraagd van ongeveer 8,90 euro per maand.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Immuunstromale HSV-1 keratitis heeft een prevalentie onder de 1:2000 en behoort daarmee tot de *'rare eye diseases* '. De noodzakelijke topicale corticosteroïden zijn in Nederland allen verkrijgbaar. Er zijn geen problemen bij de implementatie omdat deze medicijnen al jaren worden toegepast. Alleen bij de ontwikkeling van bijwerkingen is een beperking.

Bij ontwikkeling van steroïd glaucoom heeft het gebruik van prednisolon-di-natriumfosfaat op farmacologische gronden (een lagere glucocorticoïde werking en een kortere halfwaarde tijd) voorkeur boven dexamethason fosfaat. De gevraagde eigen bijdrage van de patiënt is een drempel bij deze.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Patiënten met een herpetische immuunstromale keratitis worden in de praktijk behandeld met corticosteroïden. Wereldwijd is er diversiteit in type corticosteroïden en behandelschema's die voorgeschreven worden. Uit het literatuuronderzoek kwamen geen vergelijkende prospectieve studies naar voren die rapporteerden over de effectiviteit van verschillende anti-inflammatoire middelen of schema's bij patiënten met een (rustige) immuunstromale keratitis. In de Nederlandse praktijk is de meeste ervaring opgedaan met dexamethasonfosfaat 0.1% oogdruppels; Het gebruik van corticosteroïden verschilt per type keratitis en wordt altijd gecombineerd met het gebruik van antivirale therapie: een separate aanbeveling alleen over het gebruik van corticosteroïden kan niet gegeven worden zonder daarbij het type keratitis, de fase van de ziekte-activiteit en de antivirale therapie te betrekken.

Zie ook 'bijlage 9.1.1 Tabel therapie HSV-1 keratitis' [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase].

Start bij een herpetische immuunstromale keratitis of endotheliitis in de actieve fase met corticosteroïden om het anti-inflammatoire proces tot rust te brengen.
Start pas wanneer een therapeutische dosering antivirale therapie minimaal 2 dagen effectief de virale replicatie onderdrukt heeft.
Start als eerste keus met dexamethason fosfaat 0.1 % 3 dd.

Bouw corticosteroïden langzaam stapsgewijs af, als de ontstekingsreactie tot rust komt. Streef naar de laagst mogelijke dosis en frequentie, afhankelijk van het huidige en voorgaande beloop bij deze specifieke patiënt. Hoe lager de dosis en frequentie van topicale corticosteroïden, hoe langer het interval tussen de volgende dosisverlagingen.

Orale antivirale middelen in profylactische doses moeten gehandhaafd blijven tijdens de behandeling met corticosteroïden.

Overleg met patiënt of er naar een onderhoudsschema gestreefd zal worden.

Literatuur

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Studies used for evidence to decision framework:

Lobo, A. M., Agelidis, A. M., & Shukla, D. (2019). Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *The ocular surface*, *17*(1), 40–49. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.10.002 O'Brien, W. J., & Taylor, J. L. (1991). The development of corneal edema in herpes simplex virus type 1-infected rabbits following termination of therapy for corneal stromal disease. *Current eye research*, *10 Suppl*, 143–149. https://doi.org/10.3109/02713689109020371

O'Brien WJ, Taylor JL. The development of corneal edema in herpes simplex virus type 1-infected rabbits following termination of therapy for corneal stromal disease. Curr Eye Res. 1991;10 Suppl:143-9. doi: 10.3109/02713689109020371. PMID: 1650661.

Remeijer L, Duan R, van Dun JM, Wefers Bettink MA, Osterhaus AD, Verjans GM. Prevalence and clinical consequences of herpes simplex virus type 1 DNA in human cornea tissues. J Infect Dis. 2009 Jul 1;200(1):11-9. doi: 10.1086/599329. PMID: 19476433.

Shtein, R. M., & Elner, V. M. (2010). Herpes simplex virus keratitis: histopathology and corneal allograft outcomes. *Expert review of ophthalmology*, *5*(2), 129–134. https://doi.org/10.1586/eop.10.12.

Verjans, G. M., Remeijer, L., van Binnendijk, R. S., Cornelissen, J. G., Völker-Dieben, H. J., Baarsma, S. G., & Osterhaus, A. D. (1998). Identification and characterization of herpes simplex virus-specific CD4+ T cells in corneas of herpetic stromal keratitis patients. *The Journal of infectious diseases*, *177*(2), 484–488. https://doi.org/10.1086/517382.

Wilhelmus, K. R., Gee, L., Hauck, W. W., Kurinij, N., Dawson, C. R., Jones, D. B., Barron, B. A., Kaufman, H. E., Sugar, J., & Hyndiuk, R. A. (1994). Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. Ophthalmology, 101(12), 1883–1896. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(94)31087-6.

Bijlagen

Bijlage 9.1.1 Tabel therapie HSV-1 keratitis
Bijlage 9.3.1 Intra-oculaire spiegels corticosteroïden
Bijlage 9.3.2 Voorbeeld afbouwschema corticosteroïden bij immuunstromale HSV-1 keratitis

Evidence tables

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no evidence tables could be drafted.

5 Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Akbari, M., Soltani Moghadam, R., Elmi, R., Nosrati, A., Taghiabadi, E., & Aghdami, N. (2019). Topical Tacrolimus as an adjunct to Conventional Therapy for Stromal Herpetic Keratitis: a Randomized Clinical Trial. Journal of ophthalmic & vision research, 14(4), 400–411. https://doi.org/10.18502/jovr.v14i4.5437	Wrong drug (Tacrolimus as add-on)
Angra, S. K. (1978) Local ophthalmic use of corticosteroids (a dose-response concept). Journal of Steroid Biochemistry, 9 (9) p. 850.	Abstract
Collum, L. M., Logan, P., & Ravenscroft, T. (1983). Acyclovir (Zovirax) in herpetic disciform keratitis. The British journal of ophthalmology, 67(2), 115–118. https://doi.org/10.1136/bjo.67.2.115	Wrong comparison (placebo)
Guess, S., Stone, D. U., & Chodosh, J. (2007). Evidence-based treatment of herpes simplex virus keratitis: a systematic review. The ocular surface, 5(3), 240–250. https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70614-6	Included studies not meeting the selection criteria of this chapter
Heiligenhaus, A., & Steuhl, K. P. (1999). Treatment of HSV-1 stromal keratitis with topical cyclosporin A: a pilot study. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie, 237(5), 435–438. https://doi.org/10.1007/s004170050257	Non-comparative
Maíchuk, I. F., Kazachenko, M. A., Shchipanova, A. I., Andzhelov, V. O., & Krichevskaia, G. I. (1997). Novyí immunomoduliator likopid (GMDP) v lechenii gerpeticheskikh stromal'nykh keratitov [Therapy of stromal herpetic keratitis with a new immunomodulator likopide]. Vestnik oftalmologii, 113(4), 23–26.	Fulltext not in English
Peyman, A., Nayebzadeh, M., Peyman, M., Afshari, N. A., & Pourazizi, M. (2019). Topical cyclosporine-A versus prednisolone for herpetic stromal keratitis: a randomized controlled trial. Acta ophthalmologica, 97(2), e194–e198. https://doi.org/10.1111/aos.13913	Wrong drug (cyclosporine-A)
Power, W. J., Hillery, M. P., Benedict-Smith, A., & Collum, L. M. (1992). Acyclovir ointment plus topical betamethasone or placebo in first episode disciform keratitis. The British journal of ophthalmology, 76(12), 711–713. https://doi.org/10.1136/bjo.76.12.711	Wrong comparison (placebo)
Vajpayee, R. B., Dhakal, B. P., Gupta, S. K., Sachdev, M. S., Satpathy, G., Honavar, S. G., & Panda, A. (1996). Evaluation of topical 0.03% flurbiprofen drops in the treatment of herpetic stromal keratitis. Australian and New Zealand journal of ophthalmology, 24(2), 131–135. https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1996.tb01567.x	Wrong drug (flurbiprofen)
Wilhelmus, K. R., Gee, L., Hauck, W. W., Kurinij, N., Dawson, C. R., Jones, D. B., Barron, B. A., Kaufman, H. E., Sugar, J., & Hyndiuk, R. A. (1994). Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. Ophthalmology, 101(12), 1883–1896. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(94)31087-6	Wrong comparison (placebo)
Wilhelmus, K. R., Gee, L., Hauck, W. W., Kurinij, N., Dawson, C. R., Jones, D. B., Barron, B. A., Kaufman, H. E., Sugar, J., Hyndiuk, R. A., Laibson, P. R., Stulting, R. D., Asbell, P. A., & Herpetic Eye Disease	Duplicate

Study Group (2020). Herpetic Eye Disease Study: A Controlled Trial of Topical Corticosteroids for Herpes Simplex Stromal Keratitis. Ophthalmology, 127(4S), S5–S18. https://doi.org/10.1016/j.ophta.2020.01.037	

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: NOG Infectieuze keratitis	
Uitgangsvraag/modules: UV9 Hoe zou het (onderhouds)schema eruit moeten zien bij een (rustige) stromale (HSV) keratitis?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 3 januari 2023
Periode: geen restrictie	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies van der Wal	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - herpes keratitis - stromal - anti-inflammatoire en antivirale middelen De sleutelartikelen worden met deze strategie gevonden	

Zoekopbrengst

	EMBASE	**OVID/MEDLINE**	**Ontdubbeld**
SRs	10	6	10
RCT	36	38	45
Observationele studies	347	125	369
Overig	444	347	513
Totaal	393	169	**424**

Zoekstrategie

Embase.com

No.	**Query**	**Results**
#25	#18 NOT (#22 OR #23 OR #24) = overig	444
#24	#18 AND #21 NOT (#22 OR #23) = observationeel	347
#23	#18 AND #20 NOT #22 = RCT	36
#22	#18 AND #19 = SR	10
#21	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR 'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR	15532099

	arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR ((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#20	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR ((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	2001381
#19	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	890244
#18	#1 AND #2 AND #17	837
#17	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	4786436
#16	'penciclovir'/exp OR 'denavir':ti,ab,kw OR 'fenistil':ti,ab,kw OR 'fenivir':ti,ab,kw OR 'penciclovir':ti,ab,kw OR 'pencivir':ti,ab,kw OR 'vectatone':ti,ab,kw OR 'vectavir':ti,ab,kw OR 'famciclovir'/exp OR 'afamcivir':ti,ab,kw OR 'famciclovir':ti,ab,kw OR 'famtrex':ti,ab,kw OR 'famvir':ti,ab,kw OR 'fenicure':ti,ab,kw OR 'oravir':ti,ab,kw OR 'pentavir':ti,ab,kw	5139
#15	'valaciclovir'/exp OR 'aciclovir valine ester':ti,ab,kw OR 'aciclovir valyl ester':ti,ab,kw OR 'rapivir':ti,ab,kw OR 'talavir':ti,ab,kw OR 'vacv':ti,ab,kw OR 'valaciclovir':ti,ab,kw OR 'valacyclovir':ti,ab,kw OR 'valciclovir':ti,ab,kw OR 'valcyclor':ti,ab,kw OR 'valcyclovir':ti,ab,kw OR 'valdacir':ti,ab,kw OR 'valherpes':ti,ab,kw OR 'valtrex':ti,ab,kw OR 'virval':ti,ab,kw OR 'zelitrex':ti,ab,kw	10426
#14	'aciclovir'/exp OR 'acerpes':ti,ab,kw OR 'acevir':ti,ab,kw OR 'acevirex':ti,ab,kw OR 'acg':ti,ab,kw OR 'acic':ti,ab,kw OR 'aciclin':ti,ab,kw OR 'aciclinlabiale':ti,ab,kw OR 'acicloftal':ti,ab,kw OR 'aciclor':ti,ab,kw OR 'aciclosina':ti,ab,kw OR 'aciclostad':ti,ab,kw OR 'aciclovir':ti,ab,kw OR 'acihexal':ti,ab,kw OR 'acitop':ti,ab,kw OR 'acivir':ti,ab,kw OR 'acivision':ti,ab,kw OR 'aclova':ti,ab,kw OR 'aclovir':ti,ab,kw OR 'aclovirax':ti,ab,kw OR 'activir':ti,ab,kw OR 'acv':ti,ab,kw OR 'acyclofoam':ti,ab,kw OR 'acycloguanosine':ti,ab,kw OR 'acyclovidar':ti,ab,kw OR 'acyclovir':ti,ab,kw OR 'acylene':ti,ab,kw OR 'acyron':ti,ab,kw OR 'acyrova':ti,ab,kw OR 'acyvir':ti,ab,kw OR 'alovex':ti,ab,kw OR 'alovexlabiale':ti,ab,kw OR 'amodivyr':ti,ab,kw OR 'antix':ti,ab,kw OR 'apicol':ti,ab,kw OR 'avaclyr':ti,ab,kw OR 'avirax':ti,ab,kw OR 'avix':ti,ab,kw OR 'avorax':ti,ab,kw OR 'axoviral':ti,ab,kw OR 'azovir':ti,ab,kw OR 'bearax':ti,ab,kw OR 'cicloferon':ti,ab,kw OR 'cicloviral':ti,ab,kw OR 'cicloviran':ti,ab,kw OR	60435

	'clovicin':ti,ab,kw OR 'clovir':ti,ab,kw OR 'cloviran':ti,ab,kw OR 'colsor':ti,ab,kw OR 'cusiviral':ti,ab,kw OR 'cyclivex':ti,ab,kw OR 'cyclomed':ti,ab,kw OR 'cyclorax':ti,ab,kw OR 'cyclostad':ti,ab,kw OR 'cyclovir':ti,ab,kw OR 'cycloviran':ti,ab,kw OR 'cyllanvir':ti,ab,kw OR 'danovir':ti,ab,kw OR 'deherp':ti,ab,kw OR 'dravyr':ti,ab,kw OR 'dumophar':ti,ab,kw OR 'duvimex':ti,ab,kw OR 'eduvir':ti,ab,kw OR 'efriviral':ti,ab,kw OR 'efrivirallabiale':ti,ab,kw OR 'entir':ti,ab,kw OR 'erlvirax':ti,ab,kw OR 'eurovir':ti,ab,kw OR 'exavir':ti,ab,kw OR 'expit':ti,ab,kw OR 'genvir':ti,ab,kw OR 'glenlip':ti,ab,kw OR 'hermix sofex':ti,ab,kw OR 'herpefug':ti,ab,kw OR 'herpetad':ti,ab,kw OR 'herpex':ti,ab,kw OR 'herpofug':ti,ab,kw OR 'herpoviric':ti,ab,kw OR 'hevipoint':ti,ab,kw OR 'inmerax':ti,ab,kw OR 'innovirax':ti,ab,kw OR 'isavir':ti,ab,kw OR 'juviral':ti,ab,kw OR 'labiriad':ti,ab,kw OR 'laciken':ti,ab,kw OR 'leramex':ti,ab,kw OR 'lermex':ti,ab,kw OR 'lesaclor':ti,ab,kw OR 'libravir':ti,ab,kw OR 'lipovir':ti,ab,kw OR 'lisovyr':ti,ab,kw OR 'lovir':ti,ab,kw OR 'lovire':ti,ab,kw OR 'maclov':ti,ab,kw OR 'marvir':ti,ab,kw OR 'matrovir':ti,ab,kw OR 'maynor':ti,ab,kw OR 'medovir':ti,ab,kw OR 'norum':ti,ab,kw OR 'olvit':ti,ab,kw OR 'oppvir':ti,ab,kw OR 'opthavir':ti,ab,kw OR 'poviral':ti,ab,kw OR 'proviral':ti,ab,kw OR 'qualiclovir':ti,ab,kw OR 'quavir':ti,ab,kw OR 'ranvir':ti,ab,kw OR 'raxclo':ti,ab,kw OR 'sitavig':ti,ab,kw OR 'sitavir':ti,ab,kw OR 'supraviran':ti,ab,kw OR 'syntovir':ti,ab,kw OR 'tuclor':ti,ab,kw OR 'vacrax':ti,ab,kw OR 'vacrovir':ti,ab,kw OR 'vicorax':ti,ab,kw OR 'viraban':ti,ab,kw OR 'viralex':ti,ab,kw OR 'viranti':ti,ab,kw OR 'viratop':ti,ab,kw OR 'virax*':ti,ab,kw OR 'vircella':ti,ab,kw OR 'virest':ti,ab,kw OR 'virex':ti,ab,kw OR 'virless':ti,ab,kw OR 'viroclear':ti,ab,kw OR 'virogon':ti,ab,kw OR 'virolan':ti,ab,kw OR 'virolex':ti,ab,kw OR 'viromed':ti,ab,kw OR 'vironida':ti,ab,kw OR 'viropump':ti,ab,kw OR 'viruderm':ti,ab,kw OR 'virules':ti,ab,kw OR 'virupos':ti,ab,kw OR 'viruseen':ti,ab,kw OR 'vivir':ti,ab,kw OR 'voraclor':ti,ab,kw OR 'warviron':ti,ab,kw OR 'zaclovir':ti,ab,kw OR 'zetavir':ti,ab,kw OR 'zeven cream':ti,ab,kw OR 'zevin':ti,ab,kw OR 'zoral':ti,ab,kw OR 'zorax':ti,ab,kw OR 'zorel':ti,ab,kw OR 'zoter':ti,ab,kw OR 'zovir':ti,ab,kw OR 'zovirax':ti,ab,kw OR 'zoviraxlabiale':ti,ab,kw OR 'zoylex':ti,ab,kw OR 'zumasid':ti,ab,kw OR 'zyclir':ti,ab,kw OR 'zyvir':ti,ab,kw OR aciclobeta:ti,ab,kw OR acifur:ti,ab,kw OR clonorax:ti,ab,kw OR herpotern:ti,ab,kw OR mapox:ti,ab,kw OR maynar:ti,ab,kw OR milavir:ti,ab,kw OR viclovir:ti,ab,kw OR vipral:ti,ab,kw OR virherpes:ti,ab,kw OR virmen:ti,ab,kw OR virzin:ti,ab,kw OR zoliparin:ti,ab,kw	
#13	'antivirus agent'/exp OR 'anti viral*':ti,ab,kw OR 'antiviral*':ti,ab,kw OR antivirus:ti,ab,kw OR 'viral inhibitor*':ti,ab,kw OR 'virostatic agent*':ti,ab,kw OR 'virucidal agent*':ti,ab,kw OR 'virucide':ti,ab,kw OR 'virus repressor*':ti,ab,kw OR 'virustatic*':ti,ab,kw	1444719
#12	'cyclosporine'/exp OR 'capimune':ti,ab,kw OR 'capsorin':ti,ab,kw OR 'cequa':ti,ab,kw OR 'ciclograft':ti,ab,kw OR 'ciclomulsion':ti,ab,kw OR 'cicloral':ti,ab,kw OR 'ciclosporin*':ti,ab,kw OR 'cipol':ti,ab,kw OR 'ciqorin':ti,ab,kw OR 'consupren':ti,ab,kw OR 'cyclaid':ti,ab,kw OR 'cyclasol':ti,ab,kw OR 'cyclokat':ti,ab,kw OR 'cyclosporin*':ti,ab,kw OR 'deximune':ti,ab,kw OR 'equoral':ti,ab,kw OR 'gengraf':ti,ab,kw OR 'ikervis':ti,ab,kw OR 'iminoral':ti,ab,kw OR 'immunosporin':ti,ab,kw OR 'implanta':ti,ab,kw OR 'imunofar':ti,ab,kw OR 'imusporin':ti,ab,kw OR 'menelri':ti,ab,kw OR 'neciclopin':ti,ab,kw OR 'neoimmun':ti,ab,kw OR 'neoral':ti,ab,kw OR 'opsisporin':ti,ab,kw OR 'optimmune':ti,ab,kw OR 'padciclo':ti,ab,kw OR 'papilock':ti,ab,kw OR 'pulminiq':ti,ab,kw OR 'restasis':ti,ab,kw OR 'restaysis':ti,ab,kw OR 'sanciclo':ti,ab,kw OR 'sandimmun*':ti,ab,kw OR 'sandimun*':ti,ab,kw OR 'sangcya':ti,ab,kw OR 'seciera':ti,ab,kw OR 'sporilen':ti,ab,kw OR 'vanquoral':ti,ab,kw OR 'vekacia':ti,ab,kw OR 'verkazia':ti,ab,kw	174482
#11	'hydrocortisone'/exp OR 'acticort':ti,ab,kw OR 'aeroseb hc':ti,ab,kw OR 'alfacort':ti,ab,kw OR 'algicortis':ti,ab,kw OR 'alkindi':ti,ab,kw OR 'alphaderm':ti,ab,kw OR 'biacort':ti,ab,kw OR 'cetacort':ti,ab,kw OR 'chronocort':ti,ab,kw OR 'cobadex':ti,ab,kw OR 'colocort':ti,ab,kw OR 'coripen':ti,ab,kw OR 'cortef':ti,ab,kw OR 'cortenema':ti,ab,kw OR 'cortibel':ti,ab,kw OR 'corticorenol':ti,ab,kw OR 'cortifan':ti,ab,kw OR 'cortiphate':ti,ab,kw OR 'cortisol':ti,ab,kw OR 'cortisole':ti,ab,kw OR 'cortispray':ti,ab,kw OR 'cortoderm':ti,ab,kw OR 'cortril':ti,ab,kw OR 'cotacort':ti,ab,kw OR 'covocort':ti,ab,kw OR 'cutaderm':ti,ab,kw OR 'dermaid':ti,ab,kw OR 'dermocare':ti,ab,kw OR 'dermocortal':ti,ab,kw OR 'dermolate':ti,ab,kw OR 'dioderm':ti,ab,kw OR 'eczacort':ti,ab,kw OR 'efcortelan':ti,ab,kw OR 'efmody':ti,ab,kw OR 'egocort':ti,ab,kw OR 'eksalb':ti,ab,kw OR 'eldecort':ti,ab,kw OR 'epicort':ti,ab,kw OR 'ficortril':ti,ab,kw OR 'filocot':ti,ab,kw OR 'flexicort':ti,ab,kw OR 'glycort':ti,ab,kw OR 'gynecort':ti,ab,kw OR 'h-cort':ti,ab,kw	175456

	OR 'hebcort':ti,ab,kw OR 'hidrotisona':ti,ab,kw OR 'hisone':ti,ab,kw OR 'hycor':ti,ab,kw OR 'hycort':ti,ab,kw OR 'hydracort':ti,ab,kw OR 'hydrasson':ti,ab,kw OR 'hydrocort':ti,ab,kw OR 'hydrocorticosteroid':ti,ab,kw OR 'hydrocortisate':ti,ab,kw OR 'hydrocortison':ti,ab,kw OR 'hydrocortisone':ti,ab,kw OR 'hydrocortisonum':ti,ab,kw OR 'hydrocortisyl':ti,ab,kw OR 'hydrocortone':ti,ab,kw OR 'hydrogalen':ti,ab,kw OR 'hydrokort':ti,ab,kw OR 'hydrokortison':ti,ab,kw OR 'hydrotopic':ti,ab,kw OR 'hydventia':ti,ab,kw OR 'hysone':ti,ab,kw OR 'hytisone':ti,ab,kw OR 'hytone':ti,ab,kw OR 'incortin h':ti,ab,kw OR 'infacort':ti,ab,kw OR 'kyypakkaus':ti,ab,kw OR 'lacticare hc':ti,ab,kw OR 'lenirit':ti,ab,kw OR 'medrocil':ti,ab,kw OR 'mildison':ti,ab,kw OR 'munitren':ti,ab,kw OR 'novohydrocort':ti,ab,kw OR 'nutracort':ti,ab,kw OR 'optef':ti,ab,kw OR 'otosone f':ti,ab,kw OR 'penecort':ti,ab,kw OR 'plenadren':ti,ab,kw OR 'prepcort':ti,ab,kw OR 'proctocort':ti,ab,kw OR 'proctosert hc':ti,ab,kw OR 'proctosone':ti,ab,kw OR 'procutan':ti,ab,kw OR 'rectocort':ti,ab,kw OR 'rederm':ti,ab,kw OR 'sanatison':ti,ab,kw OR 'schericur':ti,ab,kw OR 'scherosone f':ti,ab,kw OR 'synacort':ti,ab,kw OR 'texacort':ti,ab,kw OR 'unicort':ti,ab,kw OR 'vasocort':ti,ab,kw	
#10	'rimexolone'/exp OR 'baxol':ti,ab,kw OR 'rimexel':ti,ab,kw OR 'rimexolone':ti,ab,kw OR 'trimexolone':ti,ab,kw OR 'vexol':ti,ab,kw OR 'vexolon':ti,ab,kw	351
#9	'loteprednol'/exp OR 'loteprednol':ti,ab,kw OR 'loteprednol etabonate'/exp OR 'alrex':ti,ab,kw OR 'eysuvis':ti,ab,kw OR 'inveltys':ti,ab,kw OR 'lotemax':ti,ab,kw OR 'loterex':ti,ab,kw OR 'loterox':ti,ab,kw OR 'lotesoft':ti,ab,kw OR 'loteprednol etabonate plus tobramycin'/exp OR 'zylet':ti,ab,kw	1149
#8	'methylprednisolone'/exp OR 'methylprednisolone sodium succinate'/exp OR 'cryosolona':ti,ab,kw OR 'medrate solubile':ti,ab,kw OR 'mepsolone':ti,ab,kw OR 'methylprednisolon*':ti,ab,kw OR 'solu medrol':ti,ab,kw OR 'solu medrone':ti,ab,kw OR 'solu moderin':ti,ab,kw OR 'solumedrol':ti,ab,kw OR 'solumedrone':ti,ab,kw OR 'solumoderin':ti,ab,kw OR 'urbason':ti,ab,kw OR medrol:ti,ab,kw OR metipred:ti,ab,kw OR 'depmedalone':ti,ab,kw OR 'depopred':ti,ab,kw OR 'esametone':ti,ab,kw OR 'firmacort':ti,ab,kw OR 'medixon':ti,ab,kw OR 'mednin':ti,ab,kw OR 'medrate':ti,ab,kw OR 'medrol':ti,ab,kw OR 'medrone':ti,ab,kw OR 'meprednisolone':ti,ab,kw OR 'meprelon':ti,ab,kw OR 'mesopren':ti,ab,kw OR 'methyl prednisolone*':ti,ab,kw OR 'methylcotol':ti,ab,kw OR 'methylcotolone':ti,ab,kw OR 'methylsterolone':ti,ab,kw OR 'metidrol':ti,ab,kw OR 'metrisone':ti,ab,kw OR 'metycortin':ti,ab,kw OR 'metypred':ti,ab,kw OR 'metypresol':ti,ab,kw OR 'neomedrone':ti,ab,kw OR 'prednol':ti,ab,kw OR 'solomet':ti,ab,kw OR 'solu decortin':ti,ab,kw	126812
#7	'betamethasone sodium phosphate'/exp OR 'bentelan':ti,ab,kw OR 'beta corlan':ti,ab,kw OR 'beta methasone disodium phosphate':ti,ab,kw OR 'beta methasone phosphate':ti,ab,kw OR 'betam-ophtal*':ti,ab,kw OR 'betamethasone 21 disodium phosphate':ti,ab,kw OR 'betamethasone 21 phosphate':ti,ab,kw OR 'betamethasone di sodium phosphate':ti,ab,kw OR 'betamethasone disodium phosphate':ti,ab,kw OR 'betamethasone phosphate':ti,ab,kw OR 'betamethasone sodium phosphate':ti,ab,kw OR 'betnesol':ti,ab,kw OR 'betnesol inj':ti,ab,kw OR 'betnesol rektal':ti,ab,kw OR 'diprospan':ti,ab,kw OR 'durabetason':ti,ab,kw OR 'etnesol':ti,ab,kw OR 'inflacor':ti,ab,kw OR 'rinderon a':ti,ab,kw OR 'rinderon solution':ti,ab,kw OR 'solucelestan':ti,ab,kw OR 'betamethasone'/exp OR 'adbeon':ti,ab,kw OR 'becasone':ti,ab,kw OR 'beprogel':ti,ab,kw OR 'beta methason':ti,ab,kw OR 'beta methasone':ti,ab,kw OR 'betacortril':ti,ab,kw OR 'betadexamethasone':ti,ab,kw OR 'betametasone':ti,ab,kw OR 'betamethasolone':ti,ab,kw OR 'betamethason':ti,ab,kw OR 'betamethasone':ti,ab,kw OR 'betamethasonium':ti,ab,kw OR 'betamethasonum':ti,ab,kw OR 'betamethazone':ti,ab,kw OR 'betnasol':ti,ab,kw OR 'betnelan':ti,ab,kw OR 'betsolan':ti,ab,kw OR 'betsolon':ti,ab,kw OR 'betsopart':ti,ab,kw OR 'celestan':ti,ab,kw OR 'celestene':ti,ab,kw OR 'celeston':ti,ab,kw OR 'celestona':ti,ab,kw OR 'celestone':ti,ab,kw OR 'cidoten':ti,ab,kw OR 'dermobet':ti,ab,kw OR 'diprolen':ti,ab,kw OR 'flubenisolone':ti,ab,kw OR 'methasone':ti,ab,kw OR 'ophtamesone':ti,ab,kw OR 'rinderon':ti,ab,kw OR 'walacort':ti,ab,kw	23548
#6	'fluorometholone'/exp OR 'cortilet':ti,ab,kw OR 'delmeson*':ti,ab,kw OR 'efflumidex':ti,ab,kw OR 'eflone':ti,ab,kw OR 'flosef':ti,ab,kw OR 'fluaton':ti,ab,kw OR 'flucon':ti,ab,kw OR 'fluforte liquifilm':ti,ab,kw OR 'flulon':ti,ab,kw OR 'flumelon':ti,ab,kw OR 'flumetholon*':ti,ab,kw OR 'flumex*':ti,ab,kw OR 'fluometholon*':ti,ab,kw OR 'fluoph':ti,ab,kw OR 'fluor-op':ti,ab,kw OR 'fluorlon':ti,ab,kw OR 'fluormetholon*':ti,ab,kw OR 'fluoromethalone':ti,ab,kw OR	2465

	'fluoropos':ti,ab,kw OR 'fml damla':ti,ab,kw OR 'fml forte':ti,ab,kw OR 'fml liquifilm':ti,ab,kw OR 'fuluson':ti,ab,kw OR 'loticort':ti,ab,kw OR 'methasite':ti,ab,kw OR 'oxylone':ti,ab,kw OR 'fluorometholone acetate'/exp OR 'aflarex':ti,ab,kw OR 'flarex':ti,ab,kw OR 'flumetol nf':ti,ab,kw OR 'flumetol ofteno':ti,ab,kw OR 'flurolon':ti,ab,kw OR 'fumelon':ti,ab,kw OR 'humetoron':ti,ab,kw OR 'oxylone acetate':ti,ab,kw	
#5	'prednisolone'/exp OR prednisolon*:ti,ab,kw OR 'prednisolone pivalate'/exp OR 'mecortolon':ti,ab,kw OR 'ultracortenol':ti,ab,kw OR 'prednisolone acetate'/exp OR 'deppredalone':ti,ab,kw OR 'econopred':ti,ab,kw OR 'omnipred':ti,ab,kw OR 'optilon':ti,ab,kw OR 'predforte':ti,ab,kw OR 'predmet':ti,ab,kw OR 'prednigalen':ti,ab,kw OR 'savacort':ti,ab,kw OR 'ultracortensol':ti,ab,kw OR 'ultracortinol':ti,ab,kw	161424
#4	'dexamethasone'/exp OR 'adrecort':ti,ab,kw OR 'adrenocot':ti,ab,kw OR 'aflucoson*':ti,ab,kw OR 'alfalyl':ti,ab,kw OR 'anaflogistico':ti,ab,kw OR 'aphtasolon':ti,ab,kw OR 'arcodexan':ti,ab,kw OR 'arcodexane':ti,ab,kw OR 'artrosone':ti,ab,kw OR 'auxiron':ti,ab,kw OR 'azium':ti,ab,kw OR 'baycadron':ti,ab,kw OR 'bidexol':ti,ab,kw OR 'calonat':ti,ab,kw OR 'cebedex':ti,ab,kw OR 'cetadexon':ti,ab,kw OR 'colofoam':ti,ab,kw OR 'corson*':ti,ab,kw OR 'cortastat':ti,ab,kw OR 'cortidex*':ti,ab,kw OR 'cortidron*':ti,ab,kw OR 'cortisumman':ti,ab,kw OR 'dalalone':ti,ab,kw OR 'danasone':ti,ab,kw OR 'decacortin':ti,ab,kw OR 'decadeltosona':ti,ab,kw OR 'decadeltosone':ti,ab,kw OR 'decaderm':ti,ab,kw OR 'decadion':ti,ab,kw OR 'decadran':ti,ab,kw OR 'decadron':ti,ab,kw OR 'decadronal':ti,ab,kw OR 'decadrone':ti,ab,kw OR 'decaesadril':ti,ab,kw OR 'decagel':ti,ab,kw OR 'decaject':ti,ab,kw OR 'decalix':ti,ab,kw OR 'decamethasone':ti,ab,kw OR 'decasone':ti,ab,kw OR 'decaspray':ti,ab,kw OR 'decasterolone':ti,ab,kw OR 'decdan':ti,ab,kw OR 'decilone':ti,ab,kw OR 'decofluor':ti,ab,kw OR 'dectancyl':ti,ab,kw OR 'dekacort':ti,ab,kw OR 'delladec':ti,ab,kw OR 'deltafluoren':ti,ab,kw OR 'deltafluorene':ti,ab,kw OR 'dergramin':ti,ab,kw OR 'deronil':ti,ab,kw OR 'desacort*':ti,ab,kw OR 'desadrene':ti,ab,kw OR 'desalark':ti,ab,kw OR 'desameton':ti,ab,kw OR 'desametone':ti,ab,kw OR 'desigdron':ti,ab,kw OR 'dexa-p*':ti,ab,kw OR 'dexachel':ti,ab,kw OR 'dexacort*':ti,ab,kw OR 'dexadabroson':ti,ab,kw OR 'dexadecadrol':ti,ab,kw OR 'dexadrol':ti,ab,kw OR 'dexagel':ti,ab,kw OR 'dexagen':ti,ab,kw OR 'dexahelvacort':ti,ab,kw OR 'dexakorti':ti,ab,kw OR 'dexalien':ti,ab,kw OR 'dexalocal':ti,ab,kw OR 'dexame':ti,ab,kw OR 'dexamecortin':ti,ab,kw OR 'dexameson*':ti,ab,kw OR 'dexametason*':ti,ab,kw OR 'dexameth*':ti,ab,kw OR 'dexamonozon':ti,ab,kw OR 'dexan':ti,ab,kw OR 'dexane':ti,ab,kw OR 'dexano':ti,ab,kw OR 'dexapot':ti,ab,kw OR 'dexascheroson':ti,ab,kw OR 'dexascherozon':ti,ab,kw OR 'dexascherozone':ti,ab,kw OR 'dexason':ti,ab,kw OR 'dexasone':ti,ab,kw OR 'dexinoral':ti,ab,kw OR 'dexionil':ti,ab,kw OR 'dexmethsone':ti,ab,kw OR 'dexona':ti,ab,kw OR 'dexone':ti,ab,kw OR 'dexpak taperpak':ti,ab,kw OR 'dextelan':ti,ab,kw OR 'dextenza':ti,ab,kw OR 'dextrasone':ti,ab,kw OR 'dexycu':ti,ab,kw OR 'dezone':ti,ab,kw OR 'dibasona':ti,ab,kw OR 'doxamethasone':ti,ab,kw OR 'esacortene':ti,ab,kw OR 'exadion*':ti,ab,kw OR 'firmalone':ti,ab,kw OR 'fluormethylprednisolon':ti,ab,kw OR 'fluormethylprednisolone':ti,ab,kw OR 'fluormone':ti,ab,kw OR 'fluorocort':ti,ab,kw OR 'fluorodelta':ti,ab,kw OR 'fluoromethylprednisolone':ti,ab,kw OR 'fortecortin':ti,ab,kw OR 'gammacorten':ti,ab,kw OR 'gammacortene':ti,ab,kw OR 'grosodexon':ti,ab,kw OR 'grosodexone':ti,ab,kw OR 'hemady':ti,ab,kw OR 'hexadecadiol':ti,ab,kw OR 'hexadecadrol':ti,ab,kw OR 'hexadiol':ti,ab,kw OR 'hexadrol':ti,ab,kw OR 'isnacort':ti,ab,kw OR 'isopto dex':ti,ab,kw OR 'isopto maxidex':ti,ab,kw OR 'isoptodex':ti,ab,kw OR 'isoptomaxidex':ti,ab,kw OR 'loverine':ti,ab,kw OR 'luxazone':ti,ab,kw OR 'marvidione':ti,ab,kw OR 'maxidex':ti,ab,kw OR 'mediamethasone':ti,ab,kw OR 'megacortin':ti,ab,kw OR 'mephameson':ti,ab,kw OR 'mephamesone':ti,ab,kw OR 'metasolon':ti,ab,kw OR 'metasolone':ti,ab,kw OR 'methazonion*':ti,ab,kw OR 'mexasone':ti,ab,kw OR 'millicorten':ti,ab,kw OR 'millicortenol':ti,ab,kw OR 'mymethasone':ti,ab,kw OR 'neoforderx':ti,ab,kw OR 'neofordex':ti,ab,kw OR 'nisomethasona':ti,ab,kw OR 'novocort':ti,ab,kw OR 'opticorten':ti,ab,kw OR 'opticortinol':ti,ab,kw OR 'oradexan':ti,ab,kw OR 'oradexon':ti,ab,kw OR 'oradexone':ti,ab,kw OR 'orgadrone':ti,ab,kw OR 'ozurdex':ti,ab,kw OR 'pidexon':ti,ab,kw OR 'policort':ti,ab,kw OR 'posurdex':ti,ab,kw OR 'prodexona':ti,ab,kw OR 'prodexone':ti,ab,kw OR 'sanamethasone':ti,ab,kw OR 'santenson':ti,ab,kw OR 'santeson':ti,ab,kw OR	196388

	'sawasone':ti,ab,kw OR 'solurex':ti,ab,kw OR 'spoloven':ti,ab,kw OR 'sterasone':ti,ab,kw OR 'thilodexine':ti,ab,kw OR 'triamcimetil':ti,ab,kw OR 'vexamet':ti,ab,kw OR 'visumetazone':ti,ab,kw OR 'visumethazone':ti,ab,kw	
#3	'antiinflammatory agent'/exp OR 'ocular antiinflammatory agent'/exp OR antiinflammat*:ti,ab,kw OR 'anti inflammat*':ti,ab,kw OR 'anti infective*':ti,ab,kw OR antiinfective*:ti,ab,kw OR 'corticosteroid therapy'/exp OR 'corticosteroid'/exp OR 'steroid'/exp OR corticosteroid*:ti,ab,kw OR glucocorticoid*:ti,ab,kw OR 'adrenal cortex hormone*':ti,ab,kw OR corticoid*:ti,ab,kw OR steroid*:ti,ab,kw OR 'cyclosteroids':ti,ab,kw OR corticotherap*:ti,ab,kw	3687918
#2	'cornea stroma'/exp OR 'cornea stroma cell'/exp OR stroma*:ti,ab,kw OR 'cornea proper substance*':ti,ab,kw OR 'substantia propria cornea*':ti,ab,kw	194622
#1	'herpes simplex keratitis'/exp OR 'virus keratitis'/exp OR ('keratitis'/exp AND ('herpes virus infection'/exp OR 'herpes zoster'/exp OR 'varicella zoster virus'/exp OR 'herpes simplex virus'/exp OR herpes*:ti,ab,kw OR herpetic:ti,ab,kw OR alphaherpes*:ti,ab,kw OR simplex:ti,ab,kw OR varicella:ti,ab,kw OR zoster:ti,ab,kw OR hsv*:ti,ab,kw OR vzv*:ti,ab,kw)) OR (((keratitis OR cornea* OR ocular OR ophthalm*) NEAR/5 (herpes* OR herpetic OR alphaherp* OR simplex OR varicella OR zoster OR hsv* OR vzv*)):ti,ab,kw)	10182

Module 9.4 Therapie falen

Deze module bestaat uit 2 delen:

9.4.1: Differentiaal diagnose bij therapiefalen

9.4.2: Behandeling aciclovir-therapieresistente herpes keratitis (foscarnet)

Module 9.4.1 Differentiaal diagnose bij therapiefalen

Uitgangsvraag

Deze module bevat drie deelvragen:

Deelvraag 1: Wanneer spreken we van falen van therapie?

Deelvraag 2: Welke factoren kunnen een rol spelen als er progressie optreedt of sprake is van een zeer langzame genezing?

Deelvraag 3: Wanneer moet er aan resistentie voor aciclovir therapie gedacht worden?

Inleiding

Doorgaans wordt in de behandeling van een HSV-1 of VZV keratitis gestart met aciclovir. In zeldzame gevallen kan aciclovir-therapieresistentie optreden. Het overgrote deel van het falen van therapie wordt echter veroorzaakt door andere redenen dan therapieresistentie van het virus. Primair moet gedefinieerd worden wanneer er sprake is van falen van therapie, vervolgens moeten er een aantal andere factoren uitgesloten worden voordat klinisch aciclovir-resistentie waarschijnlijk wordt.

Aciclovir therapieresistentie kan zowel bij immuungecompromiteerde als niet-immuungecompromiteerde patiënten optreden. Mede door het toenemend gebruik van orale antivirale profylaxe neemt sinds 1994 de frequentie van aciclovir-resistente HSV-1 keratitis geleidelijk toe (Duan, 2008; Duan, 2009; Choong, 2010; Rousseau, 2017). In Nederland zijn ter behandeling van herpetische keratitis geen andere topicale antivirale geneesmiddelen anders dan aciclovir oogzalf geregistreerd.

Zonder adequate behandeling met een effectief antiviraal middel kan deze aandoening leiden tot vertroebeling van het hoornvlies met blijvend verlies van het gezichtsvermogen. Daarnaast kunnen ernstigere complicaties zoals uitbreiding van de infectie naar het inwendige oog of perforatie van het hoornvlies optreden.

Aciclovir-resistente herpetische keratitis kan voorkomen bij iedere patiënt met een herpes keratitis. Het treedt op bij 6% van de immuun competente patiënten met HSV-1 keratitis (Van Velzen, 2013). Er is een significante relatie tussen het gebruik van laag gedoseerde antivirale profylaxe (p=0,001) en de ontwikkeling van aciclovir-resistente herpetische keratitis (Duan, 2008; van Velzen, 2013). Ook zijn er aanwijzingen dat recidieven die ontstaan tijdens het gebruik van aciclovir-profylaxe in 50%- 80% van de gevallen resistent zijn voor aciclovir (Van Velzen, 2013; Rousseau 2017).

Search and select.

The working group did not establish a PICO and no systematic literature analysis was performed. The expertise within the working group was used to answer this clinical question. The recommendations are based solely on considerations drafted by the working group based on expert opinion and, where possible, substantiated by (non-systematic) literature reviews.

Results

Since no systematic literature analysis was performed, there were no studies included in the analysis of the literature. No GRADE conclusions were formulated.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Er zijn voor deze submodule geen overwegingen geschreven.

Aanbevelingen- Deelvraag 1: wanneer spreken we van falen van therapie?

Therapie falen

Denk aan falen van de therapie in de volgende situaties, als er:

1. Geen genezing is of zelfs progressie plaatsvindt ondanks correct gebruik van antivirale behandeling.
2. Meerdere recidieven ontstaan ondanks correct gebruik van antivirale profylaxe (Van Velzen, 2013; Rousseau, 2017)
3. Sprake is van sterk vertraagde genezing van > 42 dagen (6 weken), d.w.z. twee keer zo lang als de verwachte verbetering van een immuunstromale keratitis (Van Velzen, 2013).

Aanbevelingen- Deelvraag 2: Welke factoren kunnen een rol spelen als er progressie optreedt of sprake is van een zeer langzame genezing?

Neem bij falen van therapie de volgende factoren in aanmerking:

1. Therapietrouw
2. Andere verwekker dan HSV-1
   a. VZV
   b. *Acanthamoeba* (Randag 2019)
   c. *Mycobacterium tuberculosis* complex: bij interstitiële keratitis bij personen afkomstig uit gebieden waar tuberculose endemisch voorkomt
   d. cytomegalovirus (CMV): bij endotheliitis (Alfawaz 2011)
3. (Neuro-)trofische component
   a. Toxiciteit van de medicatie
   b. Sensibiliteitsverlies van de cornea
4. Aciclovir-resistentie
   a. Kan met name ontstaan onder chronische antivirale profylaxe (van Velzen, 2013)

Aanbevelingen- Deelvraag 3: Wanneer moet er aan aciclovir-therapieresistentie gedacht worden?

Aciclovir-resistentie wordt klinisch herkenbaar bij een van onderstaande punten:

1. Bij epitheliale keratitis als er geen genezing optreedt binnen drie weken of als er progressie optreedt ondanks correct gebruik van topicale aciclovir oogzalf.
2. Als bij herhaling de HSV-1 PCR positief wordt onder gebruik van correcte antivirale therapie
3. Bij een immuunstromale keratitis:
   a. Als er recidief keratitiden (in alle vormen), optreden onder het correct gebruik van systemische antivirale profylaxe
   b. Of bij een zeer langdurig genezingsproces: langer dan zes weken.

Aciclovir-resistentie wordt herkenbaar in het laboratorium als:

1. Er sprake is van een hogere inhibiting dosis (IC50) voor aciclovir
2. Er een mutatie in het TK-gen is aangetoond, gerelateerd aan aciclovir-resistentie

De werkgroep acht structureel aantonen van een mutatie niet noodzakelijk als klinisch op grond van de van de bovengenoemde kenmerken aan therapieresistentie gedacht wordt.

Literatuur

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Non-systematic literature

Alfawaz A. Cytomegalovirus-related corneal endotheliitis: A review article. Saudi J Ophthalmol. 2013 Jan;27(1):47-9. doi: 10.1016/j.sjopt.2011.10.001. Epub 2011 Oct 10. PMID: 23964187; PMCID: PMC3729553.

Choong K, Walker NJ, Apel AJ, Whitby M. Aciclovir-resistant herpes keratitis. Clin Exp Ophthalmol. 2010 Apr;38(3):309-13. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02209.x. PMID: 20447128.

Duan R, de Vries RD, Osterhaus AD, Remeijer L, Verjans GM. Acyclovir-resistant corneal HSV-1 isolates from patients with herpetic keratitis. J Infect Dis. 2008 Sep 1;198(5):659-63. doi: 10.1086/590668. PMID: 18627246.

Duan R, de Vries RD, van Dun JM, van Loenen FB, Osterhaus AD, Remeijer L, Verjans GM. Acyclovir susceptibility and genetic characteristics of sequential herpes simplex virus type 1 corneal isolates from patients with recurrent herpetic keratitis. J Infect Dis. 2009 Nov 1;200(9):1402-14. doi: 10.1086/606028. PMID: 19795980.

Rousseau A, Boutolleau D, Titier K, Bourcier T, Chiquet C, Weber M, Colin J, Gueudry J, M'Garrech M, Bodaghi B, Burrel S, Agut H, Deback C; HEDGOF (Herpes Eye Disease Group of France); Labetoulle M. Recurrent herpetic keratitis despite antiviral prophylaxis: A virological and pharmacological study. Antiviral Res. 2017 Oct;146:205-212. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.09.013. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28939476.

Randag AC, van Rooij J, van Goor AT, Verkerk S, Wisse RPL, Saelens IEY, Stoutenbeek R, van Dooren BTH, Cheng YYY, Eggink CA. The rising incidence of Acanthamoeba keratitis: A 7-year nationwide survey and clinical assessment of risk factors and functional outcomes. PLoS One. 2019 Sep 6;14(9):e0222092.

van Velzen M, van de Vijver DA, van Loenen FB, Osterhaus AD, Remeijer L, Verjans GM. Acyclovir prophylaxis predisposes to antiviral-resistant recurrent herpetic keratitis. J Infect Dis. 2013 Nov 1;208(9):1359-65. doi: 10.1093/infdis/jit350. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23901090.

Module 9.4.2 Behandeling aciclovir-therapieresistente HSV-1 keratitis (foscarnet)

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van aciclovir-resistente HSV-1 keratitis?

Introductie

Doorgaans wordt in de behandeling van een HSV-1/VZV keratitis gestart met aciclovir. In zeldzame gevallen kan aciclvoir-therapieresistentie optreden. De aciclovir-therapieresistentie kan zowel bij immuungecompromiteerde als niet-immuungecompromiteerde patiënten optreden Mede door het toenemend gebruik van orale antivirale profylaxe neemt sinds 1994 de frequentie van aciclovir resistente HSV-1 keratitis geleidelijk toe (Duan, 2008; Duan, 2009; Choong, 2010; Rousseau, 2017). In Nederland zijn ter behandeling van herpetische keratitis geen andere topicale antivirale geneesmiddelen anders dan aciclovir oogzalf geregistreerd.

Zonder adequate behandeling met een effectief antiviraal middel kan deze aandoening leiden tot vertroebeling van het hoornvlies met blijvend verlies van het gezichtsvermogen. Daarnaast kunnen ernstigere complicaties zoals uitbreiding van de infectie naar het inwendige oog of perforatie van het hoornvlies optreden.

Aciclovir-resistentie kan zich bij iedere patiënt ontwikkelen die een HSV-1 doormaken.

Search and select.

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: what is the effectiveness and safety of foscarnet, compared to aciclovir and ganciclovir, for the treatment of aciclovir resistant herpes keratitis?

P: patients with a HSV-1 or VZV keratitis (resistant for aciclovir)
I: foscarnet
C: aciclovir, ganciclovir
O: healing at 7 days, healing at 14 days, adverse events

<u>Relevant outcome measures</u>

The guideline development group considered healing at 7 days and healing at 14 days as a critical outcome measure for decision making; and adverse events as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline development group defined a relative risk (RR) for dichotomous outcomes of <0.80 and >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference.

<u>Search and select (Methods)</u>

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 2nd of June 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 108 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, RCTs or observational studies comparing the effects of one of the predefined treatments on healing or adverse effects to another predefined treatment in patients with HSV-1/VZV keratitis. Thirteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, twelve studies

were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

Results

One systematic review was included in the analysis of the literature. The systematic review included two relevant RCTs, which were used for the analysis. Since individual studies were in Chinese, data could not be extracted from the individual papers. Therefore, data was extracted from the systematic review in which the articles were included.

None of the studies included a study population with patients with HSV-1/VZV keratitis resistant for aciclovir. Therefore, studies with patients with HSV-1/VZV keratitis in general (not resistant for aciclovir) were also selected. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

In the systematic review from **Wilhelmus (2015)** [5]the relative effectiveness of antiviral agents, interferon and corneal debridement in the treatment of HSV epithelial keratitis were compared. Two studies included in this review compared foscarnet with either aciclovir or ganciclovir (Cao, 2001; Yu 2012). Since the original articles were not published in English, the description of the individual studies was based on the information available in the review from Wilhelmus (2015).

Cao (2001; from Wilhelmus 2015) performed a randomized controlled trial on the effects of foscarnet compared to aciclovir for the treatment of dendritic epithelial keratitis. The study was performed in three different centers in China. Patients with dendritic epithelial keratitis, geographic epithelial keratitis and disciform keratitis were included in the trial (n = 104). Average age of the study population was 39 years (range 18-65 years), 75/104 patients were male (72.1%). In total, 52 patients were randomized to foscarnet 3% solution 6 times per day, also 52 patients were randomized to aciclovir 0.1% solution 6 times per day. The follow-up duration was not mentioned. Outcomes included healing at 14 days, assessed with fluorescein staining. Wilhelmus (2015) stated that primary outcome data was not available for all strata (e.g., geographic epithelial keratitis) which could introduce some bias. There was insufficient information to properly evaluate the randomization procedure, blinding, selective reporting, and other biases.

Yu (2012; from Wilhelmus 2015) performed a randomized controlled trial on the effects of foscarnet compared to ganciclovir for the treatment of dendritic or geographic epithelial keratitis. This was a single center study performed in China. Patients with dendritic (n = 36) or geographic (n = 24) epithelial keratitis were included in the trial. The enrolled patients (n = 60) had an average age of 39 years (range: 17 – 60 years), 32/60 patients were male (53.3%). Patients were randomized to foscarnet 3% solution 6 times per day (n= 30) or ganciclovir 0.1% solution 8 times per day. Outcomes included epithelial healing at 7 days and at 14 days. Wilhelmus (2015) stated that there was a lack of blinding in this study, which could introduce some bias. Potential bias due to allocation concealment procedures or other biases could not be evaluated properly due to insufficient information.

Results

Foscarnet compared to aciclovir in aciclovir-sensitive patients.

Healing at 7 days

None of the included studies described healing at 7 days for the comparison foscarnet with aciclovir.

Healing at 14 days

One study included in the systematic review of Wilhelmus 2015 reported the outcome healing at 14 days for foscarnet compared to aciclovir (Cao, 2001). In this study it was reported that at 14 days, 45/52 patients treated with foscarnet experienced healing at 14 days, compared to 39/52 in patients treated with aciclovir. The risk ratio was 1.15 (95% CI: 0.95 to 1.40), favouring treatment with foscarnet. This was not considered clinically relevant.

Adverse events

None of the included studies reported adverse events for foscarnet or aciclovir.

Foscarnet compared to ganciclovir in aciclovir-sensitive patients.

Healing at 7 days

One study included in the systematic review of Wilhelmus 2015 reported the outcome healing at 7 days for foscarnet compared to ganciclovir (Yu, 2012). In this study it was reported that at 7 days, 24/30 patients treated with foscarnet experienced healing, compared to 25/30 in patients treated with ganciclovir. The risk ratio was 0.96 (95% CI: 0.76 to 1.22). This was not considered clinically relevant.

Healing at 14 days

One study included in the systematic review of Wilhelmus 2015 reported the outcome healing at 14 days for foscarnet compared to ganciclovir (Yu, 2012). In this study it was reported that at 14 days, 26/30 patients treated with foscarnet experienced healing, compared to 27/30 in the patients treated with ganciclovir. The risk ratio was 0.96 (95% CI: 0.80 to 1.16). This was not considered clinically relevant.

Adverse events

None of the included studies reported adverse events for foscarnet or ganciclovir.

Level of evidence of the literature

Foscarnet compared to aciclovir.

The level of evidence regarding the outcome measure healing at 14 days was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 3 levels because of uncertainties in the study protocol (-1 risk of bias); and the small study population (-1 imprecision). The level of evidence was not downgraded for conflicting results (inconsistency); applicability (bias due to indirectness); or publication bias. The final level of evidence was 'low'.

Foscarnet compared to ganciclovir.

The level of evidence regarding the outcome measure healing at 7 days was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of lack of blinding (-1 risk of bias) and the small study

population (-1 imprecision). The level of evidence was not downgraded for conflicting results (inconsistency); applicability (bias due to indirectness) or publication bias. The final level of evidence was graded 'low'.

The level of evidence regarding the outcome measure healing at 14 days was derived from randomized controlled trials and therefore started high. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of lack of blinding (-1 risk of bias) and the small study population (-1 imprecision). The level of evidence was not downgraded for conflicting results (inconsistency); applicability (bias due to indirectness); or publication bias. The final level of evidence was graded 'low'.

The level of evidence for the outcome adverse events concerning the aciclovir sensitive viruses could not be graded due to a lack of relevant literature. No data available about the rare group of the resistant viruses.

Conclusions

Aciclovir-resistant HSV-1 or VZV keratitis patients

- GRADE	*Foscarnet in aciclovir-resistant HSV-1 or VZV keratitis patients* No studies were found regarding the effects of foscarnet compared to aciclovir or ganciclovir for the treatment of aciclovir-resistant HSV-1 or VZV keratitis. *Source: -*

Aciclovir-sensitive HSV-1 or VZV keratitis patients

- GRADE	*Foscarnet compared to aciclovir – 7 days healing.* No evidence was found regarding the effects of foscarnet on healing at 7 days when compared with aciclovir. *Source: Cao 2001 (from Wilhelmus 2015)*

Low GRADE	*Foscarnet compared to aciclovir – 14 days healing.* Foscarnet may be comparable in healing at 14 days when compared with aciclovir in patients with HSV-1 or VZV keratitis without signs of therapy resistance to aciclovir. *Source: Cao 2001 (from Wilhelmus 2015)*

Low GRADE	*Foscarnet compared to ganciclovir – 7 days healing.* Foscarnet may be comparable in healing at 7 days when compared with ganciclovir in patients with HSV-1 or VZV keratitis without signs of therapy resistance to aciclovir. *Source: Yu 2012 (from Wilhelmus 2015)*

Low GRADE	*Foscarnet compared to Ganciclovir – 14 days healing.* Foscarnet may be comparable in healing at 14 days when compared with ganciclovir in patients with HSV-1 or VZV keratitis without signs of therapy resistance to aciclovir. *Source: Yu 2012 (from Wilhelmus 2015)*

- GRADE	*Foscarnet compared to aciclovir / ganciclovir – adverse events.* No evidence was found regarding the effects of foscarnet on adverse effects when compared to aciclovir or ganciclovir for the treatment of HSV-1 or VZV keratitis. *Source: -*

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Aciclovir-therapieresistentie wordt op viraal DNA-niveau in 95% van de gevallen veroorzaakt door een mutatie in het Thymidinekinase (TK)-gen van het virus. De nucleoside-analogen waar aciclovir, valaciclovir en famciclovir onder vallen, worden in de cel door middel van door het virus geïnduceerd TK omgezet in aciclovirmonofosfaat. Dit wordt vervolgens door cellulaire enzymen verder omgezet tot het actieve acyclovirtrifosfaat. Acyclovirtrifosfaat remt competitief de virale DNA-polymerase en voorkomt verdere virale DNA-synthese, met als gevolg blokkade van de vermenigvuldiging van het virus. Bij een mutatie in het TK-gen treedt er minder of geen omzetting van aciclovir naar aciclovirmonofosfaat op, waardoor de remming van de virale synthese minder wordt.

Diagnostiek: Indicatie tot uitvoeren van PCR aciclovir-resistentie

De verdenking op aciclovir-therapieresistentie kan in een aantal gevallen bevestigd worden met het aantonen van een mutatie in het TK-gen. Het aantonen van een mutatie vraagt verzending van spijt materiaal naar een Referentie laboratorium. De afwezigheid van een bekende mutatie sluit aciclovir-therapieresistentie echter niet uit. Immers er bestaat de mogelijkheid van het ontstaan van nieuwe mutanten die geassocieerd zijn met resistentie. Het aantonen van een nieuwe mutant vraagt om een zeer arbeidsintensieve fenotypische resistentie bepaling met behulp van een viruskweek. Deze laatste techniek vraagt om een herhaalde afname van materiaal, dat verzonden moet worden naar een centrum dat gespecialiseerd is in viruskweek én in het aantonen van de mutaties o.b.v. DNA -sequencing. Dit is over het algemeen alleen in zeldzame omstandigheden haalbaar.

De werkgroep acht structureel aantonen van een mutatie niet noodzakelijk als klinisch op grond van de van de bovengenoemde kenmerken aan therapieresistentie gedacht wordt.

Behandelopties bij aciclovir-therapieresistentie

In Europa zijn diverse geneesmiddelen geregistreerd die als alternatief in aanmerking zouden kunnen komen bij aciclovir-therapieresistentie:

- Topicale therapie: trifluorothymidine (TFT) en ganciclovir.
- Systemische intraveneuze therapie foscarnet en cidofovir

Deze middelen zijn echter niet geregistreerd in Nederland, en zullen magistraal bereid dienen te worden en/of geimporteerd volgens de vigerende procedures.
Aangezien TFT en ganciclovir net als aciclovir via het TK-gen van het virus werkzaam zijn, is er een grote kans op kruisresistentie. In de praktijk komt in meer dan 50% van de gevallen kruisresistentie voor. Naast de kruisresistentie speelt de bereikte weefsel concentratie een rol: topicaal TFT-oogdruppels dringen niet door intact epitheel en zijn door hun toxisch effect op het epitheel van het oogoppervlak in Europa niet meer in gebruik. Ganciclovir ooggel heeft een relatief lage concentratie van 0.15% waarmee slechts lage intra-oculaire spiegels bereikt kunnen worden (zie *Bijlage 9.2 Intra-oculaire penetratie antivirale therapie* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase]) Er kan intraveneuze therapie met cidofovir of foscarnet overwogen worden, echter gezien het grote risico op systemische bijwerkingen, en de praktische onhaalbaarheid en kosten van frequente intraveneuze therapie (White 2014) heeft dit niet de voorkeur.

Gezien het gebrek aan topicale antivirale geneesmiddelen anders dan aciclovir, zijn er nauwelijks tot geen behandelopties voor patiënten met aciclovir-therapieresistentie. Voor de behandeling van deze groep patiënten is, naar analogie van antibiotica resistentie bij bacteriële infecties, gezocht een aangrijpingspunt, anders dan het TK-gen (gezien dit gen gemuteerd is in 95% van de aciclovir-therapierestente gevallen). Foscarnet is een antiviraal middel dat werkt door zich te binden aan het virale DNA-polymerase dat nodig is voor de vermenigvuldiging van het virus. Het off-label gebruik van foscarnet oogdruppels voor deze groep patiënten is effectief gebleken in de medische praktijk (gegevens Oogziekenhuis Rotterdam) maar het bewijs hiervoor is nog niet gepubliceerd in de wetenschappelijke literatuur.
Als de resistentie gebaseerd is op een verhoogde MIC kan overwogen om de dosering van de systemische antivirale therapie op te hogen om op deze manier hogere weefsel spiegels te bereiken.

<u>Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs</u>
Evidence voor behandeling aciclovir-therapieresistente herpes keratitis
Er is literatuuronderzoek verricht naar het effect van foscarnet bij de behandeling van HSV-1 of VZV keratitis resistent voor aciclovir. Er zijn geen studies gevonden waarbij aciclovir-therapieresistente keratitis behandeld werd met foscarnet of ganciclovir. Daarom is er breder gezocht naar de effectiviteit van foscarnet bij HSV-1 of VZV keratitis in het algemeen, onafhankelijk of er bekend was of de keratitis aciclovir-gevoelig of resistent was. Er werd wel bewijs gevonden voor de effectiviteit van foscarnet voor de behandeling van HSV-1 of VZV-keratitis bij aciclovir-gevoelige patiënten. Er werd een systematische review gevonden waarin twee relevante studies waren geïncludeerd. Deze studies laten geen klinisch relevante verschillen zien voor de cruciale uitkomstmaat genezing (op 7 en op 14 dagen) tussen foscarnet en aciclovir of ganciclovir. Voor de belangrijke uitkomstmaat bijwerkingen werd geen verschil aangetoond tussen foscarnet druppels, aciclovir druppels en ganciclovir ooggel.

De bewijskracht voor de gevonden effecten is laag. Dit is onder andere het gevolg van onduidelijkheden en beperkingen in de studie opzet en de kleine studie populaties (n = 104 en n = 60). Daarnaast zijn de in de literatuur gebruikte formularia in sterkte verschillend ten opzichte van de formularia die in Nederland worden gebruikt. Hierdoor kunnen de resultaten uit beide studies niet één-op-één vertaald worden naar de Nederlandse praktijk. Aangezien er geen bewijs gevonden is ten aanzien van de effectiviteit van foscarnet in aciclovir-resistente patiënten, kunnen hier geen direct conclusies over worden getrokken.

De verwachting is echter dat de gevonden effecten van foscarnet in een aciclovir-resistente populatie minimaal vergelijkbaar zijn met een aciclovir-gevoelige populatie.

Er is één case serie gepubliceerd over 2 patiënten met aciclovir resistente HSV-1 keratitis (De Clerck 2022) Een van deze patiënten was een 41-jarige vrouw met twee dendritische epitheliale afwijkingen. Initieel werd er gestart met aciclovir 5-maal daags 800 mg behandeling gecombineerd met topicale (E)-5-(2-bromovinyl) -2'-deoxyuridine (BVDU). Na 11 weken was er geen HSV-1 of VZV afwijking meer zichtbaar, waardoor de antivirale behandeling werd gestaakt. Na 7 weken trad er opnieuw HSV-1 keratitis op. De patiënt ontving wederom aciclovir 5-maal daags 400 mg en topicale BVDU, maar de keratitis verergerde. Een cornea schraapsel liet zien dat de patiënte resistent was voor aciclovir. Als gevolg werd er gekozen voor foscarnet druppels, 1.2% 5-maal daags. De druppels werden goed verdragen door de patiënt en de epitheel afwijkingen herstelden zonder terugkeer van HSV-1 keratitis.

Behandeling met antivirale triple therapie
Zoals elk klinisch virus isolaat, bestaat een HSV-1 isolaat uit een wolk van genetische nauwverwante varianten van een virusstam (d.w.z. quasispecies), meestal een dominante variant en meerdere minor varianten. De samenstelling wordt bepaald door selectie door eigenschappen van het virus zelf (o.a. virus replicatie variant beter of slechter), afweersysteem van de gastheer (o.a. wel/geen herkenning door het immuunsysteem) en therapie (o.a. wel/niet resistent voor het antivirale middel). Antiviraal geïnduceerde HSV-1 varianten verschillen zijn in detail bestudeerd, met name bij aciclovir. In de meeste klinische HSV-1 isolaten is het grootste deel van de varianten aciclovir-gevoelig en een beperkt aantal varianten aciclovir-resistent. Wanneer >28% van de varianten in een HSV-1 isolaat aciclovir-resistent is, zal dit bij een HSV-1 keratitis leiden tot een klinisch refractaire ziekte (van Velzen 2013)**.**

Topicale therapie:
Het aciclvoir-gevoelige deel van de virale 'wolk' kan nog steeds behandeld worden met aciclovir of ganciclovir topicaal. De overige >28% dient in ieder geval behandeld te worden met een antiviraal middel dat op een andere manier op het virus aangrijpt.

Systemische therapie:
De nucleoside-analogen ((val)aciclovir of famciclovir) blijven geïndiceerd als systemische therapie ter voorkoming van recidieven. Topicale antivirale middelen halen geen adequate spiegels in de ganglia waar het virus latent verblijft. De basis van deze systemische behandeling is gericht op het aciclovir-gevoelige deel van de virusstam in het ganglion trigeminale. Bij de kans op recidieven speelt het TK-gen een belangrijke rol. Als er geen TK in het ganglion wordt gevormd neemt namelijk de kans op recidieven af ook van het aciclovir-resistente deel van de stam. Hieruit volgt dat adequate antivirale spiegels in het ganglion belangrijk zijn, deze kunnen alleen met systemische antivirale therapie bereikt worden. Hiervoor komen alleen de nucleoside-analogen (val)aciclovir en famciclovir) in aanmerking. In geval van aciclovir-resistentie kan de dosering van (val)Aciclovir verhoogd worden, of geswitcht worden naar famciclovir dat naast een iets betere bioavailability vooral een langere intracellulaire halfwaarde tijd heeft (Crumpacker, 1996; Tsatsos, 2016).

Therapie schema
Dosering per dag
In de acute fase van de infectie wordt een druppelfrequentie van 6-maal daags foscarnet 1,2% oogdruppels aanbevolen. Het aciclovir-gevoelige deel van de virusstam kan behandeld

worden met aciclovir of ganciclovir ooggel 5-6 dd. De therapie wordt op geleide van het klinisch beeld aangepast. In de profylactische (onderhouds-) fase kan mogelijk een additioneel effectaan de systemische therapie bereikt worden met 1-2 maal daags topicale therapie. Daarnaast wordt ter preventie van recidieven antivirale orale therapie famciclovir systemisch geadviseerd. Famciclovir heeft een langere intracellulaire half-waarde tijd en een hogere bio-beschikbaarheid dan (val)-aciclovir (Tsatsos 2016; Crumpacker, 1996).

Behandelduur

Bij aciclovir-therapieresistente vormen kunnen de recidieven progressief zijn onder behandeling, frequenter optreden en de actieve periodes kunnen een langer beloop hebben dan bij aciclovir-gevoelige herpes keratitis. Foscarnet oogdruppels worden per actieve periode één tot drie maanden gebruikt. Het gebruik van de foscarnet oogdruppels is mogelijk frequent noodzakelijk, gezien het recidiverend beloop. Dit is afhankelijk van de reactie op therapie en zal per patiënt verschillen. In de behandeling van ernstige chronische aciclovir-therapieresistente keratitis kan het voorkomen dat de topicale medicatie niet gestaakt kan worden zonder dat de keratitis opnieuw opvlamt. In dit geval bestaat er een indicatie voor chronisch gebruik van topicale antivirale medicatie. Foscarnet oogdruppels kunnen dan als topicale profylaxe voorgeschreven in lagere dosering op geleide van het klinisch beeld, omdat er geen alternatieve (systemische) antivirale profylaxe voor handen is. Hierbij moet in acht genomen worden dat preventie van recidieven een essentieel onderdeel van de behandeling is, ter voorkoming van corneale blindheid.

Gezien de noodzaak tot triple therapie kan in het geval van toxiciteit van aciclovir 3% oogzalf, overwogen worden dit middel te vervangen door ganciclovir ooggel 0,15% of foscarnet 1.2 % oogdruppels en deze als enige topicale middel te handhaven. De ganciclovir-gel bevat echter een 20x lagere concentratie werkzame stof bevat waardoor de concentratie van ganciclovir in de diepere lagen van de cornea lager kan zijn dan de MIC voor het veroorzakende virus. Hierover zijn geen humane studies aanwezig. Dit betekent dat men bedacht moet zijn op een beperkt antiviraal effect van de gegeven therapie in de diepe lagen van de cornea.

Op basis van klinische ervaring en gegevens uit de literatuur is bekend dat alle antivirale middelen bij topicaal gebruik op den duur toxisch zijn voor het epitheel (Foster, 1977; Tsatos, 2016). Bij aciclovir kan dit na 3 weken optreden. De toxiciteit van ganciclovir is onbekend. De klinische ervaring van de werkgroep met foscarnet 1.2 % oogdruppels zijn qua bijwerkingen gunstiger dan of vergelijkbaar met aciclovir.

<u>Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)</u>

Gezien het gebrek aan topicale antivirale geneesmiddelen anders dan aciclovir, zijn er nauwelijks tot geen behandelopties voor patiënten met aciclovir-resistentie. Voor deze groep patiënten zijn de voordelen van behandeling van foscarnet dan ook groot, aangezien er geen alternatief beschikbaar is.

<u>Kosten (middelenbeslag)</u>

De kostprijs van een flacon foscarnet (Foscavir) voor i<u>ntraveneus g</u>ebruik ligt tussen de 70 en 105 euro. Na bereiding van de oogdruppel via de bereidingsapotheek (evt. Pharmaline) varieert de prijs tussen 105 en 150 euro per flacon; Deze prijs is hoger dan de prijs voor behandeling met aciclovir of ganciclovir. Ganciclovir ooggel is per eenheid van aflevering goedkoper. Let wel, dit geneesmiddel moet worden geimporteerd via de volgens IGJ vigerende procedures. De extra kosten die primair gemaakt moeten worden om een aciclovir-resistente herpes keratitis te behandelen wegen op tegen de kosten die

veroorzaakt worden door chronische onbehandelbare ontsteking van het oog, leidend tot verlies aan kwaliteit van leven, blindheid en beperking van deelname aan het werkzame leven.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Immuunstromale HSV-1 keratitis heeft een prevalentie onder de 1:2000 en behoort daarmee tot de *'rare eye diseases* '. Aciclovir of ganciclovir therapieresistente HSV-1 keratitis is nog veel zeldzamer. Nieuwe patiënten met deze vorm van resistentie komen gemiddeld in Nederland 50-100 keer per jaar voor (Duan, 2008)

Aangezien zowel ganciclovir ooggel als foscarnet oogdruppels niet geregistreerd zijn maakt dit voor de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en registratie geen verschil. Voor foscarnet is er een doorgeleverde, gestandaardiseerde collegiale bereiding beschikbaar, welke besteld en geleverd kan worden. Voor ganciclovir kan via de daartoe geëigende procedure via de IGJ een ontheffing worden aangevraagd en kan via de Internationale apotheek het medicament geïmporteerd worden in aanwezigheid van een artsenverklaring. De ervaring is echter dat dit aanvraagtraject lang duurt.

De beschikbaarheid van foscarnet oogdruppels is als volgt:

- Het formularium voor de off-label bereiding is al in gebruik
- De druppels kunnen gemiddeld binnen drie dagen na bestelling bij evt. Pharmaline geleverd worden;
- Er bestaat ook een mogelijkheid tot spoedlevering tegen extra kosten.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Voor de behandeling van HSV-1 keratitis is aciclovir de eerste behandelkeuze. Deze behandeling is echter niet toereikend in het geval van aciclovir-resistentie. Momenteel is er voor patiënten met aciclovir-therapieresistente keratitis geen goede behandeloptie voor handen. In de literatuur zijn geen studies gevonden naar de behandeling van aciclovir-therapieresistente keratitis. De keuze voor de therapie van aciclovir-therapieresistente HSV-1 keratitis is gebaseerd op fundamentele bekende virologische, farmacologische en toxicologische overwegingen. Aciclovir -resistentie wordt in het overgrote deel van de gevallen veroorzaakt door mutaties in het TK-gen, voor een effectieve behandeling moet er dus gekeken worden naar middelen met een ander aangrijppunt. Naast aciclovir is ganciclovir in Europa verkrijgbaar als topicaal medicament. Ganciclovir grijpt echter, net als aciclovir aan op het TK-gen waardoor er frequent kruisresistentie optreedt (50% van de gevallen). Bij klinisch of in vitro bewezen aciclovir-therapieresistentie is topicaal gebruik van foscarnet oogdruppels de eerste keus in de topicale therapie in de acute fase in therapeutische doseringen, omdat dit medicament via een ander werkingsmechanisme de virale replicatie van het herpesvirus voorkomt. In de literatuur zijn bij het gebruik van foscarnet 1.2% oogdruppels, bij **aciclovir-gevoelige** stammen, vergelijkbare effecten gevonden op de genezing, vergeleken met aciclovir en ganciclovir (Wilhelmus 2015). Als gevolg hiervan mag vooronderstelt worden, dat het effect van foscarnet in de aciclovir - resistente keratitis vergelijkbaar met, al dan niet groter is dan het effect van van aciclovir. Gezien de 50 % kruisresistentie (Duan, 2008) met aciclovir behoort ganciclovir tot de tweede keuze. Zowel van topicaal foscarnet als van topicaal ganciclovir ooggel is niet volledig bekend hoe de farmacokinetiek in de humane cornea is.

Start bij aciclovir-therapieresistente keratitis
Topicale therapie:

- Eerste keuze: foscarnet 1,2% oogdruppels 6 dd, daarnaast wordt aciclovir oogzalf 5-6 dd gehandhaafd;
- Tweede keuze: ganciclovir ooggel 0.15% 6 dd niet te gebruiken als monotherapie bij corticosteroïd afhankelijke HSV-1 keratitis).

Wijzig de dosering van (val)aciclovir in geval van gebruik van systemische antivirale profylaxe bij aciclovir therapieresistente keratitis:

- Eerste keuze: stapsgewijs verhogen dosering profylactische dosering valaciclovir tot max 3x 500 mg (intensiveer de monitoring van de lab waarden).
- Tweede keuze: vervang valaciclovir door famciclovir in een dosering van 2 dd 500 mg tot max 3 dd 500mg. (Bepaal naast nierfuncties hierbij ook de leverfuncties vóór start van de medicatie)

Pas de dosering van valaciclovir en famciclovir aan bij gestoorde nierfunctie naar beneden, en in geval van Famciclovir bij gestoorde leverfunctie aan naar boven in overleg met de internist of apotheker.

Bouw tijdelijk de topicale corticosteroïden iets af bij een aciclovir-therapieresistente immuunstromale HSV-1 keratitis totdat er effect gezien wordt van de antivirale therapie.

Literatuur

Choong K, Walker NJ, Apel AJ, Whitby M. Aciclovir-resistant herpes keratitis. Clin Exp Ophthalmol. 2010 Apr;38(3):309-13. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02209.x. PMID: 20447128.De Clerck, I., et al., *Putting drug resistant epithelial herpes keratitis in the spotlight: A case series.* Am J Ophthalmol Case Rep, 2022. 25: p. 101268.

Crumpacker C. The pharmacological profile of famciclovir. Semin Dermatol. 1996 Jun;15(2 Suppl 1):14-26. PMID: 8840412.Duan, R., et al., *Acyclovir-resistant corneal HSV-1 isolates from patients with herpetic keratitis.* J Infect Dis, 2008. 198(5): p. 659-63.

Foster CS, Pavan-Langston D. Corneal wound healing and antiviral medication. Arch Ophthalmol. 1977 Nov;95(11):2062-7. doi: 10.1001/archopht.1977.04450110156022. PMID: 411464.

Duan R, de Vries RD, van Dun JM, van Loenen FB, Osterhaus AD, Remeijer L, Verjans GM. Acyclovir susceptibility and genetic characteristics of sequential herpes simplex virus type 1 corneal isolates from patients with recurrent herpetic keratitis. J Infect Dis. 2009 Nov 1;200(9):1402-14. doi: 10.1086/606028. PMID: 19795980.

Rousseau A, Boutolleau D, Titier K, Bourcier T, Chiquet C, Weber M, Colin J, Gueudry J, M'Garrech M, Bodaghi B, Burrel S, Agut H, Deback C; HEDGOF (Herpes Eye Disease Group of France); Labetoulle M. Recurrent herpetic keratitis despite antiviral prophylaxis: A virological and pharmacological study. Antiviral Res. 2017 Oct;146:205-212. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.09.013. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28939476.Wilhelmus, K.R., *Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis.* Cochrane Database Syst Rev, 2015. 1: p. Cd002898.

Tsatsos M, MacGregor C, Athanasiadis I, Moschos MM, Hossain P, Anderson D. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents. Clin Exp Ophthalmol. 2016 Dec;44(9):824-837. doi: 10.1111/ceo.12785. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27273328.

White, Michelle Lee, and James Chodosh. "Herpes simplex virus keratitis: a treatment guideline." *Hoskins Center for Quality Eye Care and American Academy of Ophthalmology Website*. 2014.

Bijlagen bij module 9.4.2 behandeling aciclovir-therapieresistente HSV-1 keratits (foscarnet)

Bijlage 9.2 Intra-oculaire penetratie antivirale therapie

Evidence table for intervention studies studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])

5

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Cao 2001 (data retrieved from Wilhelmus 2015)	Type of study: Randomized controlled trial Setting and country: China, multicentre 1999 - 2000 Funding and conflicts of interest: Not given	Inclusion criteria: - Dendritic epithelial keratitis, geographic epithelial keratitis, disciform keratitis, Exclusion criteria: Not provided N total at baseline: N = 104 I: 52 / C: 52 Important prognostic factors[2]: *Mean age (range)* *39 (18 – 65)* *Sex:* *75/104 (72.1%) male* Groups comparable at baseline?	Foscarnet 3% solution 6 times per day	Acyclovir 0.1% solution 6 times per day	Length of follow-up: Not described	Fluorescein staining: Healing at 14 days: I: 45/52 C: 39/52 RR: 1.15 (95% CI: 0.95 to 1.40), favoring foscarnet	The author's concluded that: "*Foscarnet seemed as effective as … acyclovir, but needs further study"* Level of Evidence in SR Wilhelmus: GRADE moderate, downgraded for imprecision

		Probably yes					
Yu 2012a (data retrieved from Wilhelmus 2015)	Type of study: Randomized controlled trial Setting and country: China, single centre, 2008 - 2009 Funding and conflicts of interest: Not given	Inclusion criteria - Dendritic or geographic epithelial keratitis Exclusion criteria Not provided N total at baseline N = 60 I: 30 / C: 30 Important prognostic factors[2]: *Mean age (range) 39 (17 – 60)* *Sex:* *32/60 (53,3%) male* Groups comparable at baseline? Probably yes	Foscarnet 3% solution 6 times per day	Ganciclovir 0.1% solution 8 times per day	Length of follow-up: Not described	Epithelial healing Healing at 7 days: I: 24/30 C: 25/30 RR: 0.96 (95% CI: 0.76 to 1.22), favoring ganciclovir Healing at 14 days: I: 26/30 C: 27/30 RR: 0.96 (95% CI: 0.80 to 1.16), favoring ganciclovir.	The author's concluded that: "*Foscarnet seemed as effective as … ganciclovir, but needs further study"* Level of evidence in SR Wilhelmus: GRADE moderate, downgraded for imprecision No masking

5

Risk of bias table for interventions studies (cohort studies based on risk of bias tool by the CLARITY Group at McMaster University)

Study reference (first author, publication year)	**Was the allocation sequence adequately generated?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was the allocation adequately concealed?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented?** **Were patients blinded?** **Were healthcare providers blinded?** **Were data collectors blinded?** **Were outcome assessors blinded?** **Were data analysts blinded?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Are reports of the study free of selective outcome reporting?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Overall risk of bias** **If applicable/necessary, per outcome measure** **LOW** **Some concerns** **HIGH**
Cao 2001 (data retrieved from Wilhelmus 2015)	Unclear Reason: "*the investigators describe a random component in the sequence generation process. However, additional study groups had open allocation of study treatments"*	Unclear Reason: "*insufficient information"*	Probably yes Reason: "*double masked trial design described, but no details of masking"*	Unclear Reason: *"primary outcome available for dendritic keratitis, but not for other strata (e.g. geographic epithelial keratitis)*	Unclear Reason: "*insufficient information"*	Unclear Reason: *insufficient information*	**Some concerns (primary outcome)** **Seems not all data is available and many uncertainties on the other domains.**

Yu 2012a (data retrieved from Wilhelmus 2015)	Probably yes Reason: "*the investigators describe a random component in the sequence generation process.*	Unclear Reason: "*insufficient information"*	Definitely no Reason: there was no masking in the trial	Probably yes Reason: "*no missing primary outcome data"*	Probably yes Reason: "*the pre-specfied primary outcome was adequately reported"*	Unclear Reason: *insufficient information*	**Some concerns** No blinding

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
De Clerck I, Walgraeve V, Snoeck R, Andrei G, Blanckaert J, Mulliez E, Delbeke H. Putting drug resistant epithelial herpes keratitis in the spotlight: A case series. Am J Ophthalmol Case Rep. 2022 Jan 21;25:101268. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101268. PMID: 35112016; PMCID: PMC8790274.	Wrong study desing; case reports
Yu, J. & Zhang, M.-C. (2012). Clinical investigation of foscarnet sodium eye drops for the treatment of epithelial herpes simplex keratitis. International Eye Science. 12. 899-901. 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.05.27.	Study included in review of Wilhelmus (2015)
Behrens-Baumann W. Phosphonoformate (foscarnet, PFA) versus trifluorthymidine in the treatment of keratitis dendritica in the human. A double-blind, randomized, preliminary trial. Acta Ophthalmol (Copenh). 1992 Oct;70(5):690-2. doi: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb02154.x. PMID: 1335203.	Study included in review of Wilhelmus (2015)
Wilhelmus KR. The treatment of herpes simplex virus epithelial keratitis. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000;98:505-32. PMID: 11190039; PMCID: PMC1298240.	More recent review available (Wilhelmus 2015)
Rousseau A, Boutolleau D, Titier K, Bourcier T, Chiquet C, Weber M, Colin J, Gueudry J, M'Garrech M, Bodaghi B, Burrel S, Agut H, Deback C; HEDGOF (Herpes Eye Disease Group of France), Labetoulle M. Recurrent herpetic keratitis despite antiviral prophylaxis: A virological and pharmacological study. Antiviral Res. 2017 Oct;146:205-212. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.09.013. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28939476.	Wrong outcome: compliance to treatment
Zinser E, Krawczyk A, Mühl-Zürbes P, Aufderhorst U, Draßner C, Stich L, Zaja M, Strobl S, Steinkasserer A, Heilingloh CS. A new promising candidate to overcome drug resistant herpes simplex virus infections. Antiviral Res. 2018 Jan;149:202-210. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.11.012. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29155164.	wrong intervention: SC93305
Stryjewski TP, Scott NL, Barshak MB, Tobin EH, Mali JO, Young LH, Foster CS, Kim IK, Durand ML. Treatment of Refractory Acute Retinal Necrosis with Intravenous Foscarnet or Cidofovir. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(2):199-203. doi: 10.1080/09273948.2016.1207788. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27598973.	Wrong population: patients with Acute Retinal Necrosis

Literature search strategy

Richtlijn: Infectieuze keratitis	
Uitgangsvraag: UV5 Wat is de optimale behandeling van resistente HSV/VZV virussen? Wat is een geschikt alternatief voor aciclovir bij een resistente herpes keratitis? Wat is de effectiviteit en veiligheid van foscarnet?	
Database(s): Embase.com, Medline (Ovid)	Datum: 02-06-2022
Periode: geen limitering	Talen: geen limitering
Literatuurspecialist: Alies van der Wal	
Toelichting en opmerkingen: Sleutelartikelen 1 en 3 worden met deze strategie gevonden. Sleutelartikel 2 is niet geïndexeerd in Embase en Medline. Vanwege de kleine aantallen gekozen voor een sensitief filter voor RCTs. Gezocht op foscarnet i.c.m. herpes keratitis en op aciclovir en gancyclovir i.c.m. herpes keratitis en resistentie.	

5

Zoekopbrengst

	Embase	Medline	Ontdubbeld
MA/ SR	12	3	12
RCT	47	12	54
Observationeel	38	14	42

Totaal	97	29	**108**

Zoekverantwoording

Embase.com

No.	Query	Results
#14	(#8 AND #11) NOT (#12 OR #13)	38
#13	(#8 AND #10) NOT #12	47
#12	#8 AND #9	12
#11	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR ((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab))) OR 'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR cohort*:ab,ti OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	14,963,376
#10	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3,547,010
#9	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND	828,779

	(search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab)	
#8	#7 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT ((‘animal’/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	266
#7	#3 OR #6	331
#6	#1 AND #4 AND #5	199
#5	'drug resistance'/de OR 'antiviral resistance'/de OR resistan*:ti,ab,kw	1,479,317
#4	'aciclovir'/exp OR (aciclovir OR aciclovir OR acv OR zovirax OR acycloguanosine):ti,ab,kw OR 'ganciclovir'/exp OR (ganciclovir OR gancyclovir OR gcv OR virgan OR cytovene OR vitrasert):ti,ab,kw	66,463
#3	#1 AND #2	186
#2	'foscarnet'/exp OR 'foscarnet sodium'/exp OR 'foscarnet derivative'/exp OR (foscarnet OR foscavir OR phosphonoformate OR PFA):ti,ab,kw	13,690
#1	'herpes simplex keratitis'/exp OR 'virus keratitis'/exp OR ('keratitis'/exp AND ('herpes virus infection'/exp OR 'herpes zoster'/exp OR 'Varicella zoster virus'/exp OR 'Herpes simplex virus'/exp OR (herpes* OR herpetic OR alphaherpes* OR simplex OR varicella OR zoster OR HSV* OR VZV* OR dendritic*):ti,ab,kw)) OR ((keratitis OR cornea* OR ocular OR ophthalm*) NEAR/5 (herpes* OR herpetic OR alphaherp* OR simplex OR varicella OR zoster OR HSV* OR VZV* OR dendritic*)):ti,ab,kw	10,368

Medline (Ovid)

#	Searches	Results
14	(8 AND 11) NOT (12 OR 13)	14
13	(8 AND 10) NOT 12	12
12	8 AND 9	3
11	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)) OR Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort*.tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/	6783965
10	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.)	2431192
9	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature")	577415

	adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.)	
8	7 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	104
7	3 OR 6	136
6	1 AND 4 AND 5	116
5	Drug Resistance/ OR Drug Resistance, Multiple/ OR Drug Resistance, Multiple, Viral/ OR Drug Resistance, Viral/ OR resistan*.ti,ab,kf.	1152335
4	Aciclovir/ OR (aciclovir OR aciclovir OR acv OR zovirax OR acycloguanosine).ti,ab,kf. OR Ganciclovir/ OR (ganciclovir OR gancyclovir OR gcv OR virgan OR cytovene OR vitrasert).ti,ab,kf.	22107
3	1 AND 2	36
2	Foscarnet/ OR (foscarnet OR foscavir OR phosphonoformate OR PFA).ti,ab,kf.	5324
1	exp Keratitis, Herpetic/ OR (exp Keratitis/ AND (exp Herpes Simplex/ OR exp Herpes Zoster/ OR exp Varicella Zoster Virus Infection/ OR exp Varicellovirus/ OR exp Simplexvirus/ OR (herpes* OR herpetic OR alphaherpes* OR simplex OR varicella OR zoster OR HSV* OR VZV* OR dendritic*).ti,ab,kf.)) OR ((keratitis OR cornea* OR ocular OR ophthalm*) adj5 (herpes* OR herpetic OR alphaherpes* OR simplex OR varicella OR zoster OR HSV* OR VZV* OR dendritic*)).ti,ab,kf.	7588

Module 9.5 Intra-oculaire chirurgie in de context van patiënten met HSV-1 keratitis in de voorgeschiedenis

Uitgangsvraag

Welke voorzorgsmaatregelen moeten er worden toegepast als er intra-oculaire chirurgie plaatsvindt aan een oog met een HSV-1 keratitis in de voorgeschiedenis?

Search and select.

The working group did not establish a PICO and no systematic literature analysis was performed. The expertise within the working group was used to answer this clinical question. The recommendations are based solely on considerations drafted by the working group based on expert opinion and, where possible, substantiated by (non-systematic) literature reviews.

Results

Since no systematic literature analysis was performed, there were no studies included in the analysis of the literature. No GRADE conclusions were formulated.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Alle patiënten met een HSV-keratitis in de oculaire voorgeschiedenis lopen het risico op reactivering van het virus als gevolg van een chirurgische ingreep waarbij de uitlopers van de N. Trigeminus geraakt worden.
Naast het chirurgisch trauma speelt in de nazorg het gebruik van immunomodulerende medicatie, die eveneens tot reactivatie van een herpes keratitis kan leiden.

Bekende reactivatie factoren die rond een operatie een rol kunnen spelen zijn

- Chirurgisch trauma
- Postoperatieve medicatie
    - Corticosteroïden
    - Prostaglandinen
    - Timololmaleaat
- Postoperatieve ontsteking
- Stress en vermoeidheid

Er zijn sterke aanwijzingen dat orale profylaxe moet worden aanbevolen aansluitend aan een operatie bij patiënten die penetrerende cornea transplantatie ondergaan en die aan HSK/HZO hebben doorgemaakt (Bhatt UK 2016). Voor andere soorten operaties is het bewijs minder overtuigend (Kanclerz 2020); Recidieven komen echter regelmatig voor na chirurgie aan het oog dat in de voorgeschiedenis HSV-1 doorgemaakt heeft. De kans is groter naarmate het ziektevrije interval korter is en naarmate er meer recidieven hebben plaatsgevonden vooraf aan de huidige operatie (Remeijer, 2009; Anclerz, 2020);

Aanbevelingen

Kies in geval van **electieve** chirurgie voor een ziektevrij interval van:

1. Minimaal drie maanden bij: cataract-, glaucoom-, of vitreoretinale-chirurgie
2. Minimaal 9-12 maanden bij een Cornea transplantatie voor herpetische keratitis

Antivirale therapie

1. Start antivirale therapie in therapeutische dosering 3 dagen voor de ingreep
    a. Kies als eerste keus voor valaciclovir 3 dd 500mg
        i. In verband met de noodzaak tot adequate antivirale spiegels in het ganglion trigeminale
        ii. De preoperatieve stress van de patiënt
2. Bouw de antivirale therapie af naar een profylactische dosering van 1 dd valaciclovir 500 mg als de postoperatief gestarte corticosteroïd dosering onder de 3 maal daags gekomen is.
3. Handhaaf postoperatief antivirale profylaxe (valaciclovir 1 dd 500 mg) totdat de corticosteroïden gestaakt zijn.

Postoperatieve corticosteroïden
Afbouwschema postoperatief corticosteroïden is afhankelijk van de soort keratitis in de voorgeschiedenis*.

1. Bouw bij een niet corticosteroïd afhankelijke HSV-1/VZV keratitis (dendriet) in de voorgeschiedenis af volgens het gebruikelijke afbouwschema van de uitgevoerde ingreep.
2. Bouw bij een corticosteroïd afhankelijke keratitis in de voorgeschiedenis af als de behandeling van de immuunstromale keratitis om rebound-ontsteking te voorkomen.

*zie bijlage 9.3.2 *Voorbeeld afbouwschema corticosteroïden bij immuunstromale HSV-1 keratitis* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase]

Literatuur

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Non-systematic literature

Bhatt UK, Abdul Karim MN, Prydal JI, Maharajan SV, Fares U. Oral antivirals for preventing recurrent herpes simplex keratitis in people with corneal grafts. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 30;11(11):CD007824. doi: 10.1002/14651858.CD007824.pub2. PMID: 27902849; PMCID: PMC6464863.

Remeijer L, Duan R, van Dun JM, Wefers Bettink MA, Osterhaus AD, Verjans GM. Prevalence and clinical consequences of herpes simplex virus type 1 DNA in human cornea tissues. J Infect Dis. 2009 Jul 1;200(1):11-9. doi: 10.1086/599329. PMID: 19476433.

Kanclerz P, Alio JL. Ocular surgery after herpes simplex and herpes zoster keratitis. Int Ophthalmol. 2020 Dec;40(12):3599-3612. doi: 10.1007/s10792-020-01539-6. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32910331.

Bijlagen

9.3.2 Voorbeeld afbouwschema corticosteroïden bij immuunstromale HSV-1 keratitis

Module 9.6 Verschil in beloop en therapie tussen HSV-1 en VZV

Uitgangsvraag

Hoe moeten de verschillende vormen van VZV keratitis behandeld worden:

1. Met topicale dan wel systemische antivirale medicatie?
2. Met anti-inflammatoire medicatie?

Introduction

Klinische presentatie

Qua oogheelkundige presentatie komen HSV-1- en VZV keratitis sterk overeen. Echter de frequentie waarmee de dieper in het ooggelegen (scleritis en uveitis) en extra oculaire manifestaties (post-herpetische- neuralgie, cranial nerve palsys) voorkomen ligt bij VZV hoger dan bij HSV-1 infecties; unilaterale huidafwijkingen in het gelaat, die de middellijn respecteren, worden als pathognomonisch worden beschouwd voor herpes zoster ophthalmicus (HZO). Oculaire betrokkenheid ontwikkelt zich in een latere fase: Epitheliale dendrieten kunnen optreden na 2-14 dagen (piek 4-6 dagen); Immuunstromale keratitis en endotheliitis ontstaat meestal in eerste weken na een HZO, maar kunnen ook maanden na HZO optreden (Chern, 1998; Liesegang, 2008). Bij Zoster sine Herpete is ontbreekt de klinische aanwijzing richting het VZV; Er zijn steeds meer gegevens bekend van beelden waarbij VZV een rol spelen waarbij nooit huidafwijkingen gezien werden (Yamamoto, 1995; Goon, 2000; Kashiwase, 2000; Kido,2007).

Search and select.

The working group did not establish a PICO and no systematic literature analysis was performed. The expertise within the working group was used to answer this clinical question. The recommendations are based solely on considerations drafted by the working group based on expert opinion and, where possible, substantiated by (non-systematic) literature reviews.

Results

Since no systematic literature analysis was performed, there were no studies included in the analysis of the literature. No GRADE conclusions were formulated.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Beloop

Het beloop van de genezing van de cornea wordt beïnvloed door sensibiliteitsstoornissen die bij VZV vaker optreden en ernstiger zijn dan bij HSV-1 keratitis; bij een immuunstromale keratitis treedt een vergelijkbare chronische stromale inflammatie op als bij HSV-1. Het is niet bekend of een VZV keratitis even vaak recidiveert als een HSV-1 infectie. Evenmin is bekend of systemische antivirale profylaxe even effectief is als bij HSV-1 keratitis.

Diagnostiek

Tot de invoering van de moleculaire diagnostiek (PCR) was celkweek de gouden standaard om een herpesvirus aan te tonen. Aangezien VZV veel moeilijker aantoonbaar is in celkweek dan HSV-1 (46,3% vs 87.6% respectievelijk), is de kans op een fout negatieve uitkomst van een viruskweek voor VZV veel hoger dan voor HSV-1 (Wilson, 2012; Gitman, 2013) het detectie percentage van HSV-1 en VZV bij gebruik van moleculaire diagnostiek (PCR) neemt toe tot 98.3% bij HSV-1 en en 97.6 % bij VZV. Deze verandering in de mogelijkheden om VZV betrouwbaarder aan te kunnen tonen heeft in tekstboeken en overzichtsartikelen over VZV infecties nog niet geleid tot een veranderd diagnostisch beleid; Dit komt waarschijnlijk omdat de huidafwijkingen bij HZO als pathognomonisch worden gezien en derhalve geen

PCR diagnostiek volgt. Aangezien er steeds meer literatuur komt, die aangeeft dat oculaire VZV infecties optreden bij patiënten waarbij in de voorgeschiedenis geen huidafwijkingen werden gemeld, adviseert de werkgroep altijd virusdiagnostiek uit te voeren. Het beloop en de behandeling van een VZV keratitis verschilt van die van een HSV-1 keratitis.

Therapie VZV keratitis

In de behandeling van recidiverende of chronische gevallen van HZO bestaat in de oogheelkundige praktijk een ruime variatie in het gebruik van topicale en systemische antivirale therapie en corticosteroïden. Er bestaat er geen consensus over de werkzaamheid van langdurige antivirale therapie of het zoster-vaccin voor volwassenen om chronische of terugkerende ziekte te verminderen (Sy, 2012).

Als er sprake is van een infectie met één van de andere herpesvirussen dan HSV-1 moet er rekening mee gehouden worden dat de reactie van het betreffend virus op de nucleosiden analogen ((val)aciclovir, famciclovir) minder is dan van HSV-1. Zo is de " *inhibiting dose*" IC50 van VZV 4 x hoger (8,0 µM/l) dan die van het HSV-1 (0,1-1,6 µM/l) (Castela N 1994, Brunton, L.L. 2017)

Het cytomegalovirus (CMV) en het epstein-barrvirus (EBV) hebben een nog hogere IC50 voor aciclovir zijnde 10 en 26-47 IC50 µMol/L, respectievelijk en zijn met (val)aciclovir en famciclovir niet te behandelen.

Aanbevelingen diagnostiek

Zie module 8 *Diagnostiek herpessimplexvirus type 1 keratitis* [hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase]

Aanbevelingen therapie VZV

Zie bijlage 9.6 Tabel therapie VZV keratitis [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase]

Literatuur

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Non-systematic literature

Brunton, L.L.; Hilal-Dandan, R.; Knollmann, B.C. Antiviral Agents (Nonretroviral). In Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 13rd ed.; Acosta, E.P., Ed.; McGraw-Hill: New York, NY, USA, 2017; Chapter 62).

Chern KC, Margolis TP. Varicella zoster virus ocular disease. Int Ophthalmol Clin. 1998 Fall;38(4):149-60. doi: 10.1097/00004397-199803840-00014. PMID: 10081731.

Gitman MR, Ferguson D, Landry ML. Comparison of Simplexa HSV 1 & 2 PCR with culture, immunofluorescence, and laboratory-developed TaqMan PCR for detection of herpes simplex virus in swab specimens. J Clin Microbiol. 2013 Nov;51(11):3765-9. doi: 10.1128/JCM.01413-13. Epub 2013 Sep 4. PMID: 24006008; PMCID: PMC3889765.

Goon P, Wright M, Fink C. Ophthalmic zoster sine herpete. J R Soc Med. 2000 Apr;93(4):191-2. doi: 10.1177/014107680009300409. PMID: 10844885; PMCID:

PMC1297976.
Kashiwase M, Sakai J, Usui M. [Uveitis associated with zoster sine herpete. Diagnosis and clinical findings]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 2000 Feb;104(2):97-102. Japanese. PMID: 10714158.
Kido S, Sugita S, Horie S, Miyanaga M, Miyata K, Shimizu N, Morio T, Mochizuki M. Association of varicella zoster virus load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpete. Br J Ophthalmol. 2008 Apr;92(4):505-8. doi: 10.1136/bjo.2007.125773. Epub 2008 Feb 1. PMID: 18245272.
T J. Liesegang: Herpes Zoster Ophthalmicus: Natural History, Risk Factors, Clinical Presentation, and Morbidity; Ophthalmology 2008;115:S3–S12 © 2008 by the American Academy of Ophthalmology.
Sy A, SD McLeod, E.J. Cohen,TP. Margolis, MJ Mannis, TM. Lietman, N.R. Acharya Practice Patterns and Opinions in the Management of Recurrent or Chronic Herpes Zoster Ophthalmicus Cornea 2012;31:786–790.
Wilson DA, Yen-Lieberman B, Schindler S, Asamoto K, Schold JD, Procop GW. Should varicella-zoster virus culture be eliminated? A comparison of direct immunofluorescence antigen detection, culture, and PCR, with a historical review. J Clin Microbiol. 2012 Dec;50(12):4120-2. doi: 10.1128/JCM.06753-11. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23035203; PMCID: PMC3502980.
Yamamoto S, Tada R, Shimomura Y, Pavan-Langston D, Dunkel EC, Tano Y. Detecting varicella-zoster virus DNA in iridocyclitis using polymerase chain reaction: a case of zoster sine herpete. Arch Ophthalmol. 1995 Nov;113(11):1358-9. doi: 10.1001/archopht.1995.01100110018009. PMID: 7487588.

Bijlagen

Bijlage 9.6 Tabel therapie VZV keratitis

Module 9.7 Verwijzing naar de derde lijn

Uitgangsvraag

Wanneer moet er worden doorverwezen naar de derde lijn?

Search and select.

The working group did not establish a PICO and no systematic literature analysis was performed. The expertise within the working group was used to answer this clinical question. The recommendations are based solely on considerations drafted by the working group based on expert opinion and, where possible, substantiated by (non-systematic) literature reviews.

Results

Since no systematic literature analysis was performed, there were no studies included in the analysis of the literature. No GRADE conclusions were formulated.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Er zijn bij deze module geen overwegingen geschreven.

Aanbevelingen

Verwijs naar de derde lijn in de volgende situaties:

1. Bij ernstig verloop met risico op perforatie van de cornea
2. Indien er geen verbetering optreedt ondanks de aanpassingen in de gegeven therapie (zie module 9.4.2 *behandeling aciclovir-therapieresistente HSV-keratitis (foscarnet)* [hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase])
3. Transplantatie indicatie bij patiënten met herpetische keratitis in voorgeschiedenis

Vermeld bij verwijzing van patiënt:

1. Uitslagen van aanvullende diagnostiek
2. De immuun status van de patiënt

Vermeld over reeds gegeven therapie:

1. Welke medicatie is er bij vorige ontstekingsperiodes gegeven?
    a. Is er corticosteroïd gebruik geweest zonder antivirale therapie?
    b. Hoe was de reactie op therapie?
2. Welke medicatie is de laatste maand gebruikt
    a. Recent lokaal of systemisch corticosteroïden?
    b. Profylactisch antiviraal behandeld?
3. Indien klachten zijn opgevlamd tijdens gebruik van antivirale of anti-inflammatoire medicatie
    a. Onder welke medicatie?
    b. Hoe hoog werd er gedoseerd?

Literatuur

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Non-systematic literature

-

Module 10. Randvoorwaarden (Organisatie van zorg en patiëntondersteuning)

Uitgangsvraag

Hoe dient de (na)zorg bij en na een doorgemaakte infectieuze keratitis eruit te zien?

Inleiding

Infectieuze keratitis is een ontsteking van het hoornvlies, veroorzaakt door verschillende ziekteverwekkers: meestal bacteriën of virussen, soms *Acanthamoebae* of schimmels.
Het beloop, de bijkomende klachten, zowel als de behandeling en de verwachting ten aanzien van herstel is erg verschillend.
In deze module bespreken we op welke manier de zorg voor de patiënt met een infectieuze keratitis zo optimaal mogelijk uitgevoerd kan worden.

In alle gevallen van een infectieuze keratitis is een vroege onderkenning, start en adequate behandeling met lokaal toegepaste oogdruppels essentieel. Sommige behandelingen zijn langdurig (weken tot maanden), soms kan een recidief optreden (denk aan herpetische keratitis of een niet onderkende verwekker (meestal schimmel of *Acanthamoeba*)
De infectie kan heftige pijn veroorzaken. Na afronding van de behandeling is er reële kans dat er een litteken op het hoornvlies achterblijft: dit zal van invloed zijn op de visus, met mogelijke gevolgen voor het functioneren, behoud van rijbewijs of zelfs het arbeidsproces.
Aandachtspunten in de organisatie van zorg betreffen:

- De impact voor de patiënt
- De noodzaak voor het stellen van de juiste diagnose door de oogarts
- Adequaat voorschrift door de oogarts
- Adequate uitleg aan patiënt
- Reflectie op compliance bij de controle momenten
- Bespreken eventuele controles bij eigen oogarts (wenselijk voor patiënt, noodzaak follow up bij hoofdbehandelaar?)
- Bespreken mogelijkheden voor begeleiding tijdens en na doormaken van de keratitis
- De communicatie naar de verwijzer en de huisarts

Samenvatting literatuur

Voor bovenstaande vraag/vragen is gezien de aard van de vragen geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De aanbevelingen zijn, gezien de aard van de uitgangsvraag, uitsluitend gebaseerd op overwegingen. Deze overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek.

Overwegingen

<u>Aandachtspunten in de organisatie van zorg</u>

In acute fase:

- De noodzaak voor het tijdig stellen van de juiste diagnose door de oogarts
    - De patiënt met een keratitis moet binnen 4 (bij hypopyon) - 24 uur toegang tot de oogarts krijgen (zie module *symptomen, klachten en doorverwijzing bij verdenking infectieuze keratitis* [hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase])
    - In alle klinieken is de beschikbaarheid van een swab of ander materiaal voor het nemen van een kweek of uitvoeren van PCR noodzakelijk

- Goede inrichting van verwijsafspraken met verwijzende optometristen en huisartsen met name ook in spoedsituaties en buiten kantoortijden: methode van verwijzen moet bekend zijn

- De impact voor de patiënt (in acute fase)
  - Pijn
  - Duur van de klachten
  - Visusdaling
  - Beleving ziekte
  - Bedreiging voor het zicht in de toekomst
  - Bedreiging voor psychosociale situatie/arbeidssituatie/risico autorijden bij visusdaling

- Adequate diagnostiek en voorschrift door de oogarts
  - Zo mogelijk voorbereiden op afname kweek en indien mogelijk extra tijd inplannen
  - Primair moet materiaal genomen worden voor diagnostiek (zie module *manier kweekafname* [hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase])
  - Letten op beschikbaarheid van medicatie en verkrijgbaarheid van medicatie door patiënt. Zo nodig afspraken maken met apotheken in de regio

- Adequate uitleg aan patiënt
  - Uitleg over de reden waarom en de wijze waarop materiaal voor PCR/kweek (onder lokale verdoving) genomen moet worden
  - Uitleg over (waarschijnlijke) diagnose
  - Uitleg noodzaak druppeltherapie (frequentie, zo mogelijk duur van voorschrift)
  - Uitleg methode van druppelen, eventueel oefenen met verpleegkundige
  - Zo nodig thuiszorg aanvragen voor het druppelen
  - Aandacht voor sociale inbedding, hulp bij druppelen en eventueel opnamen overwegen
  - Zo nodig informatie geven over de duur van de behandeling en duur van de pijn
  - Specifieke aandacht voor pijnklachten, zo nodig verwijzen voor aanvullende behandeling naar pijnspecialist
  - Implicaties voor functioneren in dagelijks leven, bijvoorbeeld in werk of autorijden
  - Verwachte controle termijnen
  - Zo mogelijk informatie over prognose
  - Schriftelijke (zoals een lokale folder) en digitale ondersteuning van informatie (zie ook Thuisarts (*thuisarts informatie is in ontwikkeling* [hier wordt een hyperlink opgenomen]) en de www.hoornvlieswijzer.nl.
  - Indien geïndiceerd: psychische ondersteuning (huisarts, dan wel low vision of revalidatie), instituut voor blinden of slechtzienden: bredere mogelijkheden; maatschappelijk werk; psychische begeleiding (via huisarts)
  - Contact informatie (bereikbaarheid tijdens **en buiten** kantooruren)

- Informeer de huisarts (en verwijzer)
  - Geef zo mogelijk aan welke implicaties de keratitis voor patiënt heeft

Bij controle momenten:

- Reflectie op compliance: lukt het om de druppels toe te dienen; wie druppelt, hulp bij frequent druppelen (wekker gebruiken), genoeg druppels voorhanden?
- Bespreken vervolg controles, indien van toepassing eventueel bij verwijzend oogarts (Is dit wenselijk voor de patiënt? Wat is de noodzaak voor follow up bij hoofdbehandelaar?)
    - Zorgdragen voor goede overdracht naar oorspronkelijke verwijzer met het te verder te voeren beleid

Nazorg na afronden behandeling:

- Bespreken mogelijkheden na doormaken van de keratitis;
    - Aandacht voor restschade, visusverlies
    - Implicaties van mogelijk verlaagde visus voor functioneren dagelijks leven, b.v. in werk/autorijden
    - Revalidatie mogelijkheden
        - Noodzaak voor verwijzing revalidatie evalueren en effectueren, b.v. Bartiméus of Visio, dan wel low vision advies (zie richtlijn Visuele beperkingen).
        - Mogelijkheden voor psychische ondersteuning en hulp, in overleg met huisarts
    - Verdere oogheelkundige mogelijkheden:
        - Medische indicatie voor een vormvaste contactlens
            - Verwijzen naar een daartoe gespecialiseerde contactlens specialist
        - Chirurgische therapie; transplantatie
- Bespreken de recidief kans, hoe eventueel te voorkomen en wat te doen indien toch optreedt
- Bespreken bij wie patiënt zich bij nieuwe klachten moet melden na afronden van primaire traject
- Zorgdragen voor duidelijke overdracht naar huisarts dan wel verwijzend oogarts

<u>Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)</u>

Voor patiënten is het belangrijk zo veel mogelijk duidelijkheid te hebben. In het begin van het ziekteproces zal dit lastig zo niet nog onmogelijk zijn dat goed te geven. Iedere fase van het proces verdient een specifieke begeleiding. Het is belangrijk dat patiënten weten hoe en bij wie in iedere fase van het proces terecht te kunnen met vragen/klachten. De impact van een ernstige keratitis op het normale leven kan enorm zijn, zeer bedreigend en soms ondraaglijk met veel pijn. De behoefte en mogelijkheden voor begeleiding hierin dienen door zorgverleners zo goed mogelijk te worden geëvalueerd.

<u>Kosten (middelenbeslag)</u>

Iedere oogheelkundige kliniek die algemene oogheelkundige zorg verleent dient te beschikken over de mogelijkheid corneakweken te verrichten dan wel materiaal voor PCR af te nemen en een contract te hebben met een microbiologisch laboratorium voor verwerking ervan. Indien dit niet zo is, zal namelijk ofwel de kans op identificatie van het juiste verwekkend agens verkleind worden door het al starten met antibiotica voordat een kweek is genomen (zie module *manier kweekafname* [hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase]) ofwel het moment van starten met de juiste medicatie vertragen door eerst nog noodzakelijke verwijzing naar een kliniek waar wel kweek mogelijkheden zijn. Er dient een adequate opvang voor 24 uurs dekking van oogheelkundige zorg te zijn.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Ieder oogheelkundige kliniek moet beschikken over mogelijkheden om adequaat diagnostiek uit te voeren bij een infectieuze keratitis in de vorm van het afnemen van materiaal voor PCR of kweek. Dit zal op dit moment nog niet overal geïmplementeerd zijn. In iedere regio moeten de verwijslijnen voor oogheelkundige zorg voor keratitis patiënten duidelijk zijn, ook buiten de reguliere werktijden. Ook optometristen moeten naar oogartsen kunnen verwijzen in geval van verdenking op een keratitis, om vertraging in het verwijstraject te voorkomen.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Organiseer korte en duidelijke lijnen tussen verwijzer en oogarts voor de patiënt met een verdenking op een keratitis (zie module *symptomen, klachten en doorverwijzing bij verdenking infectieuze keratitis* [hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase])

Zorg voor aanvullende diagnostiek door afnemen van materiaal voor kweek en/of PCR, zie bijlage 1.3 *hoe materiaal af te nemen* [zie document met bijlagen, hier wordt een hyperlink opgenomen op de richtlijnendatabase

Geef aandacht aan:

- Uitleg geven alvorens over te gaan tot afname materiaal voor kweek / PCR / direct preparaat
- Uitleg geven over diagnose, bij behoefte verwijzen naar thuisarts informatie en hoornvlieswijzer
- Pijnbestrijding
- Compliance: beschikbaarheid medicatie, frequentie druppelen en druppelvaardigheid
- Impact van vermindering visus op functioneren zoals rijvaardigheid bij verlaagde visus/ acute monoculaire situatie

Informeer huisarts en indien van toepassing verwijzer:

- Bij stellen van de diagnose
- Bij terugverwijzing (beleid, mogelijkheden na genezing)

Literatuur

Geen

Bijlage I Kennislacunes

Module 2: Manier kweekafname bacteriële keratitis
Geen kennislacunes geïdentificeerd.

Module 3: Behandeling verdenking bacteriële keratitis (onbekende verwekker)

- Wat is de optimale frequentie van antibiotica druppelen bij bacteriële keratitis?
- Moet er altijd gestart worden in de aangegeven dosering van ieder uur druppelen de eerste 48 uur? Is het b.v. bij een combinatie antibioticumbehandeling mogelijk minder frequent te doseren? (T.o.v. monotherapie bij een theoretisch lagere kans op resistentie bij combinatie therapie)
- Wanneer en hoe switch je van antibiotica bij verslechtering van klinisch beeld zonder kweekuitslag?
- Moet elke keratitis met deze frequentie worden behandeld of kan o.b.v. specifiek klinisch beeld (maat of locatie van ulcus) een lagere frequentie van druppelen worden gehanteerd?
- Is het zinvol om standaard met combinatietherapie te starten bij hoge verdenking op *Pseudomonas aeruginosa* als verwekker? Bijvoorbeeld bij contactlens gerelateerd ulcus, zou men kunnen overwegen naast het geadviseerde druppelschema van monotherapie met fluorochinolonen ook tobramycine oogdruppels onversterkt in hetzelfde schema toe te voegen.

Module 4: Behandeling schimmelkeratitis

- Wat is de effectiviteit (clinical cure) van natamycine in vergelijking met amfotericine B bij de behandeling van schimmelkeratitis?
- Wat is de optimale duur van de behandeling van een schimmelkeratitis?
- Wat is de beste concentratie chloorhexidine voor de behandeling van oppervlakkige schimmel keratitis?
- Wat is de optimale behandeling voor diepe cornea infiltraten?
- Wat is het juiste moment om een corneatransplantatie uit te voeren?

Welk type transplantaat heeft de voorkeur (lamellair dan wel penetrerend?)

Module 5: Behandeling van Acanthamoeba keratitis

- Is monotherapie met een biguanide even effectief als combinatietherapie?
  Er loopt op dit moment een RCT die waarschijnlijk antwoord kan geven op deze vraag. (ClinicalTrials. gov/ NCT03274895)
- Welke concentratie PHMB is het meest effectief en veilig? 0,02% vs 0,08%
- Wat is het beste afbouwschema?
- Wat te doen bij therapie falen?
- Welke andere anti-amoebe medicatie (zoals voriconazol, miltefosine) is effectief in de behandeling van *Acanthamoeba* keratitis.
- Is het noodzakelijk om antibiotica druppels te gebruiken bij een epitheeldefect tijdens behandeling van *Acanthamoeba* met een diamidine en/of biguanide? En is dan juist een ongeconserveerde- of geconserveerde (anti *Acanthamoeba* effect van BK) druppel het beste?

Module 6: Corticosteroïden bij Acanthamoeba keratitis

- Welke indicatie is er bij patiënten met scleritis of hypopyon direct bij starten van de anti- *Acanthamoeba* therapie om direct corticosteroïden toe te passen?
- Wat is het mogelijke positieve effect van corticosteroiden bij behandeling van bewezen *Acanthamoeba* keratitis?

- Wat is een veilig en effectief corticosteroïd beleid na een keratoplastiek voor *Acanthamoeba* keratitis?

Module 7: Corticosteroïden bij bacteriële keratitis

- Wat is het effect van corticosteroïden op de met een harde contactlens gecorrigeerde visus, met name bij patiënten met een lage uitgang visus (<1/60) en een groot centraal infiltraat?
- Wat is het effect van corticosteroïden op de noodzaak om een keratoplastiek te verrichten (nadat is geprobeerd om de visus te corrigeren met een harde contactlens)?

Module 9.2 keuze antivirale systemische therapie

- Wat is de meest effectieve antivirale systemische profylactische behandeling bij een rustige stromale herpes keratitis met een minimum aan bijwerkingen?
- Moet de profylactische dosering zó hoog gedoseerd worden dat er nooit doorbraakinfecties ontstaan ten tijde van het gebruik van profylactisch doseringen ter voorkoming van aciclovir-resistentie?
    - Met andere woorden moet er gekozen worden voor valaciclovir 1 dd 500 mg, valaciclovir 2 dd 250 mg of valaciclovir 2 dd 500 mg.
- Moet asymptomatische vermenigvuldiging van HSV-1 volledig voorkomen worden met de antivirale profylaxe?

Module 9.3 keuze anti-inflammatoire therapie (corticosteroïden) bij HSV-1 keratitis

- Wat is het beste moment van starten van de anti-inflammatoire medicatie bij een herpetische immuunstromale keratitis?
- Wat is de beste frequentie en sterkte van de gebruikte corticosteroïden in de verschillende fases van een herpetische immuunstromale keratitis?
    - In de acute fase
    - In de chronische fase
    - Hoe lang moet een onderhoudsdosis toegepast worden?
- Welke rol kan andere immunomodulatie (e.g. ciclosporine, tacrolimus) in de behandeling van immuunstromale herpetische keratitis spelen?
- Het is onbekend of asymptomatische vermenigvuldiging van HSV-1 (bij normale personen eens in de maand gedurende 3-dagen) een rol speelt in het ontstaan van een infectie;
    - Met andere woorden: Kan zeer laag gedoseerde anti-inflammatoire therapie gegeven worden zonder het gebruik van antivirale profylaxe
- Het is onbekend hoe lang er behandeld moet worden en met welke sterkte van medicatie?

Module 9.4.2 behandeling aciclovir-therapieresistente herpes keratitis

- Wat is de optimale topicale en systemische behandeling van een keratitis op basis van een aciclovir-resistente vorm van HSV-1 of VZV?
- Wat zijn de farmacokinetische eigenschappen van foscarnet na topicale toediening in het oog

Bijlage II Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie< 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie[1]	Te ondernemen acties voor implementatie[2]	Verantwoordelijken voor acties[3]	Overige opmerkingen
1. Symptomen, klachten en doorverwijzing	1-3 jaar	Geen, mogelijk iets meer doorverwijzingen naar de oogarts maar door adequatere behandeling minder langdurige behandelingen nodig	Afstemmen met NHG standaard het rode oog	Geen	Richtlijn onder de aandacht brengen. Aanpassing van de NHG standaard het rode oog.	NOG NHG OVN	
2. Manier kweekafname	<1jaar	Minimaal	Aanwezigheid van swab of schraapsel kweekbenodigdheden	Geen	Richtlijn onder de aandacht brengen	NOG NVMM	
3. Behandeling onbekende verwekker	< 1 jaar, Soort therapie is veelal al gangbaar, frequentie wel hoger	Iets meer flacons antibiotica bij hoge frequentie, maar gezien minder combinatie therapie netto kosteneffectiever	Beschikbaarheid van fluorochinolonen antibioticum oogdruppels	Meer alleenstaande patiënten zonder partner of sociaal netwerk. Minder beschikbaarheid thuiszorg Geen mogelijkheden	Kennis van huidige richtlijn. Actief vragen naar mogelijkheden voor ieder uur druppelen. Zo nodig patiënten opnemen als dit niet kan	NOG NVZA KNMP	

				patienten op te nemen			
4. Behandeling schimmel keratitis	<1 jaar	Nihil	Kennis van de richtlijn Beschikbaarheid van de middelen (chloorhexidine 0.2%)		Verspreiding van de richtlijn	NOG NVMM	
5. Behandeling *Acanthamoeba* keratitis	<1 jaar Soort therapie is veelal al gangbaar.	Nihil	Beschikbaarheid van chloorhexidine (en Brolene). Toegang tot diagnostiek	Er zijn geen geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar: wie draagt de kosten voor deze behandeling? Hoe weten we of de patient haar/zijn medicatie meekrijgt.	Kennis van huidige richtlijn. Actief vragen naar mogelijkheden voor ieder uur druppelen. Zo nodig patiënten opnemen als dit niet kan	NOG NVZA	
6. Topicale corticosteroïden bij *Acanthamoeba*	<1 jaar Soort therapie is veelal gangbaar	Geen	Kennis van negatieve effecten bij onterechte start met corticosteroïden Toegang tot diagnostiek Beschikbaarheid van medicatie	Geen	Kennis van huidige richtlijn	NOG	

7. Corticosteroïden bij bacteriële keratitis	<1 jaar	Nihil	Beschikbaarheid van medicatie	Geen	Richtlijn onder de aandacht brengen	NOG	
8. Diagnostiek bij herpes simplex virus	<1 jaar	Nihil	Beschikbaarheid van diagnostiek	Geen	Richtlijn onder de aandacht brengen	NOG	
9. Therapie bij HSV-1 keratitis							
9.2 Keuze antivirale systemische therapie	< 1jaar	Geen	Zijn reeds geschapen	Geen	Blijvende up to date informatie voorziening voor behandelaars	-	Geen
9.3 Keuze anti-inflammatoir therapie	<1 jaar	Geen	Geen	Geen	Richtlijn onder de aandacht brengen bij oogartsen	NOG	
9.4.2 Behandeling aciclovir therapieresistente herpes keratitis	< 1 jaar	Minimaal	Registratie van foscarnet voor de behandeling van aciclovir-resistente herpes keratitis Beschikbaarheid van foscarnet 1,2% oogdruppels	Gebrek aan kennis over de juiste behandeling voor aciclovir-resistente HSV/VZV keratitis	Informeren ZN over de richtlijn, cursus op het NOG	ZN	Foscarnet 1.2 % oogdruppels zijn reeds beschikbaar en worden reeds vergoed door de verzekeraars echter pas nadat GCV ooggel als eerste gegeven is ; het overslaan van deze stap wordt met het publiceren van de richtlijn toegelicht
10. Randvoorwaarden	< 1 jaar	Vaker kweken afgenomen maar minder schade door vertraagde	Beschikbaarheid van zorg (binnen afgesproken verwijstijden)	Capaciteit van lab en behandelaren	Implementatie van de richtlijn: informeren behandelaars	NOG	

		diagnostiek waardoor er geen toename in totale wordt verwacht					

[1] Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

[2] Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

[3] Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Bijlage III Verslag invitational conference

Verslag invitational conference richtlijn Infectieuze keratitis

Datum : 24 januari 2022
Tijd : 18:30 – 20:00
Locatie **:** Zoom
Aanwezig : Cathrien Eggink (NOG, voorzitter werkgroep, oogarts Radboud UMC), Inger Larsen (NHG, huisarts, was betrokken bij NHG standaard 'het rode oog'), Marijke Letsch (ZKN, oogarts OMC Hanzekliniek, Groningen), Gerlineke van der Stelt (NAPA, PA Beatrix ziekenhuis, Gorinchem), Jeroen van Rooij (NOG, corneaspecialist, Oogziekenhuis Rotterdam), Robert Jan Wijdh (NOG, corneaspecialist, UMC Groningen), Samuel Verkerk (NOG, corneaspecialist, Elkerliek ziekenhuis Helmond), Chantal van Luijk (NOG, corneaspecialist, UMC Utrecht), Lies Remeijer (NOG, oogarts Oogziekenhuis Rotterdam), Marjolijn Bartels (NOG, voorzitter cornea werkgroep NOG, oogarts Deventer ziekenhuis), Richard Backx (OVN, optometrist in de 1e lijn), Michel Versteeg (Hoornvlies Patiënten Vereniging, patiëntvertegenwoordiger), Lisette Olie (NAPA, PA UMC Groningen), Jelina Ye (NOG, oogarts Rijnstate Arnhem), Erik Schaftenaar (NVMM, arts-microbioloog St Anthonius Nieuwegein), Ruth Lapid (NOG, oogarts Amsterdam UMC), Wouter Bult (NVZA, ziekenhuisapotheker UMC Groningen), Astrid Balemans (Kennisinstituut).

Genodigd maar niet aanwezig: Claudy dos Santos (NVMM), Mor Dickman (NOG), Mei Lie Tang (NOG, afgemeld), Patientenfederatie Nederland (afgemeld), V&VN (afgemeld), ZN (afgemeld), VIG (afgemeld), De oogvereniging (afgemeld), NVVP (afgemeld), NFU (onbekend), NVZ (onbekend), STZ (onbekend), ZiNL (onbekend), IGJ (onbekend), ZiNL (onbekend).

1. Opening
Cathrien opent de vergadering

2. Voorstelronde (naam, organisatie en functie)
Er wordt een voorstelronde gedaan.

3. Toelichting doel van de avond en proces richtlijnontwikkeling:
Cathrien licht het doel van het opstellen van de richtlijn toe. Doel van de invitational is het verzamelen van input van verschillende partijen om uiteindelijk een richtlijn op te stellen die aansluit bij de vragen uit de praktijk en de bestaande zorgprocessen. De werkgroep zal met de verzamelde input aan de slag gaan, en bepalen welke punten wel en welke niet worden meegenomen in de richtlijn.

De doelstelling is het ontwikkelen van een multidisciplinaire, helder afgebakende richtlijn waarin de patiënt centraal staat. Tijdens de invitational conference is

nagenoeg de gehele werkgroep aanwezig en daarnaast andere stakeholders die te maken hebben met de zorg voor infectieuze keratitis.

4. Proces richtlijn ontwikkeling

Astrid ligt het proces rondom richtlijn ontwikkeling toe en welke aspecten en processen daarbij aan bod komen. De aanwezigen van deze avond zullen tijdens de commentaarfase ook weer geconsulteerd worden om input te leveren op de concept richtlijn. De richtlijn zal, nadat de richtlijn is geautoriseerd, gepubliceerd worden op de richtlijnendatabase.
Naast de richtlijn zal er ook informatie voor thuisarts worden ontwikkeld.

5. Toelichting Infectieuze keratitis en aanleiding van de richtlijn

Cathrien beschrijft de aanleiding voor het opstellen van de richtlijn Infectieuze keratitis.

De diagnostiek en behandeling van keratitis is niet gestandaardiseerd. Reden daarvoor is de diversiteit in oorzaken, de lastige kliniek, (te vaak) de vertraagde diagnostiek, en de niet gestandaardiseerde behandeling. In de NHG standaard 'het rode oog' zijn alarmsymptomen en doorverwijscriteria- en tijden opgenomen voor keratitis.
Met de richtlijn wil het NOG de algemene oogarts, zowel als de oogarts in derde lijn handvatten geven bij de diagnostiek en behandeling van infectieuze keratitis. Tevens zal de richtlijn een advies moeten bevatten voor de huisarts en optometrist om het juiste moment van verwijzen te kunnen bepalen.

6. Bespreken ervaren knelpunten (raamwerk) & prioriteiten (afbakening en inhoudelijke hoofdlijnen van de richtlijn)

Alle aanwezigen hebben vooraf een eerste concept ontvangen voor het raamwerk. De aanwezigen worden gevraagd naar de ervaren knelpunten in de huidige zorg, en de onderwerpen die opgenomen zouden moeten worden in de richtlijn.

Door de aanwezigen worden de volgende punten genoemd:

<u>Lies Remeijer</u>

Zijn geeft aan dat de rol van de huisarts essentieel is bij de vroege herkenning van infectieuze keratitis. Daarnaast heeft zij op het concept raamwerk meerdere verdiepende aandachtspunten die ze per mail zal toesturen.

<u>Michel Versteeg (Hoornvlies patiënten vereniging)</u>

Michel vertelt meerdere ervaringsverhalen te hebben gelezen. Daar viel het volgende patroon te ontdekken:

1) In 9 van de 10 infectieuze keratitis gevallen was er sprake van zachte contactlenzen gebruik. Michel zou er voor pleiten om meer aandacht te besteden aan informatievoorziening bij het gebruik van zachte contactlenzen. Enerzijds ligt dat bij de voorschrijvers. De ANVC zou hierbij een rol kunnen spelen. De optometrist is een beschermd beroep en herkennen over het algemeen een keratitis en verwijzen tijdig door. Ook worden er bij het aanmeten controles gepland. Gezien de beschikbaarheid van zachte contactlenzen op andere plekken dan via de optometrist of de contactlensspecialist heeft mogelijk niet iedere gebruiker weet van de noodzaak tot controles. Michel noemt dat de hoornvlieswijzer.nl in ontwikkeling is. Deze gaat de 3e week van februari online. Er

wordt aangevuld dat er eerder is nagedacht over het verplicht bijvoegen van een bijsluiter bij contactlensverpakkingen.

2) Het tweede punt dat vanuit de patiënten werd genoemd was de herkenning bij de huisarts. Velen kregen het gevoel dat ze met een zalfje naar huis werden gestuurd en het een week moesten aankijken en daarna pas naar de corneaspecialist werden doorgestuurd.

Richard Backx (OVN)

De optometrist ervaart een knelpunt bij de doorverwijzing van patiënten buiten kantoortijden. Binnen kantoortijden kan de optometrist rechtstreeks naar de oogarts verwijzen. Buiten kantoortijden moet de patiënt via de huisarts waarbij kostbare tijd verloren gaat en het beleid niet altijd eenduidig is. Met name wat er mee moet worden genomen naar de oogarts (contactlensbakje, vloeistof..). Het zou goed zijn om daar verwijscriteria voor op te stellen.

Gerlineke van der Stelt (NAPA)

Gerlineke denkt dat er een groot verschil zit tussen perifere en academische ziekenhuizen. Zij zelf ziet met name patiënten die al doorverwezen zijn. Het zou goed zijn om de doorverwijscriteria helder te krijgen. Over het algemeen laat zij zelf patiënten direct komen waarbij er sprake is van een rood oog èn contactlensgebruik. Ervaring is dat een optometrist de verwijzing goed kan inschatten en de contactlensspecialist minder. Daarnaast is met name de inschatting van een herpes keratitis moeilijker in te schatten indien je de patiënt nog niet hebt gezien.

Inger Larsen (NHG)

Inger vraagt zich af of de verwijscriteria in de NHG standaard ‘het rode oog’ voldoende zijn. Daar zal naar gekeken moeten worden.

Erik Schaftenaar (NVMM)

Vanuit de microbiologie wordt aangegeven dat er waarschijnlijk een groot verschil zit tussen wat de beste manier van diagnostiek is en wat haalbaar is in alle klinieken en ziekenhuizen in Nederland. Idealiter zou je bijvoorbeeld in een aantal gevallen een kweek willen uitvoeren inclusief het bepalen van gevoeligheden alleen zal dit niet in alle centra uitgevoerd kunnen worden. Astrid vult aan dat we bij het uitwerken van de vragen rekening houden met de haalbaarheid van de organisatie van zorg.
Erik vraagt zich af of moxifloxacine het primaire middel is dat wordt gebruikt bij bacteriële keratitis. Er wordt aangegeven dat dat niet het geval is. De belangrijkste vraag die hier speelt is monotherapie versus combinatietherapie. Moxifloxacine is 1 middel wat met name uit de Amerikaanse literatuur zal komen maar wat in Nederland minder wordt gebruikt.
Daarnaast merkt Erik op dat de behandeling van bacteriële keratitis afhangt van het type. Wil je dan een advies voor de 4 meest voorkomende? De oogartsen geven aan dat de vraag met name speelt in de situatie waarin je nog niet weet of het een bacteriële keratitis is. Als er wel gekweekt is, geeft de arts-microbioloog over het algemeen gericht advies welk antibioticum gegeven moet worden.
De vraag is daarnaast of een PCR ook kan worden uitgevoerd ipv een kweek bij een bacteriële keratitis.

Samuel Verkerk (NOG)
Samuel brengt ter sprake dat met name de vraag speelt wanneer er gekweekt moet worden. Doe je dat bijvoorbeeld al bij een kleinere keratitis (1 mm)?
Er wordt in het raamwerk gesproken over HSV, maar niet over de verschillende vormen.
Daarnaast is het onduidelijk hoe lang je moet doorgaan met behandelen, bijvoorbeeld in het geval de klachten over zijn maar de keratitis nog wel zichtbaar is.
Ook de manier van kweken is een knelpunt, heeft een eswab de voorkeur of een corneal scraping? En waar kweek je? Op de conjunctiva of op het ulcus?
Ook is de beschikbaarheid van middelen nog wel eens een probleem.

Ruth Lapid (NOG)
Geen input

Chantal van Luijk (NOG)
De behandeling van therapieresistentie herpes verdient aandacht. Wat is de plaats van foscarnet. Het lijkt erop dat dit middel van meerwaarde is maar de beschikbaarheid in Nederland is lastig. Een duidelijke aanbeveling in de richtlijn hierover zou eraan kunnen bijdragen om dit te verbeteren.

Robert Jan Wijdh (NOG)
Robert Jan geeft ook aan dat er meer eenduidigheid zou moeten komen waar er geweekt moet worden (scraping direct op kweek?). Is er voor de *Acanthamoeba* een PCR net zo bruikbaar als een kweek?
Daarnaast het knelpunt monotherapie versus combinatietherapie.

Lies Remeijer (NOG)
Lies vraagt zich af of de chirurgische behandeling binnen deze richtlijn opgenomen moet worden. De hoornvliestransplantatie zal niet worden opgenomen. Wat wellicht wel een belangrijk item zou zijn is de aanpak van iedere oogheelkundige chirurgische behandeling (cataractchirurgie, vitrectomie…) na een doorgemaakte herpes keratitis. Welke profylaxe zou gegeven moeten worden?
Daarnaast is het van belang om de beleving van de patiënt bij het doormaken van een keratitis aandacht te geven. Wat doet een verminderde visus, pijn, cosmetiek met de patiënt? Zeker ook bij een recidiverende keratitis. Hierover is ook in de literatuur over gepubliceerd.

Jeroen van Rooij (NOG)
Jeroen geeft aan dat het gebruik van steroïden eigenlijk bij alle verwekkers aan de orde zou moeten komen.

Wouter Bult (NVZA)
Wouter brengt ook de plaats van foscarnet ter sprake.

Marijke Letsch (ZKN)
Marijke geeft aan dat voor ZBC's het lastig kan zijn om aan het juiste middel (met name verschillende typen antibiotica) te komen. Zeker in de dienst is er vaak een heel belrondje voor nodig. Ook de beschikbaarheid van kweken is een issue.

Michel Versteeg
Michel brengt ook de ervaring van pijn ter sprake. Zeker bij een *Acanthamoeba* keratitis ervaren patiënten ontzettend veel pijn. Ook zou een stuk psychische ondersteuning niet misstaan.

Er wordt nog opgemerkt dat in de NHG standaard, chloramfenicol als eerste middel wordt voorgeschreven.

Prioritering

Herkenning (Alarmsymptomen) voor de huisarts	III
Doorverwijstijden huisarts (dienststructuur)	II
Contactlenzen (info en controles)	II
Manier van kweken	III
Dure geneesmiddelen	I
Wanneer kweken	II
Eswab	II
Monotherapie vs combinatietherapie	II
Natamycine vs voriconazol	II
Beschikbaarheid van de kweek	I
Beschikbaarheid van antibioticum	I
Psychische ondersteuning	I
Pijn	I

7. Vervolgprocedure

De notulen van deze invitational zullen worden verspreid, en er is gelegenheid tot commentaar of aanvullingen hierop. De werkgroep zal alle besproken knelpunten bespreken, en een prioritering moeten maken. Met deze prioritering wordt het raamwerk voor de richtlijn opgesteld. Alle uitgenodigde verenigingen ontvangen het raamwerk.

Als de conceptrichtlijn gereed is zal deze ter commentaar aan alle uitgenodigde verenigingen worden verstuurd, er is dan gelegenheid commentaar/suggesties te leveren. Dit commentaar wordt verwerkt in een voor autorisatie geschikte richtlijn. Autorisatie van de wetenschappelijke verenigingen in de kerngroep is nodig. Andere partijen krijgen de richtlijn ook ter informatie of voor accordering toegestuurd (procedures hiervoor verschillen per partij/vereniging).

8. Sluiting

Iedereen bedankt voor de komst en actieve participatie.