

Waarde van symptomen en klinische tekens voor de diagnose van pneumonie bij kinderen

Achtergrond

Een pneumonie snel kunnen aantonen of uitsluiten is bij jonge kinderen van belang voor het verdere beleid: Welk kind heeft een antibioticum nodig? Welk kind moet gehospitaliseerd worden? De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) beveelt aan om de diagnose van pneumonie te stellen op basis van aanwezigheid van hoesten, versnelde ademhaling en intrekkingen van de borstkas¹. Deze aanbeveling is echter vooral bedoeld voor ontwikkelingslanden waar niet altijd een radiografietoestel voorhanden is, maar is uiteraard ook bruikbaar in onze gezondheidszorg waar het gebruik van RX bij jonge kinderen zo veel mogelijk vermeden moet worden.

Samenvatting

Duiding

Barbara Michiels,
Vakgroep Eerstelijns-
en Interdisciplinaire
Zorg, Centrum voor
Huisartsgeneeskunde,
Universiteit Antwerpen

Referentie

Rambaud-Althaus C,
Althaus F, Centon B,
D'Acromont V. Clinical
features for diagnosis
of pneumonia in
children younger than
5 years: A systematic
review and meta-
analysis. *Lancet Infect
Dis* 2015;15:439-50.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Database of Systematic reviews, MEDLINE, EMBASE
- literatuurlijsten van gevonden artikels
- geraadpleegd op 30 september 2013 en 6 november 2014
- geen datum- of taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies die de accurateheid van symptomen en klinische tekens (**indextesten**) vergelijken met een RX thorax (**referentietest**) om bij kinderen tussen 2 maanden en 6 jaar oud de diagnose pneumonie te stellen; zowel ambulant als in het hospitaal; zowel in geïndustrialiseerde als in ontwikkelingslanden; het is mogelijk om een 2x2-tabel te reconstrueren
- exclusiecriteria: studies met deelnemers met een hoger risico van pneumonie als gevolg van een immuunstoornis (HIV, neutropenie, ondervoeding), een co-morbiditeit (mucoviscidose, mechanische ventilatie, brandwonden); studies die selectief een bepaald type van deelnemers includeerden (alleen patiënten met wheezing); studies uitgevoerd in een intensieve zorgafdeling; studies met minder dan 20 patiënten
- van de 1839 gevonden artikels werden 18 artikels (19 studies) behouden; 110 tot 3941 kinderen per studie; 16 studies vonden plaats in ontwikkelingslanden; 7 studies in poliklinieken, 7 op spoedgevaldiensten, 7 in ziekenhuizen en 1 als surveillanceprogramma op het platteland in Gambia.

Bestudeerde populatie

- 14297 kinderen jonger dan 6 jaar met een acute respiratoire infectie die omwille van hoest (N=5), klinisch vermoeden van pneumonie (N=6), of vermoeden van pneumonie op basis van specifieke criteria (N=7) werden opgenomen in een diagnostische studie.

Uitkomstmeting

- gepoolde **sensitiviteit** en **specificiteit** (met 95% BI) van indextesten die in ≥ 4 studies geëvalueerd zijn (en geen deel uitmaakten van de inclusiecriteria)
- random effects-meta-analyse
- **hierarchical summary receiver operation characteristics plots**.

Klinische vraag

Wat is de waarde van symptomen en klinische tekens vergeleken met een RX thorax voor de diagnose van pneumonie bij kinderen jonger dan 5 jaar?

Resultaten

- de prevalentie van radiologisch bevestigde pneumonie varieerde van 7% tot 69% (mediaan 30% met IQR van 15 tot 63%)
- in totaal werd voor 78 indextesten (32 symptomen en 20 klinische tekens) de diagnostische accurateid geëvalueerd (met verschillende afkapwaarden voor leeftijd, ziekteduur, duur van de hoest, hartfrequentie, ademhalingsfrequentie en temperatuur; met 7 verschillende definities voor intrekking van de borstkas)
- 3 alarmtekens hadden een specificiteit >80%: cyanose (N=2; resp. 0,98 (95% BI 0,93-1,00)) en 0,94 (95% BI 0,89-0,96)), stridor (N=2; resp. 0,92 (95% BI 0,86-0,96)) en 1,00 (95% BI 0,94-1,00)), knorren (N=5; 0,87 (95% BI 0,65-0,96))
- bronchiaal ademen had een specificiteit van 97% (N=2; resp. 0,97 (95% BI 0,93-0,99)) en 0,97 (95% BI 0,95-0,98)); andere auscultatoire bevindingen zoals crepitaties hadden een lage specificiteit
- twee symptomen hadden een hoge sensitiviteit: koorts (N=6; resp. 0,94 (95% BI 0,88-0,97)) en hoest (N=5; resp. 0,96 (95% BI 0,91-0,98))
- een ademhalingsfrequentie >50/min, knorren en neusvleugelademen hadden de hoogste **positieve likelihood ratio** (LR+); hoest, een ademhalingsfrequentie >40/min en koorts hadden de laagste **negatieve likelihood ratio** (LR-); crepitaties en verminderd ademgeruis bij longauscultatie hadden geen significante LR+ en LR- (tabel: zie website).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat geen enkel klinisch teken voldoende accuraat is om de diagnose van pneumonie te stellen. De combinatie van verschillende ziekte-tekens in een beslissingsboom zou de diagnostische performantie kunnen verhogen. Het toevoegen van nieuwe sneltesten voor de diagnose van een bacteriële pneumonie zou helpen om een aanvaardbaar niveau van accurateid te bereiken.

Financiering van de studie Swiss National Science Foundation
Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse van diagnostische studies werd volgens de geldende aanbevelingen uitgevoerd: 2 onderzoekers voerden het literatuuronderzoek uit en selecteerden onafhankelijk van elkaar de bruikbare studies. De dataextractie die door één onderzoeker werd uitgevoerd, werd door een tweede onderzoeker gecontroleerd. De QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)² werd gebruikt voor de kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies. De meta-analyse hield rekening met de inherente heterogeniteit tussen de studies door een random effects-meta-analyse van de resultaten uit te voeren. De HSROC (Hierarchical Summary Receiver Operation Characteristics)-curven tonen visueel de mate van heterogeniteit in resultaten tussen de studies. De inclusiecriteria voor de systematische review waren breed. De auteurs includeerden daardoor studies in diverse settings (zowel ontwikkelings- als geïndustrialiseerde landen en zowel ambulante als ziekenhuiszorg) en met diverse interpretatieregels van RX thorax. De meetse studies vonden plaats in de tweede lijn en hanterden verschillende inclusiecriteria waardoor de voorkeuren enorm varieerden. Bij een preselectie door de eerste lijn worden er al bepaalde tekens en symptomen zoals koorts en hoest gebruikt, wat natuurlijk een impact heeft op de diagnostische waarden van deze items. Meestal zal daardoor de specificiteit afnemen en de sensitiviteit toenemen, waardoor de negatieve likelihood ratio voor bijvoorbeeld hoest te hoog wordt ingeschat. Een extrapolatie naar onze eerstelijnssetting met een lage prevalentie is daarom niet vanzelfsprekend.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat geen enkel klinisch teken of symptoom apart in staat is pneumonie bij kinderen jonger dan 5 jaar aan te tonen of uit te sluiten. Er kan geen uitspraak gedaan worden over de gecombineerde diagnostische waarde van twee of meer klinische kenmerken, noch over de plaats van sneltesten.

Voor de praktijk

In de aanbeveling van EBMpracticeNet⁹ over pneumonie bij kinderen lezen we dat een behandeling met antibiotica ambulant gestart kan worden bij kinderen ouder dan 6 maanden wanneer bij longauscultatie pneumonische crepitaties hoorbaar zijn en als de algemene toestand van het kind goed is. Het is echter altijd beter om een RX thorax te nemen. Tegelijk geeft men aan dat het niet altijd gemakkelijk is om slijmreutels (die samengaan met een moeilijke expiratie) te onderscheiden van fijne pneumonische crepitaties. Unilateraal verminderd ademgeruis is wel altijd een belangrijke bevinding. Bij een verminderde algemene gezondheid of wanneer de algemene toestand na 2 dagen niet verbetert, bij dyspnoe, radiologisch diffuse pneumonische infiltraten en/of atelectase, pleuropneumonie (pleurale effusie) is verwijzing naar het ziekenhuis noodzakelijk.

Uit de hier besproken studie blijkt dat crepitaties en verminderd ademgeruis bij longauscultatie slecht scoren als aantoner en uitsluiter. Anderzijds is er in de richtlijn geen sprake van een te snelle ademhalingsfrequentie, intrekken van de borstkas en neusvleugelademen. Ook naar de ouderlijke ongerustheid en het niet-pluisgevoel van de arts om ernstige infecties te detecteren of uit te sluiten wordt niet verwezen³⁻⁵.

Interpretatie van de resultaten

Het valt op dat in de literatuur heel veel symptomen en klinische tekens, vaak met verschillende afkappunten en definities, teruggevonden worden voor de diagnose van pneumonie. Dat is op zich al een aanwijzing dat er waarschijnlijk geen enkel klinisch teken of symptoom op zichzelf een goede aantoner of uitsluiter is voor pneumonie bij jonge kinderen. Met een gepoolde LR+ van 1,9 is een ademhalingsfrequentie ≥ 50 de beste aantoner en is hoest met een gepoolde LR- van 0,3 de beste uitsluiter van pneumonie bij jonge kinderen. De diagnostische waarde van crepitaties en verminderd ademgeruis bij longauscultatie scoren slecht om pneumonie respectievelijk aan te tonen en uit te sluiten.

Daarom zou het inderdaad, zoals de auteurs aangeven, interessant zijn om de gecombineerde diagnostische waarde van 2 of meer items te berekenen (idealiter op individuele data aangeleverd door de verschillende studies). Dat zou bovendien meer overeenkomen met de klinische praktijk.

De grote heterogeniteit in sensitiviteit en specificiteit voor hoest, snelle ademhalingsfrequentie en intrekken van de borstkas (de WHO-criteria) wijst erop hoe moeilijk het is om de diagnostische waarde van een test te reproduceren in ander onderzoek. Tegelijk ondermijnt dit ook de bruikbaarheid en extrapoleerbaarheid van diagnostisch onderzoek. De auteurs geven zelf aan dat de hoge heterogeniteit te wijten kan zijn aan de minder accurate referentietest in de oudste studies die naast pneumonie ook bronchiolitis includeerden. Maar het kan ook te wijten zijn aan een andere preselectie en overeenstemmende prevalentie, alsook aan het hanteren van verschillende of te ruime definities van de testen. Ook kunnen sommige niet exact te meten items zoals auscultatiegeluiden leiden tot grote variabiliteit in interpretatie. Hierbij speelt voorkennis een belangrijke rol: de geluiden die bij een kind te horen zijn, krijgen een andere betekenis bij een erg ziek kind dat hoge koorts heeft en suf is dan bij een speels, alert kind. Maar tevens de meting van de ademhalingsfrequentie en zelfs van de lichaamstemperatuur kan sterk variëren. Daardoor zouden items zoals de globale indruk van gezondheidszorgverstrekkers of ouders misschien beter diagnostisch kunnen scoren dan klinische tekens^{3,4}. Een eenvoudige predictieregel van pneumonie (de combinatie van kortademigheid met de klinische indruk van de arts dat het kind erg ziek is) werd getest in verschillende datasets om de diagnostische waarde bij ernstige infecties te bepalen. De LR- varieerde van 0,13 tot 0,8 en de LR+ van 1,58 tot 8,18. De waarde van ouderlijke ongerustheid kon men niet nagaan⁵. De auteurs van de hier besproken studie sturen sterk aan op de ontwikkeling en het gebruik van sneltesten om gastheerparameters en/of pathogenen aan te tonen. De best onderzochte test op dit vlak is de CRP-test die nu ook als sneltest ter beschikking is, maar waarvan de diagnostische meerwaarde eerder beperkt is⁶. Daardoor ontstaan believers en non-believers. In ieder geval dient ook hun plaats in het test-diagnose-behandelingstraject nader bepaald te worden^{7,8}.