

Het rode oog: diagnostiek en inschatting van de ernst

Referentie

Narayana S, McGee S. Bedside diagnosis of the 'red eye': a systematic review. *Am J Med* 2015;128:1220-4.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.06.026

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Welke klinische tekenen wijzen bij volwassenen met een rood oog op een ernstige aandoening? Welke symptomen en klinische tekenen kunnen een bacteriële infectie onderscheiden van een virale infectie of van een allergie bij volwassenen met conjunctivitis?

Achtergrond

Bij patiënten met een rood oog moeten artsen de ernst van de aandoening kunnen evalueren om eventueel onmiddellijk te kunnen doorverwijzen. Bij vermoeden van conjunctivitis lijkt het belangrijk om een bacteriële etiologie te kunnen onderscheiden van een virale etiologie of van een allergie, zodat eventueel een antibioticumbehandeling gestart kan worden. We beschikken momenteel niet over goed geëvalueerde en accurate, algemeen aanvaarde diagnostische criteria om te kunnen antwoorden op deze klinische vragen.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (via PubMed) van 1966 tot april 2014
- raadpleging van de referentielijsten van de geselecteerde artikels
- restrictie tot Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- studies die voldeden aan de volgende 3 criteria:
 - inclusie van opeenvolgende volwassenen met een rood oog die eventueel het diagnostische standaardonderzoek met behulp van spleetlamp ondergingen om een ernstige aandoening (uveïtis, keratitis, cornea-erosie, scleritis) te kunnen onderscheiden van een goedaardige aandoening (conjunctivitis, episcleritis, subconjunctivale bloeding), of opeenvolgende volwassenen met vermoeden van conjunctivitis bij wie een bacteriële kweek werd afgenomen van de conjunctivale afscheiding (bacteriële conjunctivitis gedefinieerd als positief voor *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* of *S. aureus*)
 - studies met een duidelijke omschrijving van de klinische bevindingen
 - studies met voldoende informatie om 2x2 tabellen te genereren voor de berekening van de sensitiviteit, de specificiteit en de **likelihood ratio's**
- exclusie van studies bij kinderen (<18 jaar) of bij patiënten met vermoeden van trachoom
- finale inclusie van 5 studies voor de evaluatie van de ernst van de aandoening en 3 studies voor de differentiatie tussen bacteriële conjunctivitis en een andere etiologie.

Bestudeerde populatie

- voor diagnostiek van de ernst van de aandoening (5 studies):
 - 957 volwassenen
 - inclusie van patiënten met een rood oog in 4 studies en van patiënten met verschillende oogklachten in 1 studie
 - alle patiënten ondergingen een spleetlamponderzoek: bij 4 tot 59% (gemiddeld 27%) was er sprake van een ernstige aandoening
- voor diagnostiek van bacteriële conjunctivitis (3 studies):
 - 281 volwassenen
 - bij alle patiënten werd een bacteriële kweek afgenomen: 45% was positief
 - talrijke en verschillende exclusiecriteria naargelang de studies: trauma in de voorgeschiedenis, oogchirurgie, chemisch letsel, wazig zicht, contactlenzen, vermoeden van uveïtis of aanwijzingen voor fractuur van de orbitabodem.

Uitkomstmeting

- sensitiviteit en specificiteit
- **positieve en negatieve likelihood ratio** (LR+ en LR-)
- Rietveld-score (*zie bespreking*).

Resultaten

- diagnostiek van de ernst van de aandoening: *zie tabel 1*

Tabel 1. Ernst van de aandoening: sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve likelihood ratio's (met 95% BI) van de verschillende bevindingen (N=5, n=957).

Bevinding	Aantal studies	Sensitiviteit	Specificiteit	LR+ (95% BI)	LR- (95% BI)
Directe fotofobie (directe reactie op blootstelling aan licht)	3	54 tot 77	80 tot 98	8,3 (2,7 tot 25,9)	0,4 (0,3 tot 0,5)
Indirecte fotofobie (consensuele lichtreactie)	1	44	98	28,8 (1,8 tot 459)	0,6 (0,4 tot 0,7)
Vinger tot neus convergentietest (pijn tijdens pupillaire constrictie bij het dichtbij zien, synkinesie)	1	74	97	21,4 (12 tot 38,2)	0,3 (0,1 tot 0,6)
Anisocorie (kleinere pupil in het rode oog met een verschil van meer dan 1 mm)	1	19	97	6,5 (2,6 tot 16,3)	0,8 (0,8 tot 0,9)

- diagnostiek van bacteriële conjunctivitis:
 - geen enkele gemeenschappelijke bevinding geëvalueerd in de 3 geïncludeerde studies
 - gemeenschappelijke bevindingen in 2 studies en combinatie van bevindingen in de studie van Rietveld et al. (n=177): *zie tabel 2*

Tabel 2. Diagnostiek van bacteriële versus virale conjunctivitis of allergie: sensitiviteit, specificiteit, positief en negatieve likelihoodratio's (met 95% BI) van de bevindingen in 2 studies (n=maximum 222) en in de studie van Rietveld et al. (n=177).

Bevinding	Aantal studies	Sensitiviteit	Specificiteit	LR+ (95% BI)	LR- (95% BI)
Jeuk	2	33 tot 58	37 tot 70	0,9 (0,7 tot 1,2)	1 (0,8 tot 1,4)
Branderige ogen	2	11 tot 65	43 tot 74	0,9 (0,4 tot 2)	1 (0,7 tot 1,5)
Purulente afscheiding	2	32 tot 50	85 tot 94	3,9 (1,7 tot 9,1)	
Rietveld-score* ≥ 4	1	39	94	6,6 (3 tot 14,6)	

* Rietveld-score: 2 verkleefde ogen 's morgens: +5 punten; 1 verkleefd oog 's morgens: +2 punten; jeukend oog: -1 punt; voorgeschiedenis van conjunctivitis: -2 punten (2).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat verschillende tekenen op een accurate manier een onderscheid kunnen maken tussen een ernstige en een goedaardige aandoening bij volwassenen met een rood oog, en een bacteriële conjunctivitis kunnen onderscheiden van een virale of allergische aandoening bij volwassenen met vermoeden van conjunctivitis.

Financiering van de studie

Geen.

Belangenconflicten van de auteurs

De tweede auteur kreeg vergoedingen van de uitgever Elsevier voor zijn handboek *Evidence-Based Physical Diagnosis*, 3rd Edition.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze studie toont duidelijk aan hoe het niet moet.

Bij het zoeken naar studies beperkten de auteurs zich tot één enkele databank, terwijl een systematische review raadpleging van minimum 2 databanken vereist. Ze zochten in MEDLINE via PubMed en niet via OVID dat performanter is. De criteria om studies te selecteren waren zeer vaag en niet correct voor de diagnostische evaluatie van de ernst van een oogaandoening. Een van de inclusiecriteria, 'eventueel een spleetlamponderzoek', kan zorgen voor een onjuiste diagnose in het geval dat dit onderzoek niet werd uitgevoerd. De diagnostische criteria die de auteurs van deze systematische review hanteerden, zijn telkens maar in één geïncludeerde studie geëvalueerd, waardoor de resultaten zeer partieel zijn. Het aantal gemeenschappelijke criteria onder de verschillende studies was zeer gering. In hun bespreking wijzen de auteurs op het (zeer) kleine aantal studies, het over het algemeen geringe aantal geïncludeerde patiënten en een belangrijke bias bij de evaluatie van pupillaire constrictie (gebeurde door dezelfde persoon als diegene die het spleetlamponderzoek uitvoerde). Ze besteden echter geen aandacht aan de zeer grote klinische heterogeniteit van de geïncludeerde populaties (zie volgende paragraaf).

Positief punt: de auteurs gebruikten bij de gepoolde effectschatting het random effects model. Maar dat is evenwel geen oplossing voor alle hoger vermelde methodologische beperkingen.

Interpretatie en resultaten in perspectief

Studies over de ernst van de aandoening

Bij 4 tot 59% van de patiënten (gemiddeld 27%) was de aandoening ernstig, wat wijst op klinisch heterogene onderzoekspopulaties. De positieve likelihoodratio van indirecte fotofobie bedroeg 28,8. (Dat komt overeen met een **aantonende kracht** van 28,8 en is dus een sterk argument). De negatieve likelihoodratio van indirecte fotofobie was echter 0,6 (komt overeen met een **uitsluitende kracht** van 1,75), waardoor de afwezigheid van indirecte fotofobie een (zeer) zwak argument is om een ernstige aandoening uit te sluiten. 23 tot 56% van de geïncludeerde patiënten met een ernstige aandoening had geen fotofobie. Hetzelfde doet zich voor met het criterium 'anisocorie'. De positieve likelihoodratio bedroeg 6,5. Dat komt overeen met een aantonende kracht van 6,5 en is dus een sterk argument. Maar de negatieve likelihoodratio van 0,8 die overeenkomt met een uitsluitende kracht van 1,19, betekent dat afwezigheid van anisocorie een zeer zwak argument is om een ernstige aandoening uit te sluiten. In de geïncludeerde studies had 81% van de patiënten met een ernstige aandoening geen anisocorie. Deze 2 bevindingen hebben dus bij veel patiënten tot een vals-negatief resultaat geleid, maar bij weinig patiënten daarentegen tot een vals-positief resultaat. Het ging dus om goede argumenten (indien aanwezig) om een ernstige aandoening te bevestigen en om zwakke argumenten (indien afwezig) om een ernstige aandoening uit te sluiten. Deze systematische review toont aan dat bij patiënten met een rood oog de performantie van de klassiek gerapporteerde, te evalueren alarmsymptomen (NHG-Standaard 'Het rode oog' (1)) namelijk pijn, visusdaling en fotofobie, alleen voor fotofobie geëvalueerd is.

De NHG-Standaard vermeldt, zonder een referentie aan te geven, dat het ontbreken van de alarmsymptomen pijn, fotofobie en visusdaling een aandoening van de cornea of van de voorste oogkamer met grote waarschijnlijkheid uitsluit, maar dat de aanwezigheid ervan allerm minst een bewijs is voor deze aandoeningen (1). Dat is diagnostisch gezien niet bepaald een hulp voor zorgverleners.

Studies over de diagnostiek van bacteriële conjunctivitis of conjunctivitis met een andere etiologie

Van de 3 geïncludeerde studies vond alleen de studie van Rietveld et al. plaats in de huisartsgeneeskunde (2). Het is ook de grootste studie (177 patiënten) van deze systematische review. In de studie van Zegans et al. includeerden de auteurs universiteitsstudenten tijdens een epidemie van pneumokokkenconjunctivitis (3). 67 studenten volgden een screeningsprotocol en de diagnostische evaluatie is opgenomen in de hier besproken systematische review. De derde studie is veel ouder en includeerde een klein aantal patiënten met conjunctivitis in een binnenstedelijk ziekenhuis om het aantal gevallen van Chlamydia-conjunctivitis op te sporen (4).

In deze 3 studies hanteerden de auteurs veel en ook uiteenlopende exclusiecriteria (*zie samenvatting*). Bij deze klinisch heterogene populaties met conjunctivitis evalueerden de 3 studies geen enkel gemeenschappelijk diagnostisch criterium. Minerva gaf in 2006 commentaar op de studie van Rietveld et al. (5,2). Deze auteurs stellen een probabiliteitscore voor om de kans op een bacteriële conjunctivitis te beoordelen. Volgens hun evaluatie is de kans op een bacteriële conjunctivitis meer waarschijnlijk bij aanwezigheid van 1 verkleefd oog (+ 2 punten), maar vooral van 2 verkleefde ogen (+ 5 punten), en minder waarschijnlijk bij aanwezigheid van jeuk (-1 punt) en antecedenten van (infectieuze) conjunctivitis (-2 punten). Een Rietveld-score van minstens 4 punten is een goed argument voor de diagnose van conjunctivitis van bacteriële oorsprong. Is een dergelijke vooruitgang op het vlak van diagnostische probabiliteit ook nuttig voor de arts en voor de patiënt? Bij de meerderheid van de patiënten geneest een bacteriële conjunctivitis spontaan zonder complicaties binnen de 7 dagen (6). Het voordeel van een lokale antibioticumbehandeling is (zeer) beperkt. Uit de resultaten van een analyse van de Cochrane Collaboration blijkt dat bij de globale populatie van alle studies, een antibioticum de gemiddelde duur van de symptomen (5 dagen) kan verminderen met 1,5 dagen (7). Clinical Evidence besluit dat lokale antibiotica een marginaal voordeel hebben en dat het zeer moeilijk is om de exacte mate van genezing te bepalen (van 2 tot 7 dagen), omdat de resultaten naargelang het soort antibioticum en naargelang de gehanteerde uitkomstmaten verschillen (8). Wanneer we ons beperken tot studies bij patiënten in de eerste lijn, zijn de resultaten nog minder gunstig: er is geen bewijs dat lokale antibiotica werkzamer zijn dan placebo (placebo-oogdruppels in zekere mate ook werkzaam?) bij eerstelijnspatiënten met acute bacteriële conjunctivitis (minder dan 4

weken). Lokale antibiotica leiden misschien tot een statistisch significant voordeel bij patiënten met purulente afscheiding en lichte roodheid van het oog, maar het klinische voordeel is gering en de klinische relevantie is twijfelachtig (9,10). In vergelijking met geen behandeling was er een geringe winst voor lokale antibiotica.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van zeer geringe methodologische kwaliteit illustreert dat goede diagnostische studies voor de evaluatie van de ernst van de aandoening of van de diagnostische etiologie van conjunctivitis (bacteriële of andere oorzaak), zeldzaam zijn bij volwassenen met een rood oog. De elementen die deze systematische review aanbrengt, zijn niet betrouwbaarder dan de elementen die in de weinige, oorspronkelijke studies vermeld worden.

Voor de praktijk

In de NHG-Standaard 'Het rode oog' komt de bewijskracht voor de accuraatheid van sommige bevindingen voor de differentiatie tussen een ernstige of een goedaardige aandoening bij het rode oog niet aan bod (1). De hier besproken systematische review van geringe methodologische kwaliteit toont een zeker nut aan (met geringe bewijskracht) voor fotofobie en pijn tijdens pupillaire constrictie bij het dichtbij zien.

Om een onderscheid te kunnen maken tussen bacteriële conjunctivitis en conjunctivitis met een andere etiologie, bevestigt deze systematische review dat de Rietveld-score op dit ogenblik het meest performant is, maar het nut van een lokaal antibioticum bij bacteriële conjunctivitis is klinisch weinig of niet relevant in de eerste lijn.

Referenties

1. Rietveld RP, Cleveringa JP, Blom GH, et al. NHG-Standaard Het rode oog (eerste herziening). Huisarts Wet 2006;49:78-91.
2. Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJ, et al. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *BMJ* 2004;329:206-10. DOI: 10.1136/bmj.38128.631319.AE
3. Zegans ME, Sanchez PA, Likosky DS, et al. Clinical features, outcomes, and costs of a conjunctivitis outbreak caused by the ST448 strain of *Streptococcus pneumoniae*. *Cornea* 2009;28:503-9. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181909362
4. Fitch CP, Rapoza PA, Owens S, et al. Epidemiology and diagnosis of acute conjunctivitis at an inner-city hospital. *Ophthalmology* 1989;96:1215-20. DOI: 10.1016/S0161-6420(89)32749-7
5. De Sutter A. Klinische diagnostiek van bacteriële conjunctivitis. *Minerva* 2005;4(10):155-6.
6. Rose P. Management strategies for acute infective conjunctivitis in primary care: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1903-21. DOI: 10.1517/14656566.8.12.1903
7. Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, et al. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD001211.pub3
8. Epling J. Bacterial conjunctivitis. *BMJ Clin Evid* 2012;2012:0704.
9. Jefferis J, Perera R, Everitt H, et al. Acute infective conjunctivitis in primary care: who needs antibiotics? *Br J Gen Pract* 2011;61:e542-8. DOI: 10.3399/bjgp11X593811
10. Chevalier P. Acute conjunctivitis in de eerste lijn: geen antibioticum? *Minerva* 2012;11(2):21-2.