

Door de symptomen het infect niet zien

B. Hengeveld*

In de wondzorg wordt men vaak geconfronteerd met wonden waarvan het niet duidelijk is of er sprake is van een infectie. Het biopt is de meest betrouwbare methode om dit te bepalen, gevolgd door een wondkweek op basis van een swab volgens de Levine techniek (1). Daarop wachten om een eerste beleid te bepalen is vaak niet wenselijk. Er zal dan vertrouwd moeten worden op de klinische blik. Er zijn diverse criteria bekend die de klinische blik kunnen leiden, zoals de IDSA-criteria. Maar hoe betrouwbaar zijn die? En hoe bepaalt men infectie? Het doel van dit artikel is het bespreken van eigenschappen van onderzoek naar diagnostische tests.

2x2 tabel

Een belangrijk hulpmiddel bij het beoordelen van de waarde van een diagnostische test is de 2x2 tabel. In de meest gebruikte vorm ziet deze eruit zoals in figuur 1. In de kolommen staan de uitslagen van de referentietest. Dit wordt ook wel de 'gouden standaard' genoemd. In het geval van het diagnosticeren van wondinfecties is het biopt dus de gouden standaard. De indextest is de test die beoordeeld wordt. In dit artikel zal dat de klinische blik zijn van de zorgverlener.

		Referentietest ('gouden standaard')	
		+	-
Indextest	+	A	B
	-	C	D

Figuur 1. 2x2 tabel.

In de vakken A, B, C en D worden de uitkomsten van de testen genoteerd: in A staan de gevallen die zowel door de indextest als door de referentietest als positief ('ziek') zijn bestempeld. In B staan de 'fout positieven': er is volgens de referentietest geen sprake van ziekte, maar volgens de indextest wel. C geeft overeenstemming weer tussen de index- en de referentietest voor de afwezigheid van ziekte. In D staan de fout negatieven: de indextest heeft hier ten onrechte geconstateerd dat er niets aan de hand is (en evidente beperking van deze methode is dat een indextest nooit beter kan zijn dan een referentietest). Met deze kennis in het achterhoofd kunnen we een en ander over de waarde van een test te weten komen.

Testen op infectie

We nemen als voorbeeld een groep van 81 mensen met een wond in het ziekenhuis in Enschede. We willen heel graag dat de mensen met een infectie worden opgespoord, zodat we hen zo snel mogelijk kunnen behandelen. Bij alle mensen komt een wondverpleegkundige om te kijken of er sprake is van een infectie. Kunnen we zomaar vertrouwen op de uitslag van deze verpleegkundige? Tabel 2 is gebaseerd op het werk van Blokhuis-Arkes et al (2).

		Wondswab		
		+	-	
Wondverpleegkundige	+	12	17	29
	-	19	33	52
		31	50	81

Tabel 1. Is infectie daadwerkelijk aanwezig?

Volgens de wondverpleegkundige is er bij 12 mensen sprake van een infectie. Bij 19 mensen is er géén sprake van een infectie volgens de verpleegkundige. De referentietest is microbiologische analyse van wondswabs. De prevalentie van infecties in deze groep mensen is $31/81 = 0,38$, oftewel 38%. Men kan direct zien dat de klinische blik en de analyse van de swab verschillen. Van de 31 mensen met infectie geeft de wondverpleegkundige bij 19 personen ten onrechte aan dat er géén sprake is van een infectie. En van de 50 personen zonder infectie, krijgen er 17 te horen dat ze wél een infectie hebben.

Sensitiviteit en specificiteit

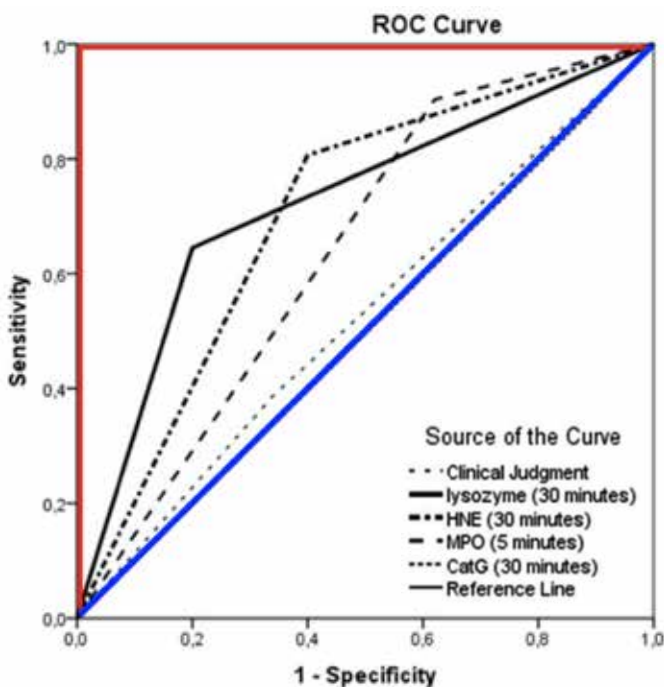
Twee begrippen die deze eigenschappen omschrijven, zijn de sensitiviteit en de specificiteit van een test. Een heel sensitieve test zal weinig infecties missen (weinig fout negatieve uitslagen). Een test met een heel hoge specificiteit zal zelden positief zijn bij afwezigheid van een infectie (weinig fout positieve uitslagen). In werkelijkheid is het zo dat een meer sensitieve test doorgaans minder specifiek is, en andersom. Testen met hoge sensitiviteit en een kleinere specificiteit zijn dus vooral informatief bij een negatieve uitslag; ze zijn dus vooral geschikt voor het uitsluiten van ziekte. Testen die vooral heel specifiek zijn hebben vooral nut bij een positieve uitslag. Ze zijn dus beter in het bevestigen van een aandoening. Een bekend ezelsbruggetje dat daarbij hoort is 'SpInSnOut' (Specific rules In, Sensitive rules Out)

De sensitiviteit en specificiteit van een test kunnen in getallen worden uitgedrukt. In dit geval geldt:

- De aanwezigheid van een infectie geeft 38,7% kans op een wondverpleegkundige die zegt dat de wond is geïnfecteerd ($12/31 = 0,387$). De sensitiviteit van de klinische blik is 38,7%
- De afwezigheid van ziekte geeft 66,0% kans op negatieve uitslag ($33/50 = 0,66$): dit is de specificiteit van de klinische blik.

Accuratesse en de Receiver Operator Curve

Sensitiviteit en specificiteit samen geven een beeld van de accuratesse van een diagnostische test. Die kunnen grafisch samen worden weergegeven in een zgn. Receiver Operator Curve (ROC) (figuur 2).



Figuur 2. De ROC uit de publicatie van Blokhuis-Arkes et al.

Op de X-as staan de fout negatieven (1- specificiteit) en op de Y de correct positieven (sensitiviteit). De assen lopen van 0 tot 1. De oppervlakte onder deze curve geeft de accuratesse (bekend als AUC, Area Under the Curve) aan. Een perfecte test heeft een AUC van 1: 100% sensitief en specifiek. Dit wordt weergegeven door de rode lijn in de grafiek. Een test waarvan de ROC de blauwe lijn volgt heeft dezelfde waarde als het opgooien van een muntje. De AUC is 0,5. Helaas volgt de 'clinical judgment' die lijn angstvallig goed.

Voorspellende waarde

Sensitiviteit en specificiteit zeggen echter alleen maar wat over de wondverpleegkundige. De patiënt is vooral geïnteresseerd in wat de waarde is van de diagnose van de verpleegkundige.

Daarbij zijn de begrippen positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van belang. De positief voorspellende waarde geeft de kans op ziekte als de uitslag van een test positief is. De negatief voorspellende waarde geeft de kans op afwezigheid van ziekte als de uitslag van de test negatief is.

We kunnen daar de volgende getallen aan verbinden;

- Als de verpleegkundige denkt dat er sprake is van een infectie, dan is dat in 41,4% van de gevallen ook daadwerkelijk zo ($12/29 = 0,414$)
- Als de verpleegkundige denkt dat er geen sprake is van een infectie, dan is dat in 63,5% van de gevallen ook echt zo. ($33/52 = 0,635$)

We zien hier direct dat er een probleem opduikt: als iemand uit deze groep te horen krijgt dat er sprake is van een infectie, is de kans nog steeds groter dat er géén sprake is van een infectie. En bijna 40% van de mensen met een infectie wordt gemist.

Daarbij moet nog in ogenschouw worden genomen dat voorspellende waarde van een test afhankelijk is van de prevalentie van een aandoening. De populatie in het onderzoek van Blokhuis-Arkes et al. had een infectieprevalentie van 38,3%. In populaties waarin dat getal kleiner is neemt de positief voorspellende waarde af. In tabel 2 kunt u het zelf uitrekenen.

		Wondswab		
		+	-	
Wondverpleegkundige	+	6	22	28
	-	9	44	53
		15	66	81

Tabel 2. De sensitiviteit en specificiteit zijn nagenoeg gelijk gehouden.

Likelihood ratio's en het nomogram

Zorgverleners willen snel gebruik kunnen maken van een test en hebben doorgaans geen zin om tabellen op te stellen om de positief voorspellende en de negatief voorspellende waarde uit te rekenen. Dan komen likelihood ratio's van pas. We onderscheiden een likelihood ratio van een positieve uitslag (LR+) en een likelihood ratio van een negatieve uitslag (LR-). De LR+ geeft de verhouding (ratio) weer tussen mensen met en mensen zonder infectie bij een positieve uitslag. De LR- geeft die verhouding weer voor een negatieve uitslag. De LR+ en LR- worden berekend met behulp van de sensitiviteit en specificiteit van de test en zijn daardoor niet afhankelijk van de prevalentie van een aandoening.

De klinische blik kent de volgende LR's bij het herkennen van infecties:

$$LR+ = \frac{\text{sensitiviteit}}{100 - \text{specificiteit}} \quad \text{en:} \quad LR- = \frac{100 - \text{sensitiviteit}}{\text{specificiteit}}$$

In ons voorbeeld wordt dat:

$$LR+ = \frac{38,7}{100 - 66} = 1,14 \quad \text{en:} \quad LR- = \frac{100 - 38,7}{66} = 0,93$$

Deze getallen kunnen we gebruiken om, met behulp van de voorafkans (ook wel post-test probability) op een infectie, de uiteindelijke kans op een infectie te berekenen. We moeten dan wel eerst de voorafkans omzetten in odds.

Odds geven de verhouding weer tussen het aantal mensen met en het aantal mensen zonder infectie (ter vergelijking: de kans geeft de verhouding weer tussen mensen met (of zonder) infectie en de totale groep). De odds zijn in de eerste groep dus $31/50 = 0,62$. Deze kunnen we vervolgens vermenigvuldigen met de LR om de odds op een infectie te berekenen.

Bij een positieve uitslag geldt dus: $0,62 \times 1,14 = 0,71$

Om odds om te rekenen naar kans gebruiken we de volgende formule:

$$P = \frac{\text{odds}}{1 + \text{odds}}$$

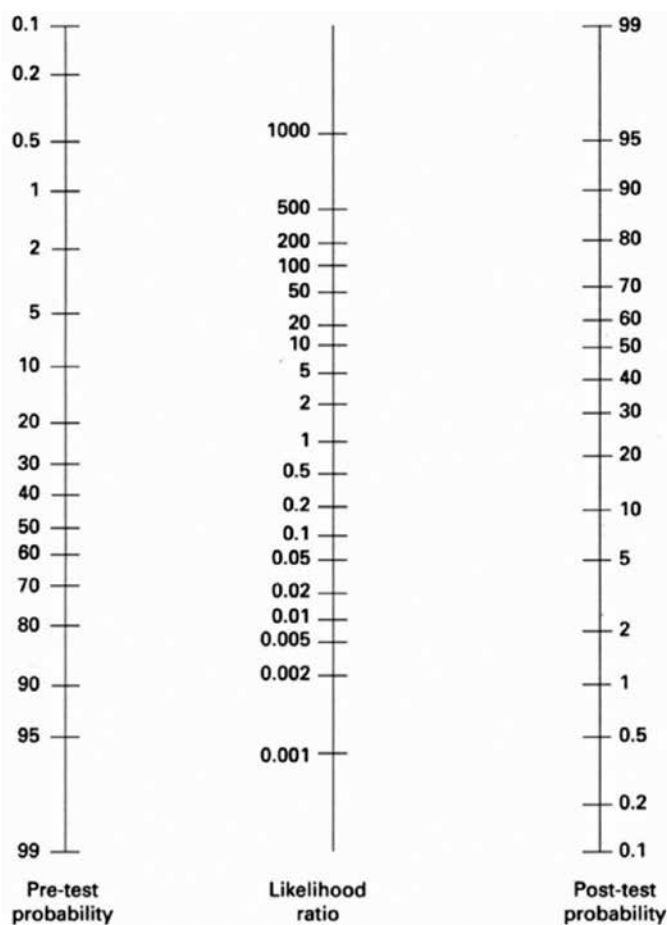
Dus: $0,71/1,71 = 0,415$. Dit staat bekend als de post-test probability.

Na toepassing van de klinische blik van de verpleegkundige is de kans op een infectie dus 41,5%. Dat is hetzelfde als de positief voorspellende waarde die we vonden in de eerste groep (in de afronding gaat er wat informatie verloren). Een negatieve uitslag geeft de volgende odds: $0,62 \times 0,93 = 0,58$

Na omzetten levert dat 36,7% kans op een infectie. Dat is hetzelfde als een kans van 63,3% op geen infectie; de

negatief voorspellende waarde. Bij iedere voorafkans op ziekte is op deze manier de waarschijnlijkheid van een infectie uit te rekenen. Een hulpmiddel hierbij is het nomogram. Voordeel is dat men uit kan gaan van de voorafkans en deze niet eerst hoeft om te rekenen naar odds.

In het nomogram (figuur 3) kan een lijn getrokken worden van de voorafkans (bijv. 38%), door de likelihood ratio (bijv. 1,14). Waar deze lijn snijdt met de derde kolom wordt de kans op een infectie gegeven. Voor wie hier verder mee wil experimenteren is er <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>



Figuur 3. Nomogram voor kansberekening op een infectie.

Concluderend

Het bepalen van de waarde van diagnostische tests kent onder het oppervlak enkele eigenschappen die contra-intuïtief zijn. Voor de dagelijkse praktijk zijn vooral de voorspellende waarde (en likelihood ratios) van belang. Zelfs hoog opgeleide zorgverleners hebben daar echter moeite mee (3). We hebben gezien dat we ons vertrouwen in onze klinische blik misschien wat moeten temperen, zeker als de voorafkans dat iemand een infectie heeft niet zo groot is. Er is echter een belangrijke kanttekening te plaatsen bij het onderzoek door Blokhuis-Arkes et al: de analyse van een wondswab is gekozen als de referentietest, terwijl het biopt de gouden standaard is. Wondswabs vertonen

matige overeenstemming met biopten en kennen beperkte voorspellende waarden (1,4). Dat is een belangrijk punt om in diagnostisch onderzoek in de gaten te houden: een matige referentietest beperkt de bewijskracht van een onderzoek! De uitslagen van het onderzoek van Blokhuis-Arkes et al. komen echter overeen met andere onderzoeken. Zo vonden Reddy et al. in hun review vergelijkbare resultaten voor de diagnose van infecties in chronische wonden op basis van klinische verschijnselen in vergelijking met biopten (5). Met uitzondering van pijn was de waarde van symptomen, zoals een vieze geur en purulent exsudaat, gemiddeld minimaal. Een muntje opgooien deed het niet veel slechter. In een klein onderzoek door Gardner et al. werden voor 'wound breakdown' ook goede voorspellende waarden gevonden (6).

In het onderzoek van Blokhuis-Arkes et al. werden de patiënten overigens niet alleen door verpleegkundigen gezien, maar ook door artsen en verpleegkundig specialisten. Stel dat op basis van de klinische blik wel of geen antibiotica werd voorgeschreven, dan zou dat in 44,4% van de gevallen foutief gebeuren, in vergelijking met wondswabs.

Literatuur

1. Copeland-Halperin LR, Kaminsky AJ, Bluefeld N, et al. **Sample procurement for cultures of infected wounds: a systematic review.** *Journal of Wound Care*, 2016;25(4),S1-10
2. Blokhuis-Arkes MH, Haalboom M, van der Palen J, et al. **Rapid enzyme analysis as a diagnostic tool for woundinfection: Comparison between clinical judgment, microbiological analysis, and enzyme analysis.** *Wound Repair and Regeneration*, 2015;23(3):345-352. <http://view.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25816836>
3. Manrai AK, Bhatia G, Strymish, J, et al. **Medicine's uncomfortable relationship with math: calculating positive predictive value.** *JAMA internal medicine*, 2014;174(6):991-993
4. Rondas AA, Schols JM, Halfens RJ, et al. **Swab versus biopsy for the diagnosis of chronic infected wounds.** *Advances in skin & wound care*, 2013;26(5):211-219.
5. Reddy M, Gill SS, Wu W, et al. **Does this patient have an infection of a chronic wound?** *JAMA*, 2012;307(6):605-611. <http://view.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22318282>
6. Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. **The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection.** *Wound repair and regeneration*, 2001;9(3):178-186.

* Bram Hengeveld, redacteur Vilans KICK protocollen.
Wijkverpleegkundige. MSc student in Evidence Based Practice.
Lid WCS Commissie Ulcus cruris