

- 9 Heckerling PS, Tape TG, Wigton RS, Hissong KK, Leikin JB, Ornato JP, et al. Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. *Ann Intern Med* 1990;113:664-70.
- 10 Diehr P, Wood RW, Bushyhead J, Krueger L, Wolcott B, Tompkins RK. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough- a statistical approach. *J Chron Dis* 1984;37:215-25.
- 11 Melbye H, Straume B, Aasebo U, Dale K. Diagnosis of pneumonia in adults in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:226-33.
- 12 Farr BM, Woodhead MA, Macfarlane JT, Barlett CL, McCracken JS, Wadsworth J, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed by general practitioners in the community. *Respir Med* 2000;94:422-7.
- 13 Hopstaken RM, Muris JWM, Knottnerus JA, Kester ADM, Rinfkens PELM, Dinant GJ. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2003;53:358-64.
- 14 Farr BM, Kaiser DL, Harrison BDW, Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989;44:1031-5.
- 15 Ruiz-Gonzalez A, Falguere M, Vives M, Nogues A, Porcel JM, Rubio-Caballero M. Community-acquired pneumonia: development of a bedside predictive model and scoring system to identify the aetiology. *Respir Med* 2000;94:505-10.
- 16 Bohte R, Hermans J, Van den Broek PJ. Early recognition of *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:201-5.
- 17 Graffelman AW, Knuistingh Neven A, Le Cessie S, Kroes ACM, Springer MP, Van den Broek PJ. A diagnostic rule for the aetiology of lower respiratory tract infections as guidance for antimicrobial treatment. *Br J Gen Pract* 2004;54:20-4.
- 18 Melbye H, Straume B, Brox J. Laboratory tests for pneumonia in general practice: the diagnostic values depend on the duration of illness. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:234-40.
- 19 Van den Broek PJ, Visser LG, Bohte R, Wout JV. Early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:517-8.
- 20 Hopstaken R, Hay AD, Butler CC. Diagnosis of bacterial LRTI. *Br J Gen Pract* 2004;54:216.
- 21 Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester: Wiley.
- 22 Verheij ThJM, Salomé PhL, Bindels PJ, Chavannes AW, Ponsioen BP, Sachs APE, et al. NHG-Standaard Acut hoesten. *Huisarts Wet* 2003;46:496-506.

Onderzoek

Met drie vragen naar de diagnose bacteriële infectieuze conjunctivitis; cohortonderzoek naar de waarde van combinaties van klachten en symptomen

Remco Rietveld, Gerben ter Riet, Patrick Bindels, Sjaak Sloos, Henk van Weert

Inleiding

Acute infectieuze conjunctivitis (AIC) is een veelvoorkomende aandoening.¹⁻⁵ De jaarincidentie in de huisartsenpraktijk bedraagt 1,5-2,0%. In het meeste wetenschappelijk onderzoek naar de behandeling van klinisch gediagnosticeerde bacteriële conjunctivitis wordt bij de helft van de patiënten een bacterie gekweekt; gepoolde prevalentie 50% (95%-BI 45-54).⁶⁻⁹ Waarschijnlijk is bij niet meer dan de helft van de eerstelijnspatiënten een bacterie de verwekker van de AIC. Het merendeel van de huisartsen voelt zich niet in staat om aan de hand van klachten en/of symptomen een bacteriële van een niet-bacteriële conjunctivitis te onderscheiden. Bij een infectieuze conjunctivitis krijgt ruim 80% van de patiënten een antibioticum voorgeschreven.^{1,5} Het gevolg is dat veel onnodige antibioticumrecepten worden verstrekt. In 2001 werden in Nederland meer dan 900.000 recepten voor oculaire topische antibiotica verstrekt, wat neerkomt op 8,85 miljoen euro.¹⁰ In Engeland werden 3,4 miljoen recepten verstrekt voor 7,1 miljoen euro.¹¹

Om patiënten te selecteren die mogelijk baat hebben bij een antibioticum hebben huisartsen een diagnostisch hulpmiddel nodig waarmee zij een bacteriële oorzaak kunnen vaststellen. Zij kunnen dan meer gericht voorschrijven en daarmee het aantal antibioticumvoorschriften beperken. Huisartsen onderscheiden een bacteriële van een niet-bacteriële conjunctivitis aan de hand van de gepresenteerde klachten en symptomen. Additionele diagnostische onderzoeken, bijvoorbeeld een kweek van de conjunctiva, worden zelden verricht vanwege het optredende diagnostische uitstel. Het is de vraag of de huisarts wel in staat is om aan de hand van alleen klachten en symptomen een bacteriële van een niet-bacteriële conjunctivitis te onderscheiden. Veelgebruikte leerboeken vermelden verschillende klachten en symptomen die diagnostisch zouden zijn voor de oorzaak van een infectieuze conjunctivitis.¹²⁻¹⁴ In een recent gepubliceerd literatuuronderzoek waarin deze klachten en symptomen werden opgesomd, werd geen bewijs gevonden voor deze aannames.¹⁵ Het doel van ons

onderzoek was een diagnostisch model te ontwikkelen dat optimaal voorspelt of een infectieuze conjunctivitis door een bacterie wordt veroorzaakt.

Samenvatting

Rietveld RP, Ter Riet G, Bindels PJE, Sloos JH, Van Weert HCPM. Met drie vragen naar de diagnose bacteriële infectieuze conjunctivitis; cohortonderzoek naar de waarde van combinaties van klachten en symptomen. *Huisarts Wet* 2005;48(2):53-8.

Inleiding Er is geen gepubliceerd bewijs dat klachten en symptomen bruikbaar zijn bij het onderscheid tussen een bacteriële en een andere (acute) conjunctivitis. Het doel van dit onderzoek was een diagnostisch model te ontwikkelen dat optimaal voorspelt of een infectieuze conjunctivitis door een bacterie wordt veroorzaakt.

Methoden We onderzochten een cohort van volwassen patiënten zonder contactlenzen met klachten van een rood oog, en (muco)purulente afscheiding en/of dichtgeplakte oogleden. De indextestresultaten (klachten en symptomen) en de referentiestandaard (kweek van de conjunctiva) werden onafhankelijk van elkaar verkregen. De belangrijkste uitkomstmaten waren de voorspelde kans op een positieve kweek, gegeven verschillende combinaties van indextestresultaten, en de oppervlakte (*area under the curve*, AUC) onder de *receiver operating characteristic*-curve.

Resultaten Er werden 177 patiënten ingesloten. Uit de logistische regressieanalyse bleek dat de combinatie van dichtgeplakte ogen, jeuk en een voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis de optimale diagnostische voorspeller was: AUC 0,74 (95%-BI 0,63-0,80). De prevalentie van een positieve kweek van 32% kon met behulp van het model verlaagd worden naar 4% of verhoogd worden naar 77%, afhankelijk van het patroon van indextestresultaten.

Conclusie Met behulp van drie eenvoudige vragen kan de waarschijnlijkheid van een bacteriële oorzaak van infectieuze conjunctivitis worden verhoogd of verlaagd. Het resultaat van dit onderzoek kan ertoe leiden dat huisartsen meer gericht antibiotica voorschrijven.

AMC Universiteit van Amsterdam, divisie Klinische Methoden & Public Health, afdeling Huisartsgeneeskunde, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam: R.P. Rietveld, huisarts, prof. dr. P.J.E. Bindels, huisarts, dr. H.C.P.M. van Weert, huisarts; Horten-Zentrum, Universitätsspital Zürich: dr. G. ter Riet, arts-epidemioloog; Medisch Centrum Alkmaar, Laboratorium voor Medische Microbiologie: dr. J.H. Sloos, arts-microbioloog.
Correspondentie: r.p.rietveld@amc.uva.nl.
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel is een bewerking van: Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms (*BMJ* 2004;329:206-8). Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Wat is bekend?

▶ Voorzover bekend is er geen gepubliceerd bewijs dat aantoonde dat klachten en symptomen bijdragen aan het onderscheid tussen een bacteriële en een niet-bacteriële conjunctivitis. Een gemakkelijk te hanteren diagnostisch hulpmiddel kan huisartsen helpen dit onderscheid te maken.

Wat is nieuw?

- ▶ Door te vragen naar het aantal dichtgeplakte ogen, jeuk en een voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis zijn huisartsen beter in staat om de eventuele aanwezigheid van een bacteriële verwekker bij patiënten met een acute infectieuze conjunctivitis vast te stellen.
- ▶ Deze informatie zou gebruikt kunnen worden bij de beslissing om te behandelen met een antibioticum.
- ▶ Hierdoor kan een substantiële afname van het aantal recepten voor topicale antibiotica bereikt worden, zonder dat de patiënt hiervan schade of ongemak ondervindt.

Methoden

Patiënten

Wij vroegen 9 speciaal daarvoor aangewezen huisartsen uit 25 praktijken en gezondheidscentra in de regio Amsterdam en Alkmaar met in totaal 41 huisartsen om patiënten te includeren met een rood oog en (muco)purulente afscheiding en/of dichtgeplakte oogleden. De exclusiecriteria waren: leeftijd onder de 18 jaar, langer dan 7 dagen klachten, acute visusdaling, dragen van contactlenzen, gebruik van systemische of lokale antibiotica binnen de 2 weken voor inclusie, pericorneale roodheid, oogtrauma en een oogoperatie in de voorgeschiedenis. Alle patiënten die voor inclusie in aanmerking kwamen werden verwezen naar een van de 9 daarvoor aangewezen huisartsen. We includeerden alleen patiënten die tijdens kantooruren hun huisarts zagen; zij gaven schriftelijk informed consent. De dataverzameling voor dit diagnostisch onderzoek was een onderdeel van de nulmeting voor een trial naar de behandeling van AIC. Het complete cohort werd gebruikt voor deze analyse.

Gegevensverzameling

Bij inclusie vulde de huisarts van iedere patiënt een gestandaardiseerde vragenlijst in over anamnese en lichamelijk onderzoek (indextest). De vragenlijst bestond uit vragen over (zelf gerapporteerde) medische voorgeschiedenis (zoals een eerder doorgevoerde 'oogontsteking'), duur van de klachten (dagen), zelfbehandeling en zelfmedicatie, jeuk, branderigheid, zandgevoel en het aantal dichtgeplakte oogleden in de ochtend (nul, één of twee). Het lichamelijk onderzoek bestond uit het beoordelen van de mate van roodheid van de conjunctiva (perifeer, gehele conjunctiva, gehele conjunctiva en pericorneaal), de aanwezigheid van periorbitaal oedeem, het soort afscheiding (water, mukeus of purulent) en het dubbelzijdig voorkomen (ja of nee). Nadat zij de vragenlijst hadden ingevuld namen de huisartsen

een bacteriële kweek uit de onderste fornix van de conjunctiva van beide ogen af (referentiestandaard). De huisartsen werden niet op de hoogte gebracht van het kweekresultaat en de microbioloog die de kweken analyseerde, was niet op de hoogte van de indextestresultaten.

Van elke patiënt werd één oog aangewezen als 'onderzoeksoog'. Wanneer beide ogen ontstoken waren, werd het oog met de ergste klachten en symptomen aangewezen als onderzoeksoog. Wanneer beide ogen even ontstoken waren, richtte de huisarts zich op het oog dat het eerst ontstoken raakte.

Microbiologische procedures

De huisartsen namen van elk oog afzonderlijk een kweek door met behulp van een katoenen wattenstaafje (Laboratorium Service Provider, Velzen-Noord, Nederland) over de conjunctiva van de onderste fornix te rollen. De wattenstaafjes werden in een transportmedium per post naar het Laboratorium voor Medische Microbiologie in Alkmaar gezonden. Direct na aankomst werden de kweken geïnculeerd op drie verschillende kweekplaten, te weten bloedagar, MacConkey-agar en chocolade-agar. De kweken werden dagelijks geanalyseerd volgens de richtlijnen van de American Society for Microbiology.¹⁶ Alle pathogenen werden geïdentificeerd volgens standaard biochemische procedures.

Statistische analyse

Wij bepaalden de samenhang tussen de bevindingen van de indextests en de aanwezigheid van een positieve bacteriële kweek met behulp van een *stepwise forward* logistische regressieanalyse.¹⁷ De afhankelijke variabele was de aan- of afwezigheid van een bacterie. Variabelen met een univariate p-waarde van $\leq 0,10$ werden in het model opgenomen. Wij beschouwden alle variabelen met een multivariate p-waarde $< 0,15$ als onafhankelijke voorspellers voor de aanwezigheid van een bacterie, en deze variabelen werden in het definitieve model behouden. Alle variabelen met meer dan 2 categorieën werden gemodelleerd als dummy-variabelen.¹⁷ Alle tweede-orde-interacties tussen de variabelen die behouden waren voor het definitieve model werden bepaald. Wij beschouwden interactie aanwezig bij een p-waarde van de interactieterm $< 0,05$.

Het vermogen van het definitieve model om te discrimineren tussen patiënten met een positieve en een negatieve kweek werd gekwantificeerd met behulp van de oppervlakte onder de *receiver operating characteristic-curve* (AUC) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen.¹⁸ Wij kwantificeerden de betrouwbaarheid of kalibratie van het model met behulp van de Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit-test. Als laatste testten wij de invloed van individuele patiënten op het diagnostische vermogen van het definitieve model met behulp van een bootstrapprocedure.¹⁸

Wij gebruikten het definitieve model om bij iedere individuele patiënt de kans op een positieve kweek te schatten aan de hand van diens combinatie van indextestresultaten. Met behulp van afgeronde regressiecoëfficiënten genereerden wij van elk testresultaat een klinische score. Alle mogelijke combinaties van

testresultaten leidden tot verschillende klinische scores. Deze klinische scores kunnen gebruikt worden bij de beslissing al dan niet te behandelen aan de hand van een afkappunt voor behandeling. Op deze manier waren we in staat om het aantal terecht behandelde patiënten (sensitiviteit van het gekozen afkappunt) en het aantal terecht niet-behandelde patiënten (specificiteit van het gekozen afkappunt) bij verschillende afkappunten te berekenen. Dit illustreerden we aan de hand van een voorbeeld.

Wij gebruikten SPSS-versie 11.5.2 voor de statistische analyses en Stata-versie 7 voor de berekening van de 95%-betrouwbaarheidsintervallen rondom de geschatte kansen en de bootstrap.

Wat is ...?

Receiver operating characteristic-curve

De waarde van diagnostische tests wordt veelal nog uitgedrukt in termen als sensitiviteit en specificiteit. De sensitiviteit en specificiteit van een test of van een model zoals in dit onderzoek over conjunctivitis zijn afhankelijk van het gekozen afkappunt van de test of de score in het model. In een zogenaamde ROC-curve is dat duidelijk te maken. Op de Y-as staat de sensitiviteit van 0 tot 100% en op de X-as staat 1-specificiteit. Als je dan per afkappunt de sensitiviteit en specificiteit bepaald hebt, kun je die combinaties in de grafiek afzetten. Het afkappunt dat het meest links in de bovenhoek zit, geeft de beste combinatie. Een diagonaal van links onder naar rechts boven geeft een waardeloze test aan.

AUC

De *area under the curve* (AUC) is het gebied tussen de curve in de ROC en de diagonaal. Hoe groter het gebied, hoe beter het onderscheidend vermogen van een test of model. Met een AUC kun je dus ook verschillende tests of modellen met elkaar vergelijken.

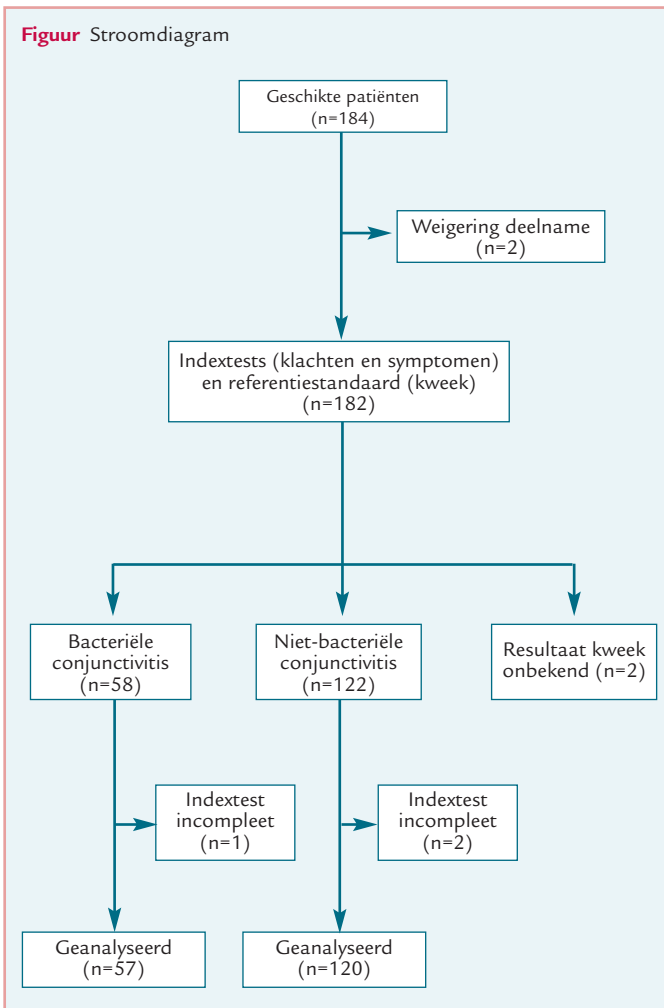
Scholten RJPM, Offringa M. *Kritisch beoordelen van een artikel. Diagnose*. In: Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RJPM, redactie. *Inleiding in evidence-based medicine*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 2003.

Resultaten

Van september 1999 tot en met december 2002 werden 184 patiënten opgenomen in het onderzoek; gegevens van 177 (96%) patiënten konden worden geanalyseerd (*figuur*). De redenen om niet te includeren waren: weigering van de patiënt ($n=2$) of onvolledigheid van de gegevens ($n=5$). Van 3 patiënten was de indextest incompleet en van 2 patiënten was het kweekresultaat onbekend omdat het kweekmonster nooit op het laboratorium was aangekomen.

De prevalentie van een positieve kweek in het onderzoeksoog was 32% (57/177). De groepen (kweek positief en kweek negatief) waren vergelijkbaar wat betreft demografische karakteristieken. In de indextestresultaten echter waren er enkele opvallende verschillen (*tabel 1*). Een voorgeschiedenis van conjunctivitis kwam vaker voor bij patiënten met een negatieve kweek (9% versus

Figuur Stroomdiagram



Tabel 2 Kweekresultaten (percentages)

| Pathogeen | % | n |
|---|----|----|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 47 | 27 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 23 | 13 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 16 | 9 |
| Coagulase-negatieve stafylokokken | 9 | 5 |
| <i>Streptococcus haemolyticus</i> , groep C | 2 | 1 |
| Andere bacteriën | 4 | 2 |
| Totaal aantal | | 57 |

21%). In de groep met een positieve kweek hadden meer patiënten twee dichtgeplakte oogleden in de ochtend (39% versus 11%) en een dubbelzijdige conjunctivitis (37% versus 16%). De meest prevalentie bacterie was *Streptococcus pneumoniae*, goed voor 27 van de 57 positieve kweken (tabel 2).

Drie determinanten werden behouden in de multivariabele regressieanalyse: voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis (ja/nee), jeuk (ja/nee) en dichtgeplakte oogleden in de ochtend (0,1 of 2). In tabel 3 staan de odds-ratio's en de klinische scores van deze onafhankelijke voorspellers van een positieve kweek opgesomd. Wij vonden geen statistische interacties.

De AUC van het definitieve model was 0,74 (95%-BI 0,65-0,82), gecorrigeerd na de bootstrap 0,74 (95%-BI 0,63-0,80). De goodness-of-fit-test liet een p-waarde van 0,117 zien. Hieruit concludeerden we dat het definitieve model niet beïnvloed werd door individuele patiënten en dat het model de data niet verkeerd weergeeft.¹⁷

De logistische regressieanalyse genereerde 12 verschillende combinaties van de indextestresultaten. Deze combinaties corresponderen met 9 verschillende klinische scores, variërend van +5 tot

Tabel 1 Patiëntenkarakteristieken, indextests en univariate odds-ratio's

| | Kweek positief† (n=57) | | Kweek negatief (n=120) | | Odds-ratio | 95%-BI |
|---|------------------------|----|------------------------|----|----------------|------------|
| | n | % | n | % | | |
| Gemiddelde leeftijd (SD), jaren | 47 | 17 | 42 | 14 | | |
| Mediane duur klachten, dagen | 2 (range 1-7) | | 3 (range 1-7) | | | |
| Aantal vrouwen | 36 | 63 | 68 | 57 | | |
| Voorgeschiedenis van hooikoorts | 9 | 16 | 18 | 15 | 1,06 | 0,45-2,54 |
| Voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis | 5 | 9 | 25 | 21 | 0,37 | 0,13-1,01 |
| Voorgeschiedenis van allergische conjunctivitis | 3 | 5 | 6 | 5 | 1,06 | 0,25-4,38 |
| Zelftherapie* | 45 | 79 | 85 | 71 | 1,54 | 0,73-3,26 |
| Roodheid: | | | | | | |
| - perifeer | 16 | 28 | 50 | 42 | 1 (referentie) | |
| - gehele conjunctiva | 29 | 51 | 50 | 42 | 1,81 | 0,88-3,74 |
| - conjunctivaal en pericorneaal | 12 | 21 | 20 | 16 | 1,88 | 0,75-4,66 |
| Periorbitaal oedeem | 20 | 35 | 41 | 34 | 1,04 | 0,54-2,02 |
| Secretie: | | | | | | |
| - geen/water | 20 | 35 | 47 | 39 | 1 (referentie) | |
| - mukeus | 26 | 46 | 43 | 36 | 1,42 | 0,70-2,90 |
| - purulent | 11 | 19 | 30 | 25 | 0,86 | 0,36-2,05 |
| Dubbelzijdig aangedaan | 21 | 37 | 19 | 16 | 3,10 | 1,50-6,42 |
| Jeuk | 33 | 58 | 76 | 63 | 0,80 | 0,42-1,52 |
| Zandgevoel | 23 | 40 | 48 | 40 | 1,02 | 0,53-1,93 |
| Branderigheid | 37 | 65 | 69 | 58 | 1,37 | 0,71-2,63 |
| Geen dichtgeplakte ogen | 5 | 8 | 33 | 27 | 1 (referentie) | |
| Eén dichtgeplakt oog 's ochtends | 30 | 53 | 74 | 62 | 2,68 | 0,95-7,51 |
| Twee dichtgeplakte ogen 's ochtends | 22 | 39 | 13 | 11 | 11,17 | 3,49-35,77 |

* Schoongemaakt met water.

† De prevalentie van een positieve kweek was 32%.

Tabel 3 Resultaten van logistische regressieanalyse. Onafhankelijke voorspellers van een positieve bacteriële kweek en hun klinische score

| Voorspeller | Odds-ratio | 95%-BI | Regressiecoëfficiënt | Klinische score* |
|---|------------|------------|----------------------|------------------|
| Twee dichtgeplakte ogen | 14,99 | 4,36-51,53 | 2,707 | 5 |
| Eén dichtgeplakt oog | 2,96 | 1,03-8,51 | 1,086 | 2 |
| Jeuk | 0,54 | 0,26-1,12 | -0,61 | -1 |
| Voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis | 0,31 | 0,10-0,96 | -1,161 | -2 |
| AUC | 0,74 | 0,65-0,82 | | |

* Deze dient als volgt te worden gebruikt. De klinische score voor elke aanwezige klacht wordt opgeteld. Bijvoorbeeld: een patiënt met twee dichtgeplakte ogen, jeuk, maar geen voorgeschiedenis van conjunctivitis heeft een score van $5 + -1 = 4$.

Tabel 4 Klinische scores, de bijbehorende kans op een positieve kweek, sensitiviteit en specificiteit

| Klinische score | Geobserveerde positieve kweken* | | Voorspelde positieve kweken† | | Terecht behandelde (sensitiviteit)‡ | Terecht niet-behandelde (specificiteit)# |
|-----------------|---------------------------------|-------|------------------------------|--------|-------------------------------------|--|
| | % | Ratio | % | 95%-BI | % | % |
| +5 | 100 | 5/5 | 77 | 57-90 | 9 | 100 |
| +4 | 71 | 17/24 | 65 | 47-79 | 39 | 94 |
| +3 | 0 | 0/3 | 51 | 23-79 | 39 | 92 |
| +2¶ | 41 | 16/39 | 40 | 26-55 | 67 | 73 |
| +1 | 20 | 10/51 | 27 | 17-39 | 84 | 38 |
| 0 | 13 | 3/23 | 18 | 7-38 | 89 | 22 |
| -1 | 20 | 5/25 | 11 | 4-26 | 98 | 5 |
| -2 | 0 | 0/1 | 7 | 2-28 | 98 | 4 |
| -3 | 17 | 1/6 | 4 | 1-15 | 100 | 0 |

* De overall prevalentie op een positieve kweek is 32% (57/177). De ratio geeft het aantal positieve kweken (noemer) en het totale aantal kweken (teller) in die rij weer.

† De voorspelde kans is de kans op een positieve kweek verkregen door regressieanalyse.

‡ Deze kolom geeft de fractie van patiënten met een positieve kweek weer die terecht zijn behandeld, indien de klinische score in die rij gebruikt is als behandelafkappunt.

Deze kolom geeft de fractie van patiënten met een negatieve kweek weer die terecht niet zijn behandeld, indien de klinische score in die rij is gebruikt als behandelafkappunt.

¶ De klinische score van +2 is gebruikt in de tekst ter illustratie van het gebruik van behandelafkappunten.

en met -3. Voor elke klinische score hebben we de kans berekend op een positieve kweek. Een patiënt met een klinische score van +5 had een kans van 77% op een positieve kweek. Een klinische score van -3 verlaagde deze kans naar 4%. In tabel 4 is aan de hand van verschillende afkappunten voor behandeling het aantal terecht behandelde patiënten (sensitiviteit) en terecht niet-behandelde patiënten (specificiteit) en de reductie in prescripties berekend. Bijvoorbeeld, als het afkappunt is gesteld op +2 – alleen patiënten met een klinische score ≥ 2 krijgen een antibioticum – worden 38/57 (67%) van de patiënten terecht behandeld en 87/120 (73%) terecht niet behandeld. Toegepast op onze onderzoekspopulatie betekent een afkappunt van +2 een reductie in prescripties van meer dan 80% (huidige praktijk) tot 40% (71/177).

Beschouwing

Dit onderzoek is het eerste empirische onderzoek naar de voorspellende waarde van combinaties van klachten en symptomen op de kans op een positieve kweek bij volwassen patiënten die hun huisarts consulteren met een rood oog, (muco)purulente afscheiding en/of dichtgeplakte oogleden. In tegenspraak met wat in medische leerboeken is opgetekend, lijkt bijvoorbeeld purulente afscheiding diagnostisch niet informatief.¹²⁻¹⁴ De combinatie van drie diagnostische voorspellers, namelijk dichtgeplakte ogen, jeuk en een voorgeschiedenis van conjunctivitis, leverde echter het optimale onderscheid tussen patiënten met en zonder een positieve kweek. Met drie simpele vragen is de huisarts dus een heel stuk verder.

Het gebruik van een logistische regressieanalyse maakt het mogelijk klinische beslismodellen te creëren die gemakkelijk toepasbaar zijn. Zolang er echter nog geen formele beslisanalyse bestaat, blijft de keuze van een rationeel behandelafkappunt enigszins arbitrair. Als voorbeeld hebben we een afkappunt van +2 gebruikt; dit leidde tot een reductie in antibioticaprescripties van meer dan de helft. Bij het ontbreken van alarmsymptomen kan de huisarts de keuze om wel of geen antibiotica voor te schrijven dus maken zonder additioneel diagnostisch onderzoek. Dit kan leiden tot een substantiële reductie in de kosten die gemoeid zijn met het voorschrijven van topicale antibiotica.

Het gebruik van een behandelafkappunt houdt in dat een aantal patiënten met een positieve kweek geen behandeling krijgt. De vraag is of dit acceptabel is. Een meta-analyse toonde aan dat klinisch vermoede bacteriële conjunctivitis overwegend een self-limiting aandoening is, zonder serieuze complicaties in de placeboarmen van de geïnccludeerde onderzoeken. Dit onderzoek toonde echter ook aan dat behandeling met een antibioticum leidde tot een significant betere uitkomst van vroege genezing (dag 2 tot en met 5; RR 1,3; 95%-BI 1,1-1,6).⁴

Beperkingen

Huisartsen die deze resultaten in hun dagelijkse praktijk zouden willen toepassen dienen zich bewust te zijn van een aantal factoren. Het ging bij ons onderzoek om een beperkte groep patiënten; zo waren er geen patiënten met acute visusdaling en contactlens-

dragers bij. Daarnaast kunnen de resultaten nooit volledig worden herhaald door huisartsen die niet op dezelfde wijze zijn geïnstrueerd als hun collega's die betrokken waren bij dit onderzoek. Zo'n onafhankelijke herhaling van ons onderzoek kan wel nuttig zijn omdat andere indextests in een andere populatie een betere diagnostische voorspelling kunnen geven.¹⁸ Wij hebben ons wel proberen te beschermen tegen al te veel optimisme in de regressieanalyse door het aantal variabelen in het model te beperken tot 4, wat lager is dan de vuistregel dat het aantal variabelen in een model niet groter mag zijn dan het aantal gevallen van de onderzochte ziekte gedeeld door 10.¹⁸

Ons onderzoek was beperkt tot patiënten van 18 jaar en ouder. De incidentie van acute infectieuze conjunctivitis is hoger bij kinderen en het spectrum van bacteriële verwekkers kan verschillen van dat bij volwassenen. Daarom kunnen deze resultaten niet automatisch toegepast worden op kinderen.

De lage prevalentie van een positieve bacteriële kweek in dit onderzoek wijst erop dat huisartsen in de meeste gevallen van acute infectieuze conjunctivitis onnodig antibiotica voorschrijven.^{1,5} Dit voorschrijfbeleid kan een toename van resistentie tegen antibiotica en een toename van het aantal bijwerkingen tot gevolg hebben¹⁹⁻²¹ en is verantwoordelijk voor de relatief hoge kosten die deze medicatie met zich meebrengt.^{10,11} Wij hopen dat deze aanpak anderen stimuleert om ons onderzoek na te bootsen, ook bij kinderen. Op termijn zou dit kunnen leiden tot de ontwikkeling van een betrouwbaar en gemakkelijk te gebruiken diagnostisch hulpmiddel om het aantal voorschriften van antibiotica alleen te beperken tot patiënten met een rood oog en conjunctivale afscheiding met een hoge kans op een bacteriële oorzaak.

Financiering

Het onderzoek is gefinancierd door het Fonds Alledaagse Ziekten van het NHG (nu het programma Alledaagse klachten van ZonMw/NHG)

Literatuur

- 1 Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose: episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
- 2 Van der Werf GT, Smit RJA, Stewart RE, Meyboom de Jong B. Spiegel op de huisarts: over registratie van ziekte, medicatie en verwijzing in de geautomatiseerde huisartspraktijk. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1998.
- 3 Van de Lisdonk EH, Bakx J. Continue morbiditeitsregistratie: ziekten in de huisartspraktijk. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 1999.
- 4 Sheikh A, Hurwitz B. Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2001;51:473-7.
- 5 Everitt H, Little P. How do GPs diagnose and manage acute infective conjunctivitis? A GP survey. *Fam Pract* 2002;19:658-60.
- 6 Horven I. Acute conjunctivitis: a comparison of fusidic acid viscous eye drops and chloramphenicol. *Acta Ophthalmol* 1993;71:165-8.
- 7 Miller IM, Wittreich J, Vogel R, Cook TJ. The safety and efficacy of topical norfloxacin compared with placebo in the treatment of acute bacterial conjunctivitis. *Eur J Ophthalmol* 1992;2:58-66.
- 8 Gallenga PE, Lobefalo L, Colangelo L, Della Loggia G, Orzalesi N, Velati P, et al. Topical lomefloxacin 0.3% twice daily versus tobramycin 0.3% in acute bacterial conjunctivitis: a multicenter double-blind phase III study. *Ophthalmologica* 1999;213:250-7.
- 9 Agius-Fenandez A, Patterson A, Fsadni M, Jauch A, Raj PS. Topical lomefloxacin versus topical chloramphenicol in the treatment of acute bacterial conjunctivitis. *Clin Drug Invest* 1998;15:263-9.
- 10 Genees en hulpmiddelen Informatie Project. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2001.
- 11 Department of Health. Prescription cost analysis data. Leeds: Department of Health, 1998.
- 12 Krachmer JH. *Cornea*. St Louis: Mosby, 1997.
- 13 Kanski JJ. *Clinical ophthalmology: a systematic approach*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1999.
- 14 Tasman W, Jaeger EA. *Duane's clinical ophthalmology on CD-Rom*. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- 15 Rietveld RP, Van Weert HC, Ter Riet G, Bindels PJ. Diagnostic impact of signs and symptoms in acute infectious conjunctivitis: systematic literature search. *BMJ* 2003;327:789.
- 16 Hall GS, Pezzlo M. Ocular cultures. In: Isenberg HD, editor. *Clinical microbiology procedures handbook*. Washington: American Society for Microbiology, 1995.
- 17 Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley, 1989.
- 18 Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-87.
- 19 Brown EM, Thomas P. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus* isolates. *Lancet* 2002;359:803.
- 20 Mills O Jr, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol* 2002;82:260-5.
- 21 Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology* 1999;106:1313-8.