



Een nieuwe diagnostische index voor bacteriële conjunctivitis

Samenvatting

Ter Riet G, Tellegen E, Van Weert HCPM. Een nieuwe diagnostische index voor bacteriële conjunctivitis. *Huisarts Wet* 2014;57(10):516-8.

DOEL Valideren, en waar nodig verbeteren, van een bestaande diagnostische index voor bacteriële conjunctivitis bij volwassenen in de eerste lijn.

METHODE Wij repliceerden het onderzoek waarop de bestaande index gebaseerd was in een nieuwe populatie van 210 volwassen patiënten die met een acuut rood oog en vermoedelijk een acute infectieuze conjunctivitis bij de huisarts kwamen. De 22 deelnemende huisartsen voerden 3 diagnostische tests uit: een gestandaardiseerde vragenlijst, inspectie van de ogen en materiaalafname voor een kweek. In een centraal laboratorium werden de kweken blind beoordeeld. Omdat de bestaande index in de nieuwe populatie slecht presteerde, leidden we een nieuwe index af uit de combinatie van de oude ($n = 176$) en de nieuwe ($n = 210$) dataset. De diagnostische variabelen selecteerden wij met behulp van *backward selection* met *bootstrap*, beginnend vanuit een grote set diagnostische tests. Wij zwakten de regressiecoëfficiënten van de geselecteerde tests af om de nieuwe index enigszins te beschermen tegen slechte prestaties bij toekomstige patiënten.

RESULTATEN In de samengevoegde dataset had 36,3% (140/386) van de patiënten een positieve bacteriekweek. De diagnostische indicatoren 'leeftijd' en 'aantal dichtgeplakte ogen bij ontwaken' hingen consistent het sterkst samen met een positieve kweek. De aldus afgeleide index, die goed gekalibreerd bleek, classificeerde 48% (183/386) van de patiënten als laagrisico ($< 25\%$ kans op een positieve kweek) en 2% (7/386) als hoogrisico ($> 70\%$ kans).

CONCLUSIE Het opnieuw, in een grotere dataset en met geavanceerdere statistische technieken afleiden van een diagnostische index voor bacteriële conjunctivitis resulteerde in een eenvoudig model, dat gebaseerd is op slechts twee anamnestiche indicatoren: leeftijd en aantal dichtgeplakte ogen bij ontwaken. De nieuwe index lijkt bruikbaar om bacteriële conjunctivitis uit te sluiten bij patiënten jonger dan 70 jaar die in de anamnese aangeven dat zij bij ontwaken géén dichtgeplakte ogen hebben. Dit onderzoek onderstreept nog eens hoe belangrijk het is dat diagnostische indices extern gevalideerd worden.

INLEIDING

Dit artikel is gebaseerd op gegevens die werden verzameld tussen 2006 en 2008 en corrigeert een publicatie uit 2004.¹

Jaarlijks ziet een huisarts gemiddeld ongeveer 38 patiënten met een acute infectieuze conjunctivitis. Slechts ongeveer eenderde van deze patiënten heeft een bacteriële conjunctivitis, maar toch ontvangt 80% van hen een recept voor een lokaal antibioticum.²⁻⁴ In 2004 publiceerden wij een diagnostische index om bij patiënten met een acute infectieuze conjunctivitis een bacteriële oorzaak te helpen uitsluiten of aantonen.¹ Hier rapporteren wij onze bevindingen bij validatie van die index op 210 nieuwe patiënten met een rood oog en vermoedelijk een acute infectieuze conjunctivitis.⁵

METHODE

Opzet

Wij repliceerden het oudere onderzoek in een nieuw cross-sectioneel onderzoek met 212 patiënten die naar de huisarts kwamen met een rood oog of afscheiding. Exclusiecriteria waren leeftijd jonger dan 18 jaar, symptoomduur langer dan 7 dagen, gebruik van systemische of lokale antibiotica in de afgelopen 2 weken, herpes keratitis doorgemaakt, recente visusdaling of oogtrauma, actieve infectie met *Chlamydia trachomatis* of *Neisseria gonorrhoeae*. Bij de deelnemers verzamelden 22 huisartsen tussen april 2006 en november 2008 gegevens op vrijwel iden-

Wat is bekend?

- Lokale antibiotica bekorten de ziekteduur bij een aangetoonde bacteriële conjunctivitis.
- In de eerste lijn heeft infectieuze conjunctivitis bij slechts eenderde van de patiënten een bacteriële oorzaak, maar vier-vijfde van de patiënten krijgt een antibioticum.
- Een bacteriële oorzaak is op basis van klinische kenmerken moeilijk te onderscheiden van een virale oorzaak; een eenvoudige en snelle test zou handig zijn.

Wat is nieuw?

- De diagnostische index voor acute infectieuze conjunctivitis bij volwassenen die is opgenomen in de NHG-Standaard Het rode oog blijkt geen goede voorspeller van een bacteriële oorzaak.
- Het opnieuw afleiden van een index, in een groter bestand en met betere statistische methoden, leverde een index met slechts twee indicatoren op: leeftijd en aantal dichtgeplakte ogen bij ontwaken.
- Bij volwassenen jonger dan 70 jaar die bij ontwaken geen dichtgeplakte ogen hebben, is de kans op een bacteriële oorzaak kleiner dan 25%.
- Bij volwassenen ouder dan 70 jaar die klagen over twee dichtgeplakte ogen bij ontwaken is de kans op een bacteriële oorzaak groter dan 70%.
- Jeuk, conjunctivitis in het verleden en type roodheid (alleen perifeer versus gehele conjunctiva en pericorneaal) lijken niet geassocieerd met een positieve bacteriekweek.

AMC, afdeling Huisartsgeneeskunde J2-218, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam: dr. G. ter Riet, epidemioloog; dr. E.E. Tellegen, huisarts-onderzoeker; prof.dr. H.C.P.M. van Weert, hoogleraar Huisartsgeneeskunde • Correspondentie: g.terriet@amc.uva.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: dit onderzoek is mogelijk gemaakt door een subsidie van ZorgOnderzoek Nederland – Medische Wetenschappen (ZonMW), project 42000024.

Dit artikel is een bewerking van Van Weert HCPM, Tellegen E, Ter Riet G, A new diagnostic index for bacterial conjunctivitis in primary care. A re-derivation study. *Eur J Gen Pract* 2014;20:202-8. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

tieke wijze als in het oudere onderzoek.¹ De medisch-ethische commissie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam achtte het onderzoek niet WMO-plichtig. Alle deelnemers gaven schriftelijk toestemming.

Gegevensverzameling

Bij iedere deelnemer werd één oog onderzocht, het 'studie-oog'. Dit was het oog dat het ernstigst was aangedaan of, indien er geen verschil was, het oog dat het eerst was aangedaan. In de anamnese verzamelden de huisartsen aan de hand van een standaard vragenformulier informatie over jeuk, branderig gevoel, gevoel dat er een corpus alienum in het oog zit, tranen, aantal dichtgeplakte ogen bij ontwaken, symptoomduur, andere oogproblemen (allergische conjunctivitis, oogchirurgie, conjunctividen in het verleden) en medicatie. Via inspectie verkregen ze informatie over het type roodheid (geen, perifeer, gehele conjunctiva en niet pericorneaal, gehele conjunctiva en pericorneaal), periorbitaal oedeem, type afscheiding (geen, waterig, mucus, purulent) en aantal aangedane ogen. Tot slot namen de artsen met een wattenstokje een monster uit de onderste fornix van het studie-oog. Dit materiaal werd op dezelfde dag in een Stuartmedium verzonden naar het centrale laboratorium in Alkmaar en op de gebruikelijke wijze geanalyseerd. De technische details van de microbiologische handelingen zijn na te gaan in de oorspronkelijke publicatie.⁵

Statistische methodes

We hadden 2 datasets ter beschikking, set 1 ($n = 177$) uit de publicatie van 2004 en set 2 verkregen bij 212 nieuwe deelnemers. Enkele patiënten werden uitgesloten van analyse: in set 1 zat 1 patiënt zonder rood oog terwijl dat een inclusie-criterium was; in set 2 sloten we 2 patiënten uit vanwege een ontbrekende kweekuitslag. We pasten de regressieformule van de oude index toe op de nieuwe patiënten (externe validatie). De resultaten wezen op zeer incorrecte kansschattingen (zie Resultaten). Daarna besloten we set 1 en set 2 samen te voegen en een nieuwe index af te leiden op de 386 patiënten met volledige informatie. Voor de selectie van variabelen pasten we steeds dezelfde techniek toe van *backward selection* met *bootstrap* (herhaalde trekking met teruglegging) bij 3 verschillende drempels, namelijk p -waarden van 0,05, 0,10 en 0,157 (laatstgenoemde drempel komt overeen met het informatie-criterium van Akaike). Bij elk van deze drempels testten we de stabiliteit van de variabelenselectie 1000 keer, waarbij we een variabele accepteerden in het model als deze in minstens twee derde ($> 670/1000$) van de steekproeven werd geselecteerd. De sterkte van de gevonden oddsratio's zwakten we af door parametergewijze *shrinkage*.⁶ Dit helpt om het model in nieuwe omstandigheden robuuster te maken. Meer details zijn te vinden in de appendix van de oorspronkelijke publicatie.⁵

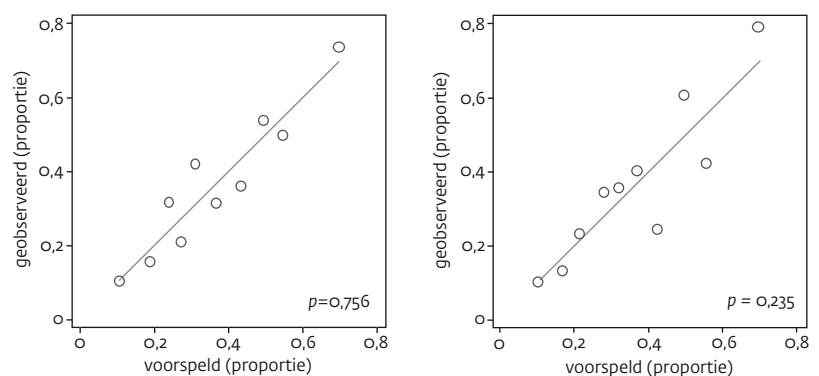
RESULTATEN

De prevalentie van positieve bacteriekweken was 36,3% (140/386), met, zoals verwacht, *Streptococcus pneumoniae* (44/140) en *Staphylococcus aureus* (41/140) als meestvoorkomende verwekkers.

Bij toepassing van de oude index op de nieuwe patiëntenpopulatie verminderde de eerder gevonden discriminatie sterk. De *area under the curve* (AUC-ROC) ging van 0,72 naar 0,58, terwijl de Hosmer-Lemeshow p -waarde daalde tot onder de 0,0001, hetgeen duidt op een zeer sterke discrepantie tussen de geschatte en de waargenomen kansen op een positieve bacteriekweek (dus op een slechte kalibratie). Omdat de inclusiecriteria en de gegevensverzameling van het tweede onderzoek exact gelijk waren aan die van het eerste, voegden we beide onderzoekspopulaties samen in een nieuw, samengesteld gegevensbestand. Bij het afleiden van een nieuwe index op basis van die 386 patiënten bleek dat alleen de leeftijd en het aantal dichtgeplakte ogen bij ontwaken een positieve uitslag van de bacteriekweek voorspelden, ongeacht de gehanteerde p -waarde. De leeftijd bleek lineair geassocieerd met de (logit van de) kans op een positieve kweek. De Hosmer-Lemeshow p -waarde van 0,756 wees, samen met de bijbehorende grafiek [figuur 1], op een goede kalibratie. De drie regressiecoëfficiënten (twee voor het aantal dichtgeplakte ogen en een voor de leeftijd) werden met respectievelijk 19%, 11% en 7% afgezwakt in verdere berekeningen. [Figuur 2] toont de kansen op een positieve bacteriekweek in samenhang met de leeftijd en het aantal (0, 1 of 2) dichtgeplakte ogen bij ontwaken.

De nieuwe index, die goed gekalibreerd bleek, classificeerde 48% (183/386) van de patiënten als laag-risico ($< 25\%$ kans op een positieve kweek) en 2% (7/386) als hoog-risico ($> 70\%$ kans). Voor volwassenen jonger dan 70 jaar zonder dichtgeplakte ogen bij ontwaken was die kans $< 25\%$. Voor volwassenen ouder dan 70 jaar met twee dichtgeplakte ogen bij ontwaken was die kans $> 70\%$.

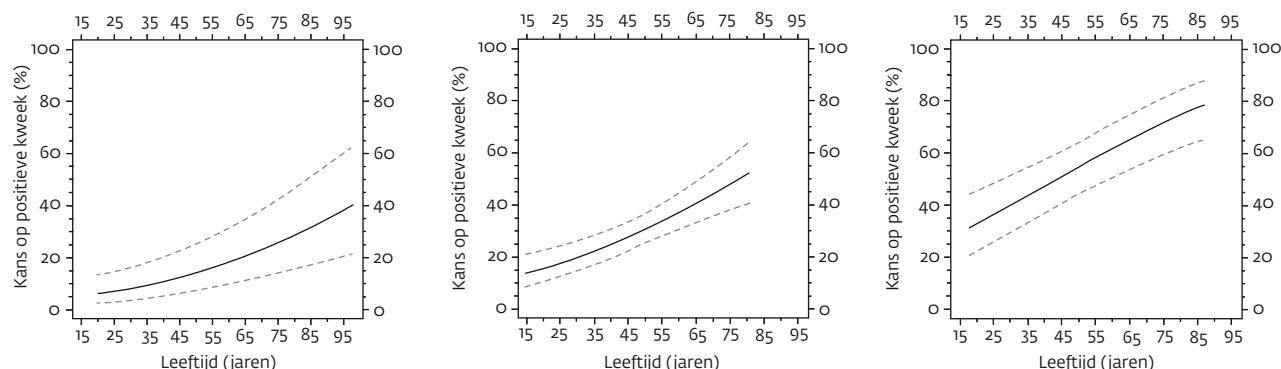
Figuur 1 Hosmer-Lemeshow kalibratiegrafieken waarin de door de index voorspelde kansen worden afgezet tegen de werkelijk waargenomen kansen in tien groepen van ongeveer gelijke grootte (386/10)



Afbeelding A toont de kalibratie voor een index gebaseerd op leeftijd en aantal dichtgeplakte ogen bij ontwaken. De grafiek laat zien dat de voorspelde en de waargenomen kansen elkaar niet veel ontlopen; de hoge p -waarde van 0,756 ondersteunt dit.

Afbeelding B toont de kalibratie wanneer de indicator 'type roodheid' (alleen perifeer versus gehele conjunctiva en/of pericorneaal) aan de index zou worden toegevoegd. In de vier groepen met de hoogste voorspelde kans neemt de discrepantie met de waargenomen kans sterk toe. Dit voorbeeld illustreert dat men niet kan volstaan met het controleren van de p -waarde (hier 0,235) maar altijd ook naar de grafiek moet kijken.

Figuur 2 Diagnostische indicatoren voor een positieve bacteriekweek bij volwassenen die de huisarts bezoeken met symptomen van een infectieuze conjunctivitis: leeftijd en aantal (van links naar rechts: 0, 1 en 2) dichtgeplakte ogen bij ontwaken



De ononderbroken lijnen tonen de kansen op een positieve bacteriekweek (prevalenties), de stippellijnen geven 95%-betrouwbaarheidsintervallen aan. Om de validiteit van de index in nieuwe patiëntenpopulaties te vergroten, zijn de kansen en betrouwbaarheidsintervallen berekend op basis van afgezwakte regressiecoëfficiënten.

BESCHOUWING

De diagnostische index voor bacteriële conjunctivitis bij volwassenen die is opgenomen in de NHG-Standaard Het rode oog blijkt bij nader inzien te vroeg geïmplementeerd te zijn. Externe validatie wees uit dat de index de kansen op een positieve bacteriekweek niet goed inschat. Wij hebben de index opnieuw afgeleid op basis van een grotere dataset met meer positieve kweken en betere statistische methodes, en zijn daarmee gekomen tot een handzaam en hopelijk bruikbaar model.

Onze eerdere index was gebaseerd op slechts 56 positieve kweken en de statistische analyse was niet erg robuust (*forward stepwise* variabelenselectie zonder *bootstrap*, geen *shrinkage*),¹ hetgeen leidde tot een overoptimistisch model. De hier beschreven index, gebaseerd op 140 positieve kweken, is waarschijnlijk robuuster, maar strikt genomen is ook bij deze index externe validatie nodig.⁷⁻⁹ De index gebruikt uitsluitend informatie uit de anamnese en kan dus telefonisch worden toegepast, onder voorwaarde dat de arts aan de telefoon keratitis, iritis en onze andere uitsluitcriteria veilig kan uitsluiten.

CONCLUSIE

Ons onderzoek bevestigt nog eens dat ongeveer eenderde van de volwassenen die zich bij de huisarts melden met acute infectieuze conjunctivitis een positieve bacteriekweek heeft en dus waarschijnlijk een bacteriële conjunctivitis. Behandeling daarvan bekort de duur van de klachten,^{10,11} dus een eenvoudige diagnostische test waarmee men een kweek kan vermijden lijkt aantrekkelijk.

De nieuwe index lijkt tevens bruikbaar om bacteriële conjunctivitis uit te sluiten bij patiënten jonger dan 70 jaar die in de anamnese aangeven dat zij bij ontwaken géén dichtgeplakte ogen hebben. Dat geeft de huisarts een eenvoudig instru-

ment in handen om de kans te schatten dat de conjunctivitis geen bacteriële oorsprong heeft en dus geen behandeling met lokale antibiotica behoeft. En onderzoekers kunnen onze index gebruiken om tot homogener onderzoekspopulaties te komen voorzover het de kans op een bacteriële verwekker betreft.

Tot slot onderstreept ons onderzoek nog eens het belang van externe validatie van diagnostische indices.

DANKBETUIGING

We bedanken alle deelnemende huisartsen en hun patiënten voor hun tijdsinvestering en enthousiaste deelname, waar geen vergoeding tegenover stond. ■

LITERATUUR

- 1 Rietveld RP, Ter Riet G, Bindels PJ, Sloos JH, Van Weert HC. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *BMJ* 2004;329:206-10.
- 2 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.
- 3 Everitt H, Little P. How do GPs diagnose and manage acute infective conjunctivitis? A GP survey. *Fam Pract* 2002;19:658-60.
- 4 Hovding G. Acute bacterial conjunctivitis. *Acta Ophthalmol* 2008;86:5-17.
- 5 Van Weert HC, Tellegen E, Ter Riet G. A new diagnostic index for bacterial conjunctivitis in primary care. A re-derivation study. *Eur J Gen Pract* 2014;20:202-8.
- 6 Sauerbrei W. The use of resampling methods to simplify regression models in medical statistics. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 1999;48:313-29.
- 7 Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000;19:453-73.
- 8 Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2009;338:b605.
- 9 Toll DB, Janssen KJ, Vergouwe Y, Moons KG. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review. *J Clin Epidemiol* 2008;61:1085-94.
- 10 Sheikh A, Hurwitz B, Van Schayck CP, McLean S, Nurmatov U. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD001211.
- 11 Jefferis J, Perera R, Everitt H, Van Weert H, Rietveld R, Glasziou P, et al. Acute infective conjunctivitis in primary care: who needs antibiotics? An individual patient data meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2011;61:e542-8.