

De waarde van CRP bij kinderen met koorts?

- **Klinische vraag** Hoe accuraat is CRP om een bacteriële infectie in het algemeen en een ernstige bacteriële infectie in het bijzonder te diagnosticeren bij baby's en kinderen met koorts?
- **Achtergrond** De meeste kinderen met koorts hebben een banale zelflimiterende aandoening waarvoor geen specifieke behandeling noodzakelijk is. De klinische tekens (niet pluis, dyspnoe, koorts en diarree) die een onderscheid kunnen maken tussen kinderen die baat hebben en kinderen die geen baat hebben bij een behandeling met antibiotica zijn weinig betrouwbaar¹. De CRP stijgt bij infectieuze en inflammatoire aandoeningen en deze toename is groter bij ernstige bacteriële infecties. Het CRP-gehalte zou men dus kunnen gebruiken als diagnostische test om kinderen te identificeren die mogelijk baat hebben bij antibiotica.

Analyse

A. De Sutter

Referentie

Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr* 2008;153:570-4.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en EMBASE tot december 2007
- literatuurlijsten van geïncludeerde onderzoeksartikelen en reviews.

Geselecteerde studies

- inclusie: studies die het bloed of serum CRP-gehalte vergeleken met de microbiologische diagnose als gouden standaard van
 - een ernstige bacteriële infectie versus een banale bacteriële of niet-bacteriële infectie of
 - een bacteriële infectie versus een virale infectie
- exclusie: studies bij gehospitaliseerde kinderen, studies met meer dan 10% neonati, studies met de diagnose van een specifieke aandoening (zoals meningitis, gastro-enteritis of artritis) als gouden standaard, studies bij kinderen met specifieke aandoeningen zoals kanker of nierinsufficiëntie
- inclusie van tien studies.

Bestudeerde populatie

- 2046 kinderen (77 tot 408 per studie) die zich op de spoedgevallendienst aanmeldden met koorts (koorts niet gedefinieerd in vier studies)
- in vier studies was minder dan 10% van de kinderen jonger dan één maand.

Uitkomstmeting

- studiekwaliteit geëvalueerd met de QUADAS-score (11-item versie)
- gepoolde sensitiviteit, specificiteit, positieve (LR+) en negatieve (LR-) likelihood ratio van een verhoogde CRP voor de diagnose van een ernstige bacteriële infectie en het onderscheid tussen een bacteriële en een virale infectie
- **random effects model.**

Resultaten

- studiekwaliteit: niet optimaal
- diagnose van een ernstige bacteriële infectie: zeven studies (1091 kinderen), prevalentie: 11 tot 29%, sensitiviteit: 0,77 (95% BI 0,68 tot 0,83), specificiteit: 0,79 (95% BI 0,74 tot 0,83), LR+: 3,64 (95% BI 2,99 tot 4,43), LR-: 0,29 (95% BI 0,22 tot 0,40), CRP was een onafhankelijke predictor van een ernstige bacteriële infectie (N=5)
- onderscheid tussen een bacteriële en een virale infectie: drie studies (722 kinderen), prevalentie van een bacteriële infectie: respectievelijk 28, 35 en 82%, geen pooling mogelijk omwille van heterogeniteit tussen de studies.

Besluit van de auteurs

Bij kinderen die zich voor het eerst aanmeldden met koorts, leverde een bepaling van het CRP-gehalte beperkte en onafhankelijke informatie om een ernstige bacteriële infectie uit te sluiten of aan te tonen. Door de lage sensitiviteit is CRP niet bruikbaar om alle bacteriële infecties uit te sluiten.

Financiering: University of Queensland New Staff Start-Up Grant, waarbij de financierende instantie niet tussenkwam in de studie.

Belangenvermenging: niet vermeld

1. Van den Bruel A, Aertgeerts B, Bruyninckx R, et al. Signs and symptoms for diagnosis of serious infections in children: a prospective study in primary care. *Br J Gen Pract* 2007;57:538-46.
2. Van den Bruel A, Bartholomeeusen S, Aertgeerts B, et al. Serious infections in children: an incidence study in family practice. *BMC Fam Pract* 2006;7:23.
3. Herrera P, Duffau C. Usefulness of C-reactive protein for the diagnosis of bacterial infections in children. A review. *Rev Med Chil* 2005;133:541-6.
4. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005;331:26-9.
5. van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004;10:620-30.
6. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008;168:2000-7; discussion 2007-8.
7. Berger MY, Boomsma LJ, Albeda FW, et al. NHC-Standaard Kinderen met koorts (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2008;51:287-96.
8. Van den Bruel A, Bruyninckx R, Vermeire E, et al. Signs and symptoms in children with a serious infection: a qualitative study. *BMC Fam Pract* 2005;6:36.



Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is uitgevoerd volgens de regels van de kunst. De literatuurzoektocht, de kwaliteitsbeoordeling en de data-extractie gebeurden volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration. De zoekmethode was breed genoeg om alle relevante studies te vinden. De auteurs beoordeelden de studiekwaliteit met een gevalideerd instrument en analyseerden en poolden de gegevens op een correcte manier. Ze poolden alleen de homogene studieresultaten volgens het random effects model.

De kwaliteit van de geïncludeerde studies was niet optimaal: de meeste studies rapporteerden slechts in beperkte mate iets over studie-uitval of over wat er gebeurde met niet te interpreteren resultaten. Het was vaak ook onduidelijk of de onderzoekers die de resultaten van de referentietest interpreteerden al dan niet op de hoogte waren van het resultaat van de CRP-bepaling. Een belangrijke bias is dus mogelijk en de diagnostische waarde van CRP kan in werkelijkheid nog kleiner zijn.

Interpretatie van de resultaten

Alle geïncludeerde studies van deze meta-analyse vonden plaats op een spoedgevallendienst. Dit verklaart de hoge prevalentie van ernstige bacteriële infecties voor deze studiepopulatie. Bij kinderen met koorts in de huisartsenpraktijk schat men de prevalentie van ernstige infecties op 1%². Deze lage voorkans beperkt de klinische bruikbaarheid van de test in de huisartsenpraktijk. Als we ervan uitgaan dat de voorkans van een ernstige bacteriële infectie bij kinderen met koorts op een spoedgevallendienst 7% bedraagt, zal de nakans bij een positieve CRP 22% bedragen en bij een normale CRP 2%. Met een prevalentie van 1% in de huisartsenpraktijk, zou de nakans bij een positieve CRP 4% bedragen en bij een normale CRP 0,3%. We kunnen dus besluiten dat de uitsluitende en vooral de aantoonende kracht van CRP voor de diagnose van een ernstige bacteriële infectie bij kinderen met koorts in de huisartsenpraktijk zeer beperkt is.

Andere studies

Een vroegere systematische review met minder recente studies, waaronder ook vier studies in een hospitaalsetting, kwam tot de conclusie dat CRP-bepaling bij kinderen met koorts niet nuttig is om te beslissen om al dan niet antibiotica voor te schrijven³. Een andere systematische review, waarvan geen enkele studie voldeed aan alle vooropgestelde kwaliteitscriteria, toonde aan dat CRP-bepaling noch voldoende gevoelig, noch voldoende specifiek is om een longinfiltraat (zes studies) of een bacteriële etiologie (twaalf studies) van een onderste luchtweginfectie uit te sluiten of aan te tonen⁴.

In de hier besproken systematische review van Sanders et al. waren ook drie studies opgenomen die procalcitonine (PCT) vergeleken met CRP. In deze studies bleek PCT een hogere sensitiviteit en negatief voorspellende waarde te hebben dan CRP. In een vroegere systematische review varieerde de sensitiviteit van PCT tussen 83 en 100% en de specificiteit tussen 70 en 100% om sepsis en meningitis op te sporen⁵. Een recente studie met 458 patiënten uit 53 huisartsenpraktijken toonde aan dat er 72% minder antibiotica werd voorgeschreven wanneer PCT bepaald werd⁶. Verder onderzoek is echter noodzakelijk om een uitspraak te kunnen doen over de diagnostische waarde van PCT in de huisartsenpraktijk.

Voor de praktijk

Een ernstige bacteriële infectie aanzien voor een banale virale infectie en het kindje onbehandeld naar huis sturen om nadien te vernemen dat het maar net gered kon worden (of erger), het is de nachtmerrie van elke (huis)arts. Om dit te vermijden schrijven we talloze keren nutteloos antibiotica voor. Het is nu eenmaal quasi onmogelijk om op klinische basis een ernstige bacteriële infectie te onderscheiden van een ernstige virale infectie. Een eenvoudige test - ook al is het een bloedtest - die ons kan helpen om deze twee aandoeningen beter van elkaar te onderscheiden, zou zeker een aanwinst zijn.

Uit deze review van Sanders et al. blijkt nu dat CRP geen antwoord kan geven op de vraag welke van de kinderen met koorts lijden aan een ernstige bacteriële infectie. De NHC-Standaard over kinderen met koorts besluit dat geen enkele laboratoriumtest voldoende specifiek is om kinderen met een ernstig verlopende infectie in een vroeg stadium te herkennen⁷. In afwachting zullen we verder moeten vertrouwen op onze klinische indruk en op ons pluis/niet-pluis gevoel. In een kwalitatief onderzoek met achttien kinderen, gehospitaliseerd omwille van een ernstige ziekte, waren de belangrijkste diagnostische tekenen: veranderd gedrag (irritatie of slaperigheid), huilen (kreunen of ontroostbaar huilen), indruk van de ouders (andere presentatie dan eerdere ziekte, ernstige en langdurige symptomen, optreden van een kritische gebeurtenis)⁸.

● Besluit Minerva

Uit deze studie blijkt dat CRP in beperkte mate ernstige infecties kan aantonen of uitsluiten. De test moet steeds geïnterpreteerd worden binnen de context van de andere klinische bevindingen en is niet accuraat genoeg om een ernstige infectie uit te sluiten.

