

Ambulante diagnose van ernstige infecties bij kinderen

- **Klinische vraag** Wat is de diagnostische waarde van klinische tekens om in een ambulante setting bij kinderen een ernstige infectie aan te tonen of uit te sluiten?
- **Achtergrond** Een vroege en accurate diagnose van ernstige infecties bij kinderen is essentieel om de hoge morbiditeit en mortaliteit ervan te verminderen. Een ernstige levensbedreigende infectie vraagt een snelle doorverwijzing en behandeling. In de huisartspraktijk bedraagt de prevalentie van ernstige infecties bij kinderen minder dan 1%¹, waardoor huisartsen vaak onvoldoende geprikkeld zijn om alarmtekens op te merken. Het onderscheid met banale, goedaardige infecties is niet altijd goed te maken, zeker bij een vroege presentatie van een ernstige infectie.

Duiding
B. Michiels

Referentie

Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, et al; European Research Network on Recognizing Serious Infection investigators. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet* 2010;375:834-45.

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, DARE, CINAHL, tot juni 2009
- referentielijsten van gevonden artikels en van relevante aanbevelingen (National Institute for Health and Clinical Excellence)
- Medion database voor systematische reviews
- experten.

Geselecteerde studies

- studies die de diagnostische waarde evalueerden van klinische tekens of predictieregels voor de diagnose van ernstige infecties bij kinderen in een ambulante setting (huisartsen, pediaters en spoeddiensten)
- exclusie: studies met minder dan twintig deelnemers, studies uitgevoerd in ontwikkelingslanden, studies waarbij de accuraatheid van beeldvorming, laboratoriumtesten en invasieve testen werd onderzocht, studies met **spectrum-bias** of met een niet-valide referentietest.

Bestudeerde populatie

- kinderen van één maand tot achttien jaar, zonder immunosuppressieve aandoening, met een ernstige infectie (sepsis, meningitis, pneumonie, osteomyelitis, cellulitis, gastro-enteritis met dehydratie, gecompliceerde urineweginfectie en virale luchtweginfectie met hypoxie).

Uitkomstmeting

- **positieve en negatieve likelihood ratio** (LR+ en LR-) van elk klinisch teken; een LR+ van meer dan 5 werd beschouwd als een rode vlag (alarmteken); een LR- van minder dan 0,2 werd beschouwd als uitsluitend
- **pre- en post-test probabilmiteit.**

Resultaten

- dertig studies geselecteerd uit 1939 gevonden relevante artikels, de mediane prevalentie van ernstige infecties was 15,4% (IQR van 8,0 tot 23,2)
- rode vlaggen voor respiratoire en circulatoire symptomen: cyanosis (LR+ tussen 2,66 en 52,20), snelle ademhaling (LR+ tussen 1,26 en 9,78), slechte perifere doorbloeding (LR+ tussen 2,39 en 38,80)
- rode vlaggen voor andere symptomen: petechieën (LR+ tussen 6,18 en 83,70), meningeale prikkeling (LR+ tussen 2,57 en 275), bewustzijnsverlies (LR+ tussen 19,80 en 155)
- sterke rode vlaggen in een setting met lage prevalentie (één studie): ongeruste ouders (LR+ 14,40; 95% BI van 9,30 tot 22,10), niet-pluis gevoel bij de arts (LR+ 23,50; 95% BI van 16,80 tot 32,70) en temperatuur boven 40°C (toename van de probabilmiteit van 0,8% naar 5,0%)
- geen enkel klinisch teken kon apart als uitsluitend dienen; sommige combinaties hadden wel een verhoogde uitsluitende kracht; zo is pneumonie onwaarschijnlijk als het kind niet kortademig is en de ouders niet ongerust zijn en de arts geen niet-pluis gevoel heeft (LR- 0,07; 95% BI van 0,01 tot 0,45)
- de Yale Observation Scale had weinig aantonende en uitsluitende kracht.

Besluit van de auteurs

De rode vlaggen voor ernstige infecties bij kinderen die in deze studie naar voor komen, dienen routinematig gebruikt te worden. De kans op het missen van een ernstige infectie blijft echter bestaan. Nu zouden we de drempel van het risico moeten kunnen identificeren waarbij een klinische actie zich opdringt.

Financiering: Health Technology Assessment Project, National Institute for Health Research National School for Primary Care Research en Fonds Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

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. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982;70:802-9.
3. Bang A, Chaturvedi P. Yale Observation Scale for prediction of bacteremia in febrile children. *Indian J Pediatr* 2009;76:599-604.
4. Craig JC, Williams CJ, Jones M, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile

children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ* 2010;340:c1594.

5. Young Infants Clinical Signs Study Group. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *Lancet* 2008;371:135-42.
6. Berger MY, Boomsma LJ, Albeda FW, et al. NHG-Standaard Kinderen met koorts. *Huisarts Wet* 2008;51:287-96.
7. NICE. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. *NICE clinical guideline* 47, May 2007.

Methodologische beschouwingen

Deze goed uitgevoerde systematische review over de diagnostische accuraatheid van klinische tekens in het kader van ernstige infecties bij kinderen geeft op een zeer overzichtelijke manier de gevonden evidentie weer: naast likelihoodratio's werden ook de pre-test en post-test probabiliteit grafisch weergegeven. Selectie en kwaliteitsbeoordeling gebeurden door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. De meeste studies kregen een matig kwaliteitslabel en slechts één studie¹ vond plaats in een huisartsensetting. Een sterke heterogeniteit werd vastgesteld in setting, pre-test probabiliteit, inclusiecriteria (zoals bijvoorbeeld leeftijd) en gebruikte afkappunten. Sommige studies werden uitgevoerd vóór het algemeen gebruik van vaccins tegen *H. Influenzae* en pneumokokken.

Resultaten in perspectief

Deze systematische review beoogt alleen de diagnostische waarde aan te tonen van klinische alarmtekens die bij kinderen met een ernstige infectie tot een levensreddende actie moeten aanzetten. Het is geen analyse van de correlatie met de uiteindelijke diagnose na verwijzing of verdere diagnostiek. Tussen de verschillende studies merken we een grote variatie in aantonende kracht van klinische tekens. Er zijn eveneens verschillen in diagnostische accuraatheid indien men de test gebruikt in een populatie met hoge of lage prevalentie. Een terugkerend probleem bij klinisch diagnostische studies is het verschil in diagnostische waarde van symptomen die actief bevraagd worden versus deze die spontaan vermeld worden. Ook de grote interobservervariabiliteit van klinische tekens zoals bijvoorbeeld huidskleur of perifere circulatie vermindert in belangrijke mate de diagnostische bruikbaarheid en extrapoleerbaarheid. Een uniforme referentietest voor een diverse groep van ernstige infecties is niet mogelijk en deels worden klinische symptomen ook gebruikt bij de finale diagnose of referentietest zoals bijvoorbeeld cyanose bij sepsis. Uit de studie blijkt ook dat de meeste rode vlaggen zelden voorkomen bij ernstige infecties zodat hun afwezigheid geen geruststelling mag zijn (veel vals-negatieven).

De studie van Van den Bruel et al. (2007) uitgevoerd in een eerstelijnssetting (eerste consult zonder doorverwijzing), geeft huisartsen de beste houvast¹. In deze huisartsensetting met lage prevalentie van ernstige infecties (0,78%) kon een hoge lichaamstemperatuur met een positieve likelihoodratio van 5 tot 10 de post-test probabiliteit niet groter maken dan 5%. Deze vaststelling staat in fel contrast met het feit

dat ouders vaak ongerust zijn over koorts en hiervoor een medisch consult vragen. In een setting met hoge prevalentie van ernstige infecties had temperatuur geen enkele diagnostische waarde. Dit kan gedeeltelijk verklaard worden door het feit dat koorts hier als inclusiecriteria werd gebruikt.

De best gekende klinische predictieregel, de Yale Observation Scale², is een slechte uitsluitende en aantoner zeker als de twee oudste studies (uitgevoerd vóór de start van vaccinatie tegen *H. Influenzae*) worden uitgesloten. Deze schaal is gebaseerd op volgende observaties: huilgedrag van de baby, reactie op prikkels (via de ouders), bewustzijnsgraad, huidskleur, hydratatie en sociaal interactief gedrag. De Yale Observation Scale heeft vooral zijn nut bewezen in een tweede- en derdelijnssetting met hoge prevalentie van ernstige infecties bij zeer jonge kinderen³. Een recente prospectieve studie in Australië bij kinderen jonger dan 5 jaar (n=15 781) in een derdelijns pediatrie spoeddienst, toonde aan dat er algemeen onwel uitzien, hoge temperatuur, geen vochtinname de laatste 24 uur, verhoogde capillaire refill en chronisch onderliggend lijden de voornaamste voorspellende factoren waren⁴. Urinaire klachten en hoest werden specifiek teruggevonden bij respectievelijk urinaire infecties en pneumonie. De WHO Young Infant Clinical Signs Study Group kwam in ontwikkelingslanden uit op ongeveer dezelfde sterke aantoners zoals verminderd bewustzijn, convulsies, cyanose, snelle ademhaling en slechte perifere doorbloeding⁵.

Voor de praktijk

De alarmsymptomen die de NHC-Standaard⁶ vermeldt als graadmeter voor onmiddellijke verwijzing van zieke kinderen naar een pediatrie spoeddienst (verminderd bewustzijn, convulsies, cyanose, verminderde perifere circulatie, petechieën, meningeale prikkeling en tachypnee), worden door deze systematische review onderbouwd. De enige studie uitgevoerd in de eerste lijn voegt daaraan toe dat de combinatie van het niet-pluis gevoel van de arts, het aangeven door de ouders dat dit anders is dan gewoon ziek zijn, samen met dyspnoe en hoge koorts een sterke aantoner is van een ernstige infectie bij kinderen¹. Wanneer deze alarmtekens ontbreken of onvolledig aanwezig zijn, kan de huisarts een strikte opvolging met de ouders afspreken of beroep doen op bijkomend onderzoek (bloed, RX-thorax, urinecultuur). NICE stelt deze werkwijze eveneens voor in zijn aanbeveling voor kinderen met koorts⁷.

● Besluit Minerva

Deze systematische review toont aan dat sterke aantoners voor ernstige infecties bij kinderen zelden voorkomen in een eerstelijnssetting. Het pluis/niet-pluis gevoel van de arts en de ongerustheid van de ouders zijn belangrijke gegevens, zeker wanneer ze samen genomen worden met andere informatie zoals hoge koorts, cyanose, snelle ademhaling, slechte perifere circulatie en petechieën. De juiste actiedrempels moeten echter nog bepaald worden.