

CAT Critically Appraised Topic

Is er evidentie voor point of care testen bij het opsporen van occulte bacteriële infecties bij ambulante kinderen met koorts zonder focus?

Author: Dr. apr. Koen Poesen, ASO Klinisch Bioloog AZ Groeninge, Kortrijk

Supervisor: apr. Nico Callewaert

Search/methodology verified by: apr. Nico Callewaert, dr. Johan Colaert, klinisch laboratorium AZ Groeninge, Kortrijk

Date: 28/04/2011

CLINICAL BOTTOM LINE

Belangrijkste weerhouden bevindingen/ conclusies. Iemand die niet veel tijd heeft, moet hier de correcte weergave van de besluiten vinden.

De pediaters van het AZ Groeninge te Kortrijk hadden de vraag gesteld de turn around tijd (TAT) van inflammatoire parameters (witte bloedcellen (WBC) en C-reefief proteïne (CRP)) in hun ambulante praktijk te optimaliseren via point of care tests (POCT).

WBC en CRP worden aangevraagd voor het opsporen van occulte ernstige bacteriële infecties (SBIs) bij patiëntjes met koorts zonder focus. Een bloedafname gebeurt op de verpleegafdeling kindergeneeskunde. Hiervoor dienen de patiëntjes zich eerst in te schrijven via de centrale inschrijving, waarna ze zich kunnen begeven naar de afdeling. Aangezien deze diensten niet in elkaars nabijheid gelegen zijn, levert deze procedure reeds een bijdrage tot de TAT.

Deze CAT toont aan dat bij koorts hoger dan 39°C enkel een WBC is aangewezen. WBC heeft een excellentie negatieve predictieve waarde voor occulte SBIs, maar slechts een matige positieve predictieve waarde. Geen enkele andere inflammatoire parameter (zoals C-reactive protein (CRP) of procalcitonine (PCT)) heeft echter een betere positieve predictieve waarde dan WBC.

Vervolgens toont deze CAT aan dat POCT op consultatie de TAT voor 85% kan terugdringen, ten koste van de kostprijs en de performantie.

Een alternatief is het huidige stroomschema aan te passen door de staalafname op de consultatie zelf te laten uitvoeren en in eerste lijn enkel de WBC te laten bepalen. Deze corrigerende maatregelen kunnen de TAT eveneens met 85% reduceren, maar, in tegenstelling tot POCT, zonder een devaluatie van de performantie of een hogere kostprijs.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Hoel waarom is men tot de vraagstelling gekomen? Wat is eventueel de huidige praktijk en waarom wordt die nu in vraag gesteld?

Tijdens hun consultaties worden pediaters vaak geconfronteerd met zuigelingen of jonge kinderen die koorts hebben¹. Koorts op zich veroorzaakt meestal geen ernstige complicaties. Toch ontwikkelt in een ambulante setting ongeveer 1% tot 12% procent van de kinderen met koorts ernstige invasieve bacteriële infecties (serious

bacterial infection of SBI) zoals pneumonie, meningitis of bacteriëmie². Voor epidemiologische gegevens wordt verwezen naar [bijlage I](#)³.

Aangezien SBIs mogelijk levensbedreigende complicaties hebben is het cruciaal snel een SBI te herkennen. Het snel diagnosticeren van SBI in de ambulante pediatrische praktijk en de beslissing om deze kinderen op te nemen en te behandelen leidt inderdaad tot een betere prognose⁴. Daarom is het in een pediatrische populatie belangrijk deze bacteriële infecties zo snel mogelijk te onderscheiden van de (meestal) zelf limiterende virale infecties.

10% tot 20% van de SBIs kan zich occult voordoen, zonder enige klinische focus. In dit geval laat klinisch onderzoek, zelfs volgens de meest gerenommeerde klinische regels van de Yale Observation Score (YOS), niet altijd toe de diagnose van een SBI te weerhouden, aangezien het overgrote deel van koorts zonder focus gerelateerd is aan virale infecties⁵. Het blijft dus een uitdaging klinisch te voorspellen welke patiënten met koorts zonder focus een onderliggende occulte SBI hebben. Daar waar in het pre-vaccinatie tijdperk occulte pneumonie en meningitis een belangrijk deel uitmaakten van deze occulte SBIs, nemen nu de urineweg infecties (pyelonefritis) het belangrijkste deel van de occulte SBIs voor hun rekening (>90%), terwijl pneumonieën, bacteriëmie en meningitis nog slechts respectievelijk voor 4, 1 en 1% deel uitmaken van ernstige bacteriële infecties.

Aangezien klinisch onderzoek op zich geen uitsluitel geeft over zowel voor het includeren als voor het uitsluiten van patiënten met of zonder SBI, is het aangewezen rationeel gebruik te maken van laboratorium parameters om een occulte SBI uit te sluiten^{5,6}. Naast het klinisch onderzoek speelt dus het laboratorium onderzoek een belangrijke rol in de diagnose van SBIs. Gesteund door inflammatoire parameters zoals voornamelijk WBC en CRP kunnen pediaters samen met hun kliniek deze SBIs onderkennen.

Momenteel dient een patiëntje, dat op pediatrische raadpleging komt in het AZ Groeninge en een bloedname dient te laten uitvoeren, zich te wenden naar de verpleegafdeling kindergeneeskunde. Hiervoor moet hij zich eerst inschrijven, zich dan begeven naar de verpleegdienst en daar wachten tot een pediatrische verpleegkundige een staaltje kan afnemen. De tijd om zich te begeven naar de verschillende punten, om zich in te schrijven en om een bloedafname te doen kan al gauw oplopen tot meer dan een half uur (Figuur 1).

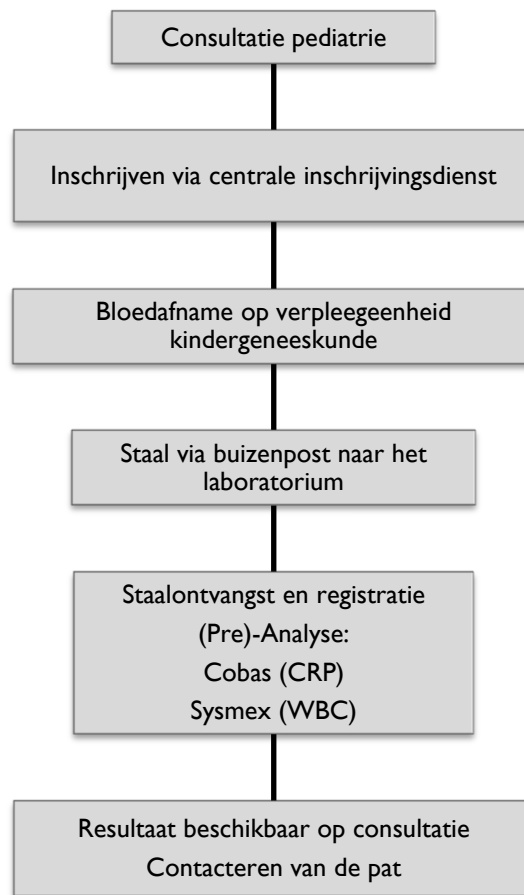
Daarna omvat traditionele laboratoriumgeneeskunde:

- het versturen van de bloedafname naar het laboratorium,
- staalontvangst en -registratie in het laboratorium
- en een bepaalde “lag-time” tussen ontvangst, analyse en resultaatvrijgave naar de kliniek.

Als gevolg hiervan zal er een turn around time (TAT) ontstaan die het snel erkennen van een SBI kan compromitteren.

Daarenboven dient de pediatrische patiënt (en zijn ouder) te wachten op de beslissing van de pediater.

Alles opgeteld leidt dit ertoe dat er tussen het tijdstip van de beslissing een bloedname aan te vragen enerzijds en de beslissing het patiëntje al dan niet op te nemen anderzijds een aantal uur zal verlopen. Om die redenen worden patiëntjes vaak, in afwachting van de resultaten en de beslissing, ongerust naar huis gestuurd, en dienen, indien de resultaten wijzen op een bacteriële infectie, patiëntjes opgebeld te worden om eventueel opgenomen te worden. De pediaters hebben het labo gevraagd of er een optimalisatie kan gebeuren van dit proces.



Figuur 1: Stroomschema van de procedure voor een bloedafname van een pediatrische patiënt op de consultatie pediatrie in het AZ Groeninge Kortrijk.

Het gebruik van “near patient” testen of POCT voor inflammatoire parameters kan mogelijk een oplossing bieden om de TAT van het ganse proces te optimaliseren. Het optimaliseren van de TAT maakt een snellere diagnose van een SBI mogelijk, hetgeen mogelijk de prognose ten goede komt⁷. Daarnaast zal een snellere TAT de wachttijd voor de pediatrische patiënt op de beslissing al dan niet opgenomen te worden, aanzienlijk verkorten, hetgeen op het gebied van patiënt vriendelijkheid een enorme vooruitgang zal betekenen⁸.

Om die reden is er vanuit de groep van de pediaters in het AZ Groeninge de concrete vraag gekomen om na te gaan of de introductie van een dergelijke test haalbaar is voor het klinisch laboratorium en of deze test wel degelijk een meerwaarde kan bieden voor de pediaters.

QUESTION(S)

Deze CAT heeft als doel een grondige literatuurstudie te maken over de evidentie POCT van inflammatoire parameters voor het opsporen van occulte SBIs in kinderen met koorts zonder focus in een ambulante pediatrie setting met betrekking tot:

- 1) de bestaande kennis welke inflammatoire parameters geschikt zijn voor de detectie van occulte bacteriële infecties,
- 2) de analytische prestatie van de verschillende op de markt zijnde POCT's voor inflammatoire parameters,
- 3) de evidentie voor een meerwaarde voor het klinisch beleid (opname, behandeling etc.) en klinische uitkomst (morbiditeit en mortaliteit) van de verschillende POCT's,
- 4) de economische gevolgen voor het laboratorium,
- 5) de exploratie van alternatieven voor POCT

Uiteindelijk zal deze CAT de hoeksteen vormen voor de beslissing een POCT voor inflammatoire parameter(s) al dan niet te implementeren in de ambulante pediatrie setting van het AZ Groeninge te Kortrijk.

SEARCH TERMS

bacterial infection, fever without source, pediatric, marker, point of care

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term
- 2) PubMed Clinical Queries
- 3) Pubmed (Medline; from 1966),
- 4) SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>),
- 5) National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>),
- 6) UpToDate Online version 12.2
- 7) Google

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

- 1) *Guidelines and Recommendations (most recent topics on top)*

Agency for Health Care Policy and Quality Practice. guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. (2011).

Allen, D. Fever without a source in children 3 to 36 months of age. UpToDate. (2010).

Dellinger, R.P. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 36, 296-327 (2008).

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health - NHS. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. (2007).

Oosterlynck, C., Proesmans, M. & Deboeck, K. Koorts zonder focus: het therapieschema getoetst aan de praktijk Tijdschrift voor Geneeskunde 63, 99-106 (2007).

Baraff, L.J. et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. Ann Emerg Med 22, 1198-210 (1993).

2) *Systematic Reviews and Meta-analyses*

- Sanders, S. 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* 153, 570–4 (2008).
- Black, R.E. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 375, 1969-87 (2008).
- Scott, J.A., Brooks, W.A., Peiris, J.S., Holtzman, D. & Mulholland, E.K. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *J Clin Invest* 118, 1291-300 (2008).
- Baraff, L.J. Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann* 37, 673-9 (2008).
- Van Rossum, A.M., Wulkan, R.W. & Oudesluys-Murphy, A.M. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 4, 620-30 (2004).
- Jaskiewicz, J.A. et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection--an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics* 94, 390-6 (1994).

3) *Review*

- McWilliam, S., Riordan, A. How to use C-reactive protein? *Arch Dis Child Educ Pract* Ed95, 55–58 (2010).
- Watt, K., Waddle, E. & Jhaveri, R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS One* 5, e12448 (2010).
- Herd, D. In children under age three does procalcitonin help exclude serious bacterial infection in fever without focus? *Arch Dis Child* 92, 362-4 (2007).
- Hsiao, A.L. & Baker, M.D. Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. *Curr Opin Pediatr* 17, 56-61 (2005).
- Girodias, J.B. & Bailey, B. Approach to the febrile child: A challenge bridging the gap between the literature and clinical practice. *Paediatr Child Health* 8, 76-82 (2003).

4) *Original Articles*

- Brent, A.J. et al. Risk score to stratify children with suspected serious bacterial infection: observational cohort study. *Arch Dis Child* 96, 361-7 (2011).
- Manzano, S. et al. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 96, 440-6 (2011).
- Simonsen, L. et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. *MBio* 2(2011).
- Craig, J.C. 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* 340, c1594 (2010).
- Galetto-Lacour, A. et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 95, 968-73 (2010).
- Van den Bruel, A., Haj-Hassan, T., Thompson, M., Buntinx, F. & Mant, D. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet* 375, 834-45 (2010).
- Osei-Bimpong, A., Jury, C., McLean, R. & Lewis, S.M. Point-of-care method for total white cell count: an evaluation of the HemoCue WBC device. *Int J Lab Hematol* 31, 657-64 (2009).
- Zecca, E. et al. Reliability of two different bedside assays for C-reactive protein in newborn infants. *Clin Chem Lab Med* 47, 1081-4 (2009).
- Cohen, R. et al. [Evaluation of impact of CRP rapid test in management of febrile children in ambulatory pediatric practice]. *Arch Pediatr* 15, 1126-32 (2008).

- Hewitt, I.K. et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics* 122, 486-90 (2008).
- Rao, L.V. et al. Evaluation of a new point of care automated complete blood count (CBC) analyzer in various clinical settings. *Clin Chim Acta* 389, 120-5 (2008).
- Andreola, B. et al. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 26, 672-7 (2007).
- Van den Bruel, A., Aertgeerts, B., Bruyninckx, R., Aerts, M. & Buntinx, F. Signs and symptoms for diagnosis of serious infections in children: a prospective study in primary care. *Br J Gen Pract* 57, 538-46 (2007).
- Cohen, R. et al. [Impact of CRP rapid test in management of febrile children in paediatric emergency units of Ile-de-France]. *Arch Pediatr* 13, 1566-71 (2006).
- Kumar, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34, 1589-96 (2006).
- Papaevangelou, V. et al. Evaluation of a quick test for C-reactive protein in a pediatric emergency department. *Scand J Clin Lab Invest* 66, 717-21 (2006).
- Monteny, M., ten Brinke, M.H., van Brakel, J., de Rijke, Y.B. & Berger, M.Y. Point-of-care C-reactive protein testing in febrile children in general practice. *Clin Chem Lab Med* 44, 1428-32 (2006).
- Thayyil, S. et al. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* 94, 155-8 (2005).
- Whisler, S. & Dahlgren, C. Performance evaluation of the Sysmex pocH-100i automated hematology analyzer. *Lab Hematol* 11, 107-17 (2005).
- Briggs, C., Kunka, S., Pennaneach, C., Forbes, L. & Machin, S.J. Performance evaluation of a new compact hematology analyzer, the Sysmex pocH-100i. *Lab Hematol* 9, 225-33 (2003).
- Galetto-Lacour, A., Zamora, S.A. & Gervais, A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 112, 1054-60 (2003).
- Isaacman, D.J. & Burke, B.L. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156, 905-9 (2002).
- Lacour, A.G. et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 160, 95-100 (2001).
- Pulliam, P.N., Attia, M.W. & Cronan, K.M. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 108, 1275-9 (2001).
- Bruijnzeels, M.A., Foets, M., van der Wouden, J.C., van den Heuvel, W.J. & Prins, A. Everyday symptoms in childhood: occurrence and general practitioner consultation rates. *Br J Gen Pract* 48, 880-4 (1998).
- Browne, G.J., Ryan, J.M. & McIntyre, P. Evaluation of a protocol for selective empiric treatment of fever without localising signs. *Arch Dis Child* 76, 129-33 (1997).
- Dahler-Eriksen, B.S. et al. Evaluation of a near-patient test for C-reactive protein used in daily routine in primary healthcare by use of difference plots. *Clin Chem* 43, 2064-75 (1997).
- Hobbs, F.D., Kenkre, J.E., Carter, Y.H., Thorpe, G.H. & Holder, R.L. Reliability and feasibility of a near patient test for C-reactive protein in primary care. *Br J Gen Pract* 46, 395-400 (1996).
- Harper, M.B., Bachur, R. & Fleisher, G.R. Effect of antibiotic therapy on the outcome of outpatients with unsuspected bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 14, 760-7 (1995).
- Bass, J.W. et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis J* 12, 466-73 (1993).
- Cartwright, K., Reilly, S., White, D. & Stuart, J. Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. *BMJ* 305, 143-7 (1992).
- Dagan, R., Sofer, S., Phillip, M. & Shachak, E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr* 112, 355-60 (1988).

Dagan, R., Powell, K.R., Hall, C.B. & Menegus, M.A. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr* 107, 855-60 (1985).

5) *Reference Works, Handbooks and Databases*

Warrell, D., Cox, T., Firth, J. & Benz, E. *Oxford Textbook of Medicine*, 4th edition, (2003).

Rudolph, A., Kamei, R. & Overby, K. *Rudolph's fundamentals of pediatrics*, third edition, (2002).

6) *Posters, "grey literature", presentations
geen*

I. Voor welke laboratorium merkers bestaat er evidentie om aangewend te worden bij de detectie van occulte SBIs in een pediatrische patiënt?

a) WBC voor het detecteren van occulte SBIs

a. Literatuurstudie:

Reeds in de jaren tachtig zijn er klinische richtlijnen/criteria waardoor, aan de hand van klinische onderzoek en laboratoriumparameters, bij kinderen met koorts zonder focus (FWS) een onderscheid kon gemaakt worden tussen laag of hoog risico op het ontwikkelen van SBIs. Op deze klinische richtlijnen wordt dieper ingegaan in bijlage 2 van deze CAT⁹⁻¹¹.

Een recente Belgische richtlijn stelt een WBC vanaf 20 000 per microliter als waarde voor verdere klinische acties (Figuur 2)¹². Net zoals in Rochester richtlijnen (zie bijlage 2) wordt ook hier urineonderzoek opgenomen, aangezien urineweginfecties het merendeel uitmaken van de SBIs. Dit protocol wordt gehanteerd bij kinderen die zich met FWS aanmelden op de pediatrische consultatie van het AZ Groeninge.

TABEL 1
Protocol koorts zonder focus bij kinderen tussen 3 en 36 maanden.

Laagrisicogroep	Onderzoek	Aanpak
Wie? Niet toxisch EN Geen petechieën Temperatuur < 39°C EN koorts < 48 uur	Urineonderzoek	Geen antibiotica Follow-up bij kinderarts/huisarts
Intermediairrisicogroep	Onderzoek Urineonderzoek WBC-telling	Aanpak Zo normaal urineonderzoek EN WBC 5.000-20.000/µl Geen antibiotica Follow-up bij kinderarts/huisarts
Hoogrisicogroep	Onderzoek Bloedkweek Urineonderzoek Thoraxfoto LP onder 1 jaar	Aanpak Cefotaxim 100 mg/kg/dag in 4 giften

(WBC: witte bloedcellen; LP: lumbale punctie.)

Figuur 2: Stroomschema voor klinisch onderzoek en bijkomende laboratoriumtesten voor kinderen met koorts zonder focus tussen 3 maanden en 3 jaar¹².

Een recente overzichtspublicatie stelt echter het nut van WBC in vraag bij kinderen tussen 3 en 36 maanden met FWS¹³. Immers, het aantal kinderen dat gevaccineerd is met het 7-valente pneumokokken conjugaat vaccin (PCV7) en Haemophilus influenzae-B vaccin (HIB) stijgt sterk. Door de hoge efficaciteit van deze vaccins is de prevalentie van occulte invasieve pneumokokken- en haemophilus aandoeningen in kinderen die volledig gevaccineerd zijn gedaald met respectievelijk 97.4% en 95%¹³. Aangezien *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae-B* de meest voorkomende verwekkers van occulte bacteriëmie en meningitis in de leeftijd van 3 tot 36

maanden zijn, zal eveneens de incidentie ervan sterk dalen. Kinderen ouder dan 3 maanden met FWS, die echter niet-toxisch zijn, hebben dus een zeer laag risico op een occulte bacteriële bacteriëmie of meningitis. In deze populatie heeft WBC bij kinderen FWS nog maar een zeer zwakke positieve predictieve waarde (PPV) voor occulte bacteriëmie en meningitis. Er wordt dus afgeraden bij zulke patiënten een WBC bepaling aan te vragen - de nadruk wordt hier gelegd op het uitsluiten van urineweginfecties via urinalysis en urine culturen en op basis van deze uitslag al dan niet te gaan behandelen¹³. In dezelfde review wordt er geopperd om bij kinderen met koorts hoger dan 40°C en zonder een focus, die er bovendien daadwerkelijk ziek uitzien, een WBC te doen, ter uitsluiting van invasieve pneumokokken aandoeningen veroorzaakt door serotypes die niet gedekt worden door het PCV7¹³. Bij kinderen die niet volledig gevaccineerd zijn wordt een WBC aanbevolen bij FWS tussen de leeftijd van 3 tot 36 maanden. Er is echter nood aan prospectieve klinische studies om deze aanbevelingen te ondersteunen. De vraag is wat in het huidige vaccin tijdperk nog de evidentie is voor WBC in de detectie van occulte SBIs in pediatrische patiëntjes met FWS?

Vooreerst leert deze CAT ons dat de prevalentie van occulte SBIs in kinderen met FWS in het huidige vaccin tijdperk constant is gebleven vergeleken met het pre-vaccin tijdperk (zie tabel S1 in bijlage 3). Hoewel de prevalentie van occulte bacteriële pneumonieën en bacteriëmieën in het vaccin tijdperk inderdaad gedaald is, is binnen de SBIs het aantal urineweg infecties sterk gestegen tot zelfs 90% (zie tabel S1 in bijlage 3)¹⁴.

Studies die de diagnostische waarde van WBC voor SBI bepalen in het vaccin tijdperk, stellen eenduidig vast dat een WBC-aantal hoger dan 15 000 per microliter een beperkte PPV heeft (tussen 30 en 35.5% - tabel 1). Met een PPV van 35%, zal men voor één patiëntje met koorts zonder focus en een WBC hoger dan 15 000 per mm³ terecht behandeld voor SBI, ook telkens twee patiëntjes verder onnodig onderzoeken (hemoculturen en thoraxfoto) en behandelen.

Anderzijds heeft de WBC bepaling met een cutoff van 15 000 per microliter een goede negatieve predictieve waarde (NPV) (89-95%), en een negatieve likelihood ratio (LH-) tussen 0.26 en 0.65. Een prevalentie van 11 tot 23% en een post-test waarschijnlijkheid voor een negatief resultaat (WBC < 15 000 per microliter) van 5 tot 16% betekent dat de kans op het ontwikkelen van een bacteriële infectie 2 keer kleiner wordt wanneer de WBC lager zijn dan 15 000.

Tabel 1: Performantie karakteristieken van WBC voor het detecteren SBI in kinderen FWS tussen 3 en 36 maanden*.

	Prevalentie SBI in FWS (%)	Sens¹ (%)	Spec² (%)	PPV³ (%)	NPV⁴ (%)	LH⁵⁺	LH-
Pennsylvania, USA, 2000 ¹⁵ 1-36 maanden WBC > 15 000 (ROC)	18	64*	67	30	89	1.93	0.53
Zwitserland 2001 ¹⁶ , 7 dagen-36 maanden WBC > 15 000 (ROC)	22	68	77	46	89	2.95	0.42
Norfolk, USA ¹⁷ , 2000- 2001 3-36 maanden WBC > 17 100 (ROC)	11.7	69	80	31	95	3.45	0.39
Pennsylvania, USA, ¹⁵ 2000 1-36 maanden WBC > 15 000 (ROC)	18	64	67	30	89	1.9	0.53
Zwitserland 2003 ¹⁸ 7 dagen – 36 maanden WBC > 15 000	29	52	74	45	78	2	0.65
Verenigd Koninkrijk ¹⁹ , 2005 1-36 maanden WBC > 15 000	11.6	-	-	-	-	2.7	0.19
Italië, 2004-2005 ^{20,21} 7 dagen – 36 maanden WBC > 15 000 (ROC)	26	51.6	75.5	-	-	2.11	0.64
Canada, 2011 ²² 1-36 maanden > 14 100 (ROC)							
> 20 000	16	81.5	70.8	35.5	95.1	2.79	0.26
		-	-	-	-	5.1	0.6

*95%CI zijn weggelaten omwille van de overzichtelijkheid

¹ Sens = sensitiviteit

² Spec = specificiteit

³ PPV = positieve predictieve waarde

⁴ NPV = negatieve predictieve waarde

⁵ LH = likelihood ratio

De performantie karakteristieken van WBC voor occulte bacteriëmieën (OB) zijn zwak voor wat betreft het positieve resultaat – aangezien in het HIB en PCV7 tijperk de prevalentie van OBs gedaald is tot lager dan 1%, zal een WBC aantal van meer dan 15 000 slechts overeenkomen met een PPV van 1 tot 3% (Tabel 2)²³.

Eén studie die de performantie van WBC met een cutoff van 20 000 per microliter heeft bestudeerd toont aan dat ondanks een positieve likelihood ratio van 6, de post-test probabiteit van een positief resultaat slechts naar 8.9% deed stijgen. Deze studie was echter uitgevoerd voor de introductie van het pneumokokkenvaccin. We kunnen stellen dat met de huidige lage prevalentie van bacteriëmie in een populatie van kinderen met FWS, zelfs

een leucocytose hoger dan 20 000 met een LH+ van 6 maar een marginaal effect zou hebben op de post-test probabilliteit.

Belangrijker is dat een WBC aantal lager dan 15 000 per microliter bij een patiëntje met FWS een bacteriëmie zo goed als uit zal sluiten met een NPV die 100% benadert (Tabel 2).

Tabel 2: WBC voor het voorspellen van occulte bacteriëmie (OB) in kinderen (3-36 maanden) met FWS (>39°C).

	% OB van FWS	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
Pre -vaccin							
Houston, 1994	7.1	76	65	15	97	2.17	0.36
HIB vaccin							
Boston, 1993-1996 WBC > 15 000	1.6	86	77	5.10	-	1.13	0.18
Boston, 1993-1996 WBC > 20 000	1.6	48	92	8.10	-	6	0.57
PCV7 -vaccin							
Frankrijk, 2006 WBC > 15 000	3	71.4	66.0	6.5	98.5	2.1	0.43
Spanje, 2009 ²⁴ WBC > 15 000	0.94	-	-	1.46	99.8	2.40	-
New York, 2003 WBC > 15 000	0.91	100	71	3.20	100	1.43	0

b. Discussie: (voor detail zie bijlage 5)

We kunnen dus stellen dat WBC momenteel kan blijven opgenomen worden in het schema voor het screenen van kindjes met FWS⁹: er kan mogelijk overwogen worden de cutoff terug op 15 000 te leggen, aangezien we WBC bepaling nu eerder zien om ernstige bacteriële infecties zoals meningitis en bacteriëmie quasi volledig uit te sluiten (zie bijlage 4 en 5), hetgeen optimaler gebeurt bij een cutoff van 15 000. Bij deze cutoff zullen dus de vals negatieve patiënten enkel patiëntjes zijn die ondanks een lage WBC waarde een urineweginfectie zullen ontwikkelen. Aangezien een uitstel van behandeling van occulte urineweginfecties geen invloed heeft op morbiditeit en mortaliteit (zie bijlage 5)²⁵, is dit voorstel mogelijk klinisch gerechtvaardigd.

b) CRP: een betere merker voor het detecteren van occulte SBIs?

Initiële studies toonden aan dat CRP mogelijk een betere merker was voor het opsporen van occulte SBIs in kinderen met FWS^{15,26}. In het vaccin tijdperk echter heeft CRP, vergeleken met WBC bepaling, geen voordelen wat betreft een PPV voor occulte SBIs in kindjes met FWS^{17,22}. Voor een gedetailleerde bespreking zie [bijlage 6 \(Tabel S5\)](#).

Een combinatie van WBC en CRP bepaling heeft geen betere NPV dan enkel een bepaling van WBC of CRP¹⁷ (Figuur 3). Er wordt zelfs een slechtere PPV bekomen vergeleken met enkel een WBC of CRP bepaling. In de praktijk echter wordt WBC vaak samen met CRP in eerste lijn aangevraagd in het AZ Groeninge.

Test	Cut-off Value(s)	AUC (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
WBC	17.1	0.69 (0.61-0.77)	0.69 (0.51-0.89)	0.80 (0.75-0.85)	0.31 (0.20-0.43)	0.95 (0.92-0.98)
CRP	4.4	0.71 (0.62-0.79)	0.63 (0.43-0.82)	0.81 (0.76-0.87)	0.30 (0.18-0.43)	0.94 (0.91-0.98)
ANC	10.6	0.73 (0.65-0.81)	0.69 (0.51-0.87)	0.79 (0.73-0.84)	0.32 (0.20-0.44)	0.95 (0.91-0.98)
WBC or CRP	17.1 ≥3.1	0.63 (0.53-0.71)	0.76 (0.59-0.92)	0.58 (0.51-0.64)	0.19 (0.12-0.27)	0.95 (0.91-0.99)
ANC or CRP	10.5 ≥3.6	0.66 (0.57-0.74)	0.79 (0.64-0.95)	0.50 (0.43-0.56)	0.17 (0.10-0.23)	0.95 (0.91-0.99)

*No significant difference in area under the curve (AUC) was found for any model used. CI indicates confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; WBC, white blood cell count; CRP, C-reactive protein (serum); and ANC, absolute neutrophil count.

Figuur 3: Performantie karakteristieken voor CRP in het opsporen van occulte SBI in kinderen met FWS.

c) Procalcitonine (PCT): een specifieke merker van bacteriële infecties?

PCT leek voor de introductie van het PCV7 vaccin een goede kandidaat WBC te verdringen als eerstelijns merker voor het opsporen van occulte SBIs in kinderen met FWS. Net zoals WBC en CRP heeft ook PCT, bij een optimale cutoff van 0.2 ng/mL via ROC analyse, na introductie van PCV7 vaccin in de populatie van jonge kinderen met FWS een zwakke PPV voor occulte SBIs²⁷. Voor een gedetailleerde bespreking zie [bijlage 7 \(Tabel S6\)](#).

2. Wat is de analytische performantie van de verschillende op de markt zijnde POCT's voor inflammatoire parameters gebruikt op pediatrisch consult in het AZ Groeninge?

Op basis van de evidentie beschreven in het eerste hoofdstuk van deze appraisal, gaan we in de volgende hoofdstukken na welke POCT voor WBC en CRP (de merkers die gebruikt worden in het AZ Groeninge), mogelijk een klinische toegevoegde waarde hebben in het opsporen van occulte bacteriële infecties in kinderen met FWS.

a. POCT voor witte bloed cellen (WBC)

Er zijn drie POCT beschikbaar die het totaal aantal witte bloedcellen kunnen meten (voor de karakteristieken zie [bijlage 8](#)): Chempaq XBS, HemoCue WBC, Poch-100i.

Methode validatie parameters zoals precisie, correlatie, accuraatheid (Deming regressie en Bland-Altman) en lineariteit vallen binnen de aanvaardbare grenzen van de CLIA richtlijnen tussen de Chempac of HemoCue WBC enerzijds en de Beckman Coulter LH 750 of Sysmex XE-2100 analyser anderzijds (Tabel 3)^{28,29}. Enkel de Chempac heeft specifiek methode validatie parameters bestudeerd in een pediatrische setting. Er is dus recente evidentie dat de bepaling van WBC even performant kan gebeuren met een POCT toestel. Deze toestellen lijken zeer gebruiksvriendelijk te zijn voor op een consultatie. De chempac is echter omwille van het verdwijnen van de firma ook verdwenen van de markt.

In de HemoCue studie worden een verhoogd reticulocyten aantal ($> 100 \times 10^9/L$), normoblasten, thalassemie en sikkel cel anemie als interfererende factoren gemeld. Aangezien zeker onder de leeftijd van 1 jaar het gemiddeld aantal reticulocyten hoger is de interferentielimiet, is deze POCT mogelijk minder geschikt voor een accurate meting van WBC in een pediatrische populatie. Net zoals de HemoCue zullen reticulocyten en normoblasten interfereren met de bepaling van het aantal witte bloedcellen in een pediatrische setting met de Poch-100i.

Tabel 3: Analytische performantie van de verschillende op de markt zijnde POCT voor WBC bepaling.

	Chempaq XBC*²⁸	Hemocue WBC**²⁹	PocH-100i hematology analyser***^{30,31}
sample grootte	420 [°]	500 ^{°°°}	81 ^{°°°}
precisie: CV%			
	Lage waardes (gemiddelde 4100) 11.6	500-800: 11.0 1400-1700 8.6 3400-3900 3.0 5000-6100 4.5 8200-8800 2.2	3.5
	Hoge waarde: (gemiddelde 15700) 8.7	13100-15200 3.3 20600-21900 2.8 26000-28400 2.0	
correlatie	$r^2 = 0.99^{\circ\circ}$	$r^2 = 0.997$	$r^2 = 0.9935$
accuraatheid	$y = 1.08x - 0.32^{\circ\circ}$	$y = 0.989x + 0.082$	$y = 1.0205x - 0.1939$
lineariteit	Geen significante afwijking in seriële verdunning	Geen significante afwijking in seriële verdunning	Tussen 1 000 en 99 000 WBC per microliter
interferentie	Niet bepaald	Thalassemie Sikkel cel anemie Normoblasten Reticulocyten (> 100 x 10 ⁹ /L)	lyse-resistente RBC, koude agglutinines/cryoglobulines plaatjes aggregaten normoblasten reticulocytose

* accurateid, lineariteit.... ten opzichte van de Beckman Coulter LH 750 analyser

** accurateid, lineariteit.... ten opzichte van Sysmex XE-2100 analyser

*** Sysmex KX-21 analyzer

[°] pediatrie en volwassen populatie

^{°°} specifiek in een pediatrie populatie (n= 60)

^{°°°} populatie niet beschreven

b. POCT voor C-reactive protein (CRP)

Voor CRP zijn er momenteel 2 POCT toestellen beschikbaar: de Quick-Read CRP van Orion diagnostic, Finland en de NycoCard CRP-Single Test, Axis-Shield, Noorwegen. Voor de karakteristieken zie [bijlage 9](#).

Deze POCT doorstaan minder goed de methode validatie studies ten opzichte van analysers dan de witte bloed cellen doen (Tabel 4 en 5). Passing-Bablock regressie analyse duidt op een niet-significant verhoogde snijpunt waarde voor Quick-read ($x=0$; $y= 3.9$ mg/L) (Tabel 4) en een significante verhoogde snijpunt waarde voor NycoCard ($x=0$; $y= 2.3$ mg/L) (Tabel 5) wat op een kleine constante bias wijst³². Voor de Quick-Read wordt zelfs een niet-significante proportionele bias waargenomen (Tabel 4)³².

Tabel 4: Analytische performantie van Quick-read POCT voor CRP.

	Quick-read		
sample grootte	Neonatale populatie ³³	127 kinderen tussen 15 dagen en 14 jaar oud ^{**34}	59 kinderen tussen 3 maanden en 6 jaar ^{***32}
precisie:	P > 0.9 (var. ratio F-test)		
CV%	ND	ND	ND
correlatie	r ² = 0.3052	ND	r ² = 0.98
accuraatheid	y = 1.0734x + 1.8110 Bland-Altman: 5.8 mg/L	Bland-Altman: Geen verschil	y = 0.83x + 3.9 (cusum p > 0.1) Bland-Altman: -6.1 mg/L
lineariteit	Geen significante afwijking	ND	ND
interferentie	ND	ND	ND

* CardioPhase hsCRP on BN II System

** vergeleken ten opzichte van Integra analyzer, Roche Diagnostics

*** vergeleken met Tina-quant CRP Hitachi 912 (Roche Diagnostics, gestandaardiseerd tegen CRM 470)

Volgens de Bland-Altman plot wordt er een bias van -6.1 mg/L en 0.6 mg/l voor respectievelijk Quick-read en NycoCard waargenomen. De accurateid van de Quick-read wordt vooral gecompromitteerd boven een waarde van 70 mg/L (met een bias van meer dan -25 mg/L)³², terwijl onder 70 mg/L er enkel een bias is van -0.4 mg/L. Voor NycoCard wordt vanaf een waarde van 200 mg/L een bias van -1.9 mg/L gezien, waar onder 70 mg/L een bias van 1.4 mg/L wordt waargenomen³².

Er ontbreken voorts data in verband met de CV's van deze POCT, waardoor er geen evidentie is voor een performante precisie.

Recente studies hebben reeds prospectief aangetoond dat CRP bepaling via POCT (Nycocard) een gelijkaardige performantie heeft dan CRP bepaling op grote automaten voor het opsporen van occulte bacteriële infecties bij kinderen met koorts zonder focus²² – mogelijk komt deze POCT in aanmerking voor gebruikt te worden in kinderen met koorts zonder focus.

Tabel 5: Analytische performantie van NycoCard II POCT voor CRP.

NycoCard II CRP single test			
Sample grootte	Neonatale populatie ³³	572 kinderen (leeftijd 3.06 ± 3.2)**7	61 kinderen tussen 3 maanden en 6 jaar ³²
Precisie: CV%	ND	ND	ND
correlatie	$r^2 = 0.4693$	$r^2 = 0.929$	$r^2 = 0.99$
accuraatheid	$y = 0.8759x + 0.9522$ Bland-Altman: - 5.7 mg/L	$y = 1.84x + 1.84$	$y = 0.95x + 2.3$ (cusum $p < 0.05$) Bland-Altman: 0.6 mg/L
Lineariteit	Geen significante afwijking	ND	ND
Interferentie	ND	ND	ND

* CardioPhase hsCRP on BN II System

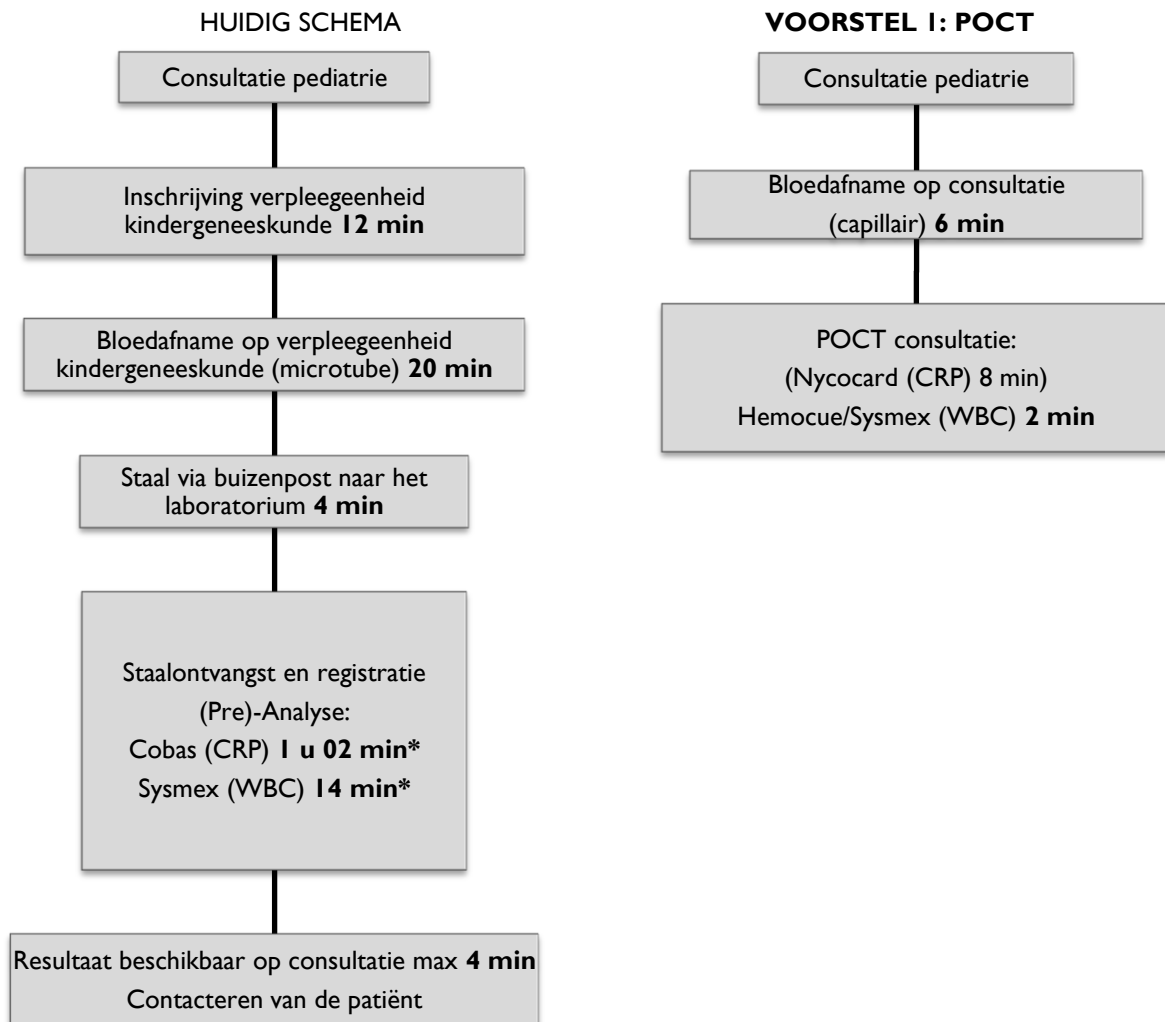
* * niet vermeld

*** vergeleken met Tina-quant CRP Hitachi 912 (Roche Diagnostics, gestandaardiseerd tegen CRM 470)

3. Is er evidentie voor een meerwaarde voor het klinisch beleid (opnamebeleid etc.) en klinische uitkomst (morbiditeit en mortaliteit) van de verschillende POCT's?

a. Wat is de meerwaarde voor het klinisch beleid

voor gedetailleerde bespreking van onderstaande stroomschema's, zie bijlage 10



*= P50: voor box and whisker plot van TAT (tijd tussen ontvangst – confirmatie) WBC en CRP: zie bijlage 10

b. Wat is de meerwaarde voor de klinische uitkomst? Zie bijlage 11

4. Wat zijn de economisch gevolgen voor het laboratorium indien er POCT voor inflammatoire parameters zou geïntroduceerd worden op consultatie pediatrie?

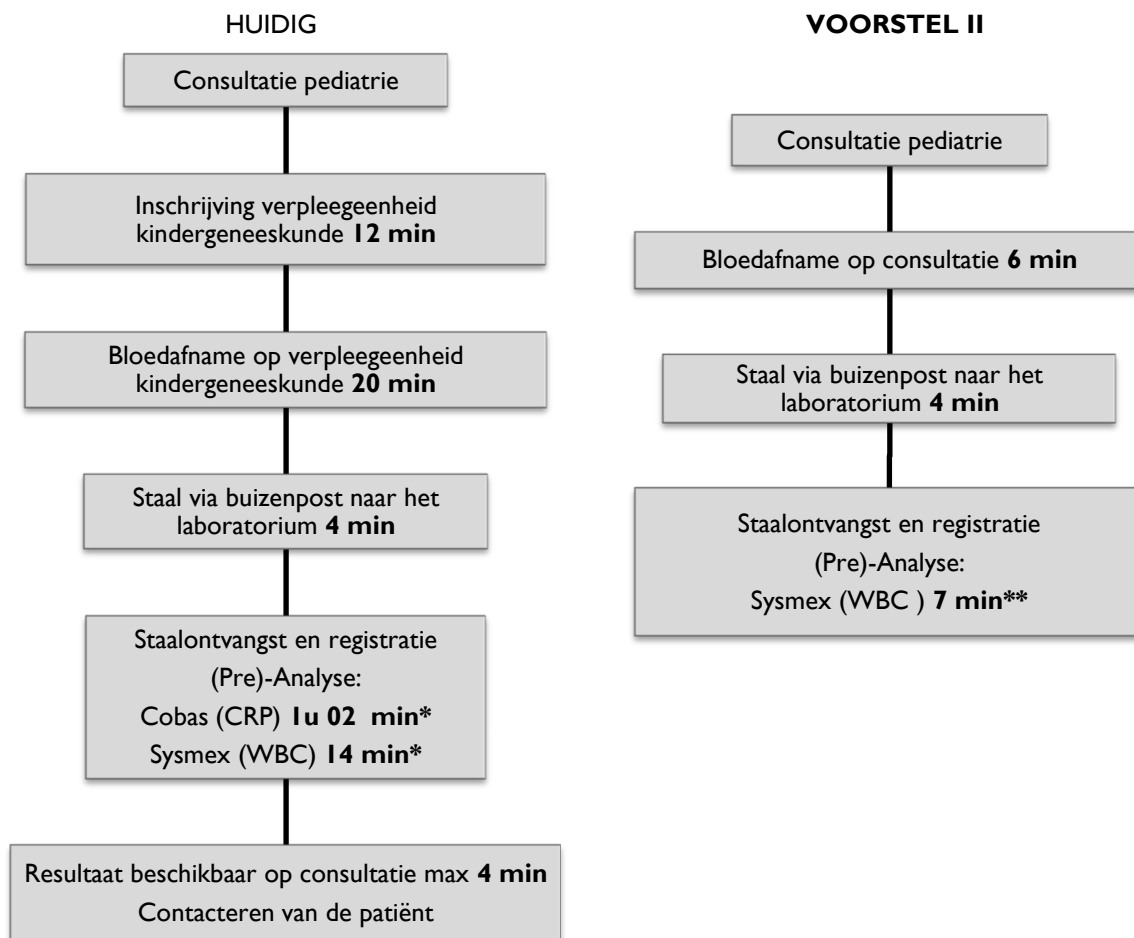
Zie [bijlage 12](#)

5. Een exploratie van alternatieven voor POCT.

Deze CAT leert dat de procedure die de patiënten moet volgen vooraleer ze een bloedafname krijgen een bijdrage levert tot een lange TAT. Aangezien de pediaters daardoor de totale TAT niet goed kunnen inschatten worden de patiëntjes naar huis gestuurd in afwachting van de resultaten, en terug opgebeld voor opname indien nodig.

Daarom kan er ook geoptimaliseerd worden in de pre-pre-analytische fase waar een staalafname kan gebeuren op de consultatie zelf door pediaters. Aangezien het slechts gaat over gemiddeld 1 tot 2 patiëntjes per dag en de afstand tussen de consultatie van de pediaters en het labo kort is, kan het in praktijk mogelijk zijn dat de pediaters of de ouders van de patiëntjes het staal naar het labo brengen voor analyse. In het labo kan dit staal dan behandeld worden als een dringende aanvraag. Op deze manier is het voor het labo ook duidelijk dat het gaat over een ambulante pediatrie patiënt die in het ziekenhuis wacht op het resultaat. Net zoals voor POCT wordt hier voorgesteld de CRP in eerste lijn niet uit te voeren.

Het stroomschema ziet er dan als volgt uit:



* = P50

**= P50 van een dringende bepaling

Hierdoor is er voor de pediaters een controleerbare TAT in de pre-pre-analytische fase.

Vanuit het labo kan er een mediane TAT gegarandeerd worden van 7 minuten (+ 4 minuten als maximale oplaad tijd van de data naar de resultaten server van de kliniek): de patiënt dient dus enkel 11 minuten te wachten op zijn uitslag – daar waar het bij POCT ook 7 minuten bedraagt het resultaat gekend zijn.

COMMENTS

Deze CAT heeft als doel de evidentie voor het gebruik van POCT van inflammatoire parameters te onderzoeken voor het opsporen van occulte ernstige bacteriële infecties in kinderen met koorts zonder focus.

Uiteraard is er andere evidentie, en kunnen dus mogelijk andere conclusies genomen worden, in een andere klinische setting binnen de pediatrie in het bijzonder of in de kliniek in het algemeen.

TO DO/ACTIONS

- 1) interdisciplinair overleg tussen klinisch biologen en pediaters voor het bespreken van de evidentie voor de parameters die kunnen aangevraagd worden bij het opsporen van occulte ernstige bacteriële infecties bij kinderen met koorts zonder focus
- 2) interdisciplinair overleg tussen klinisch biologen en pediaters om te bepalen welke van de twee vooropgestelde methodes kan geïmplementeerd worden om de turn around time van bloedafname van ambulante pediatrie patiëntjes te optimaliseren
- 3) klinische validatie van de gekozen methode (WBC bepaling zonder CRP bepaling) ten opzichte van huidige methode (WBC en CRP bepaling)
- 4) implementatie en follow-up van de methode om te evalueren of deze methode wel degelijk het vooropgestelde effect heeft teweeggebracht

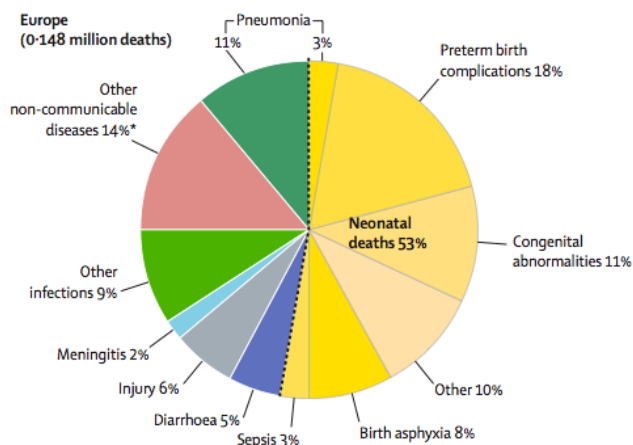
Bijlage I Epidemiologie van bacteriële infecties in een pediatrische populatie.

Een recent rapport toont aan dat in 2008 wereldwijd 8.8 miljoen kinderen stierven aan ernstige bacteriële infecties, hetgeen globaal gezien de belangrijkste doodsoorzaak is bij kinderen jonger dan 5 jaar³⁵. In Europa is in 19 tot 28% van de sterftes bij kinderen jonger dan 5 jaar een bacteriële infectie de oorzaak (Figuur S1).

Voor bacteriële pneumonie, de belangrijkste veroorzaker van bacteriële overlijdens, is de mortaliteit zeer hoog (30%)³⁶. Eén van de belangrijkste maatregelen om de mortaliteit te reduceren in de ambulante praktijk is het snel herkennen van ernstige bacteriële pneumonie, hospitalisatie en vervolgens een efficiënte behandeling met antibiotica en supportieve zorgen³⁶. Bij patiëntjes die met antibiotica behandeld worden kan immers de mortaliteit teruggedrongen worden tot 5%. Wanneer er sprake is van bacteriëmie, blijft de mortaliteit zeer hoog (30%), ondanks adequaat opgestarte antibioticum therapie³⁷.

Hoewel klinisch voorspellende algoritmes of richtlijnen nuttig zijn voor de diagnose van ernstige bacteriële infecties, zal een correcte interpretatie van resultaten van effectieve en beschikbare biomerkers vaak een toegevoegde waarde bieden^{6,38}.

Een recente meta-analyse toont aan dat klinische symptomen zoals hoge koorts ($>40^{\circ}\text{C}$), convulsies, verminderd bewustzijn, cyanose, snelle ademhaling enzovoort een positieve likelihood ratio hebben die varieert van 5 tot 10. Deze symptomen wijzen slechts, omwille van een zeer lage prevalentie (1.6% van kinderen in primaire ziekenhuizen) van ernstige bacteriële infecties dankzij vaccinatie, op een waarschijnlijkheid van 5% een ernstige bacteriële infectie te ontwikkelen. Het hospitaliseren van alle kinderen met een probabiteit van 5% zal leiden tot het overstelpen van onze ziekenhuizen en is dus organisatorisch en economisch niet haalbaar. Desalniettemin zullen ouders van wie het kind een kans van 1 op 20 heeft een ernstige bacteriële infectie te ontwikkelen niet gelukkig zijn met de beslissing hun kind niet op te nemen voor observatie. Er ontbreken dus op dit moment vooraf gedefinieerde klinische risico niveaus die aanleiding geven al dan niet een patiënt te includeren als ernstige bacteriële infectie waarbij hospitalisatie vereist is⁵.



Figuur S1: Bacteriële infecties als belangrijke doodsoorzaak bij kinderen in Europa³⁵.

Een recente systematische analyse toont aan dat globaal gezien bacteriële infecties de hoofdoorzaak van kindersterfte is. In ontwikkelde landen is dankzij socio-economische ontwikkelingen, een goed ontwikkelde gezondheidszorg en vaccinaties het aantal bacteriële infecties, en als gevolg de mortaliteit, sterk teruggedrongen³⁹. In Europa echter is in 19 tot 28% van de gevallen nog steeds sprake van overlijden als gevolg van een bacteriële infectie.

Bijlage 2 Overzicht van richtlijnen voor het opsporen van occulte bacteriële infecties in pediatrische patiënt met koorts zonder focus.

Volgens de Rochester criteria, gebaseerd op observationele en prospectieve studies⁴⁰⁻⁴², hebben kinderen jonger dan 3 maanden met koorts zonder focus en WBC tussen 5000 en 15000 per microliter een laag risico op SBIs, indien urineonderzoek (en faeces onderzoek) normaal blijkt te zijn. Deze criteria stelden evenwel vast dat er geen adequate laboratoriumparameters voorhanden waren om SBIs te voorspellen in baby's met koorts zonder focus.

Een uitgebreide literatuurstudie door een expert panel en een prospectieve studie toonden aan dat voor kinderen tussen 3 en 36 maanden met koorts zonder focus en een WBC aantal hoger dan 15 000 per microliter beschouwd kon worden als hoog risico op SBIs^{43,44}. Deze studies hebben de basis gelegd voor richtlijnen zoals de Agency for health care policy and research in 1993 (en geactualiseerd in 2000) en andere regionale richtlijnen waarbij kinderen tussen de 3 en 36 maanden oud met koorts zonder focus WBC boven 15000 per microliter een signaal is voor de afname van hemoculturen en het empirisch opstarten van antibiotica⁹.

Hoewel de kans een bacteriële infectie te ontwikkelen bij een kind met koorts zonder focus en meer dan 15 000 WBC per microliter hoger is dan wanneer de WBC lager zijn dan 15 000 per microliter, zullen de meeste kinderen met koorts zonder focus en meer dan 15 000 WBC toch een virale infectie ontwikkelen. Daarenboven varieert het aantal WBC bij gezonde kinderen tussen 1 en drie jaar tussen 5 000 en 17 500 per microliter. Voorts zijn bacteriële infecties met pneumokokken gekenmerkt door een hogere leucocytose dan de (na introductie van het Haemophilus influenzae B vaccin) zeldzamere bacteriële infecties met Haemophilus influenzae en de meningokok. In groepen van kinderen met extreme leucocytose (> 35 000 per microliter) had slechts 12% een virale infectie en de rest een bacteriële infecties. Daarom werd er na de introductie van het HIB vaccin op basis van verschillende studies gesuggereerd 20 000 WBC als cutoff waarde te nemen voor een verhoogd risico op ernstige bacteriële infecties bij kinderen met koorts zonder focus⁴⁵⁻⁴⁷. De number needed to treat (NTT) voor elke casus van occulte bacteriëmie was 4 wanneer men de cut-off van 20 000 hanteerde, terwijl de NNT steeg naar 15 voor een cutoff van 15 000 WBC per microliter.

Bijlage 3 De incidentie van occulte SBIs in een pediatrische populatie.

Tabel S1: De prevalentie van occulte SBI, onderverdeeld in occulte urineweg infecties (UWI), pneumonie, bacteriëmie en meningitis, in kinderen met koorts zonder focus (FWS).

	% SBI in FWS	UWI	pneumonie	bacteriëmie	meningitis
North-Carolina ⁴⁸ , 1997-2001 0-90 dagen	6.5%	65%	-	35%	5%
North-Carolina ⁴⁸ , 1997-2001 0-90 dagen	14.4%	86%	-	21%	3%
Nederland, 1996- 1998	26%	-	-	-	-
Pennsylvania, USA ¹⁵ , 2000 3-36 maanden	18%	43%	29%	28%	0%
Wisconsin ⁴⁹ , 1995-2000	29%	-	-	3%	-

2-36 maanden					
Norfolk ¹⁷ , 2002	11.7%	31%	59%	10%	0%
Pensylvania 2003	14%	71%	21%	2%	6%
Zwitserland ¹⁸ , 2003	39%	72%	7%	14%	0%
7 dagen – 36 maanden					
Italië 2004 ²⁰	26%	78%	13%	8%	-
7 dagen – 36 maanden					
Canada, 2011 ²²	16%	89%	7%	2%	2%
1-36 maanden					

Bijlage 4 Predictieve waarde van WBC voor occulte pneumonie, meningitis en urineweginfecties.

- WBC voor het voorspellen van occulte pneumonie (OP) in kinderen (< 3 jaar) met FWS.

Voor de detectie van occulte bacteriële pneumonieën (OP) is er minder evidentie voor het nut van WBC bepaling. WBC > 20 000 per microliter heeft een zwakke PPV voor OP in kinderen met FWS⁵⁰. Eén studie meldt dat een WBC van meer dan 15 000 per microliter de probabilliteit van occulte pneumonie verhoogt van 5.3% naar 8.97% (LR+ van 1.76) (Tabel S2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de negatieve predictieve waarde van WBC voor occulte pneumonieën.

Tabel S2: De waarde van WBC voor het voorspellen van occulte pneumonie (OP) in kinderen (< 3 jaar) met FWS.

	% OP van FWS	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
Pre-PCV7 vaccin							
Canada, 1990	-	64.5	-	18.3	-	-	-
PCV7 vaccin tijdperk							
Boston, 2002 ⁵¹							
WBC > 15 000							
WBC > 20 000	5.3 %	-	-	10.3%	-	1.76	-
		-	-	12.3%	-	2.17	-
Spanje, 2007 ⁵⁰	-	-	-	13%	-	-	-
WBC > 20 000							

- WBC voor het voorspellen van occulte meningitis (OM) in kinderen (< 3 jaar) met FWS:

Er zijn geen recente uitgebreide studies beschikbaar die specifiek het nut van WBC bepaling hebben nagegaan voor het inschatten van het risico op het ontwikkelen van een meningitis in kinderen met FWS. Een oude studie toont aan dat de PPV voor WBC zo goed als 0% bedraagt voor occulte meningitis (Tabel S3). Dit is enerzijds te

wijten aan de lage prevalentie en anderzijds aan het feit dat Haemophilus meningitis die in die tijd nog prevalent was vaak gepaard ging met een normale WBC.

Tabel S3: De waarde van WBC voor het voorspellen van occulte meningitis (OM) in kinderen (< 3 jaar) met FWS.

	% OM in FWS	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)	conclusie
Canada, 1989-1990	-	50	-	0.01	-	No reliable identification

- WBC voor het voorspellen van occulte urineweg infecties (OUWI) in kinderen (< 3 jaar) met FWS.

Enkel één oude studie toont aan dat de PPV voor WBC in het kader van occulte urineweg infectie zwak is: 6.2% voor jongens en 11.3% voor meisjes (Tabel S4). Mogelijk zal de PPV nu hoger zijn aangezien de prevalentie van OUWI sterk is toegenomen (Tabel S1).

Tabel S4: De waarde van WBC voor het voorspellen van occulte urineweg infecties (OUWI) in kinderen (< 3 jaar) met FWS.

	% OUWI in FWS	Sens (%)	Spec (%)	PPV	NPV	conclusie
Canada, 1989-1990	-	65.5	-	6.2/11.3	-	-

Bijlage 5: Uitgebreide discussie over de WBC bepaling voor occulte bacteriële infecties (SBI) in een pediatrische populatie.

Een WBC > 15 000 (of 20 000) per microliter zal enerzijds de kans op het ontwikkelen van een SBI met een factor 2 tot 3 verhogen bij kinderen met koorts zonder focus tussen 3 en 36 maanden. Wanneer er echter afzonderlijk wordt gekeken naar ernstige bacteriële infecties, is er evidentie dat een leucocytose van 15 000 per microliter of meer een zeer zwakke positief predictieve waarde heeft voor een occulte bacteriëmie of meningitis (Tabel 2 en tabel S3). Dit is te wijten aan een lage prevalentie van deze pathologieën na de introductie van de HIB en PCV7 vaccins¹⁴. Een leucocytose van meer dan 15 000 per microliter in een kindje met FWS zal dus enkel een zeer matige positieve predictieve waarde hebben voor het ontwikkelen van ernstige occulte urineweg infecties (UWI) of pneumonie (Tabel S2 en S4).

Voor ernstige UWI echter is de gouden standaard het urine sediment en cultuur, hetgeen ook opgenomen is in de aanbevelingen voor het screenen van kinderen met FWS²⁵. Omdat recente studies aantonen dat een afwachtende houding voor het opstarten van antibiotica bij ernstige urineweginfecties mogelijk geen effect heeft op de morbiditeit, kan men misschien zelfs zonder WBC bepaling wachten op de uitslag van de urinecultuur alvorens antibiotica op te starten²⁵.

Anderzijds biedt een WBC lager dan 15 000 per microliter een zeer grote zekerheid om ernstige bacteriële infecties zoals bacteriëmie en meningitis quasi volledig uit te sluiten. In die zin heeft een WBC in de context van koorts zonder focus eerder een toegevoegde waarde als negatieve predictor dan als positieve predictor.

Enkele richtlijnen pleiten toch voor het behoud van een cutoff van 20 000 WBC per microliter aangezien dit de specificiteit voor occulte pneumonieën verhoogt⁹. Dit heeft op het vlak van PPV slechts een zeer matige en zelfs verwaarloosbare invloed (Tabel S2)⁵¹.

Indien we de cutoff op 20 000 per microliter vastleggen zullen we inderdaad een hogere specificiteit bekomen, maar zal er een kans zijn dat tussen de vals negatieven ook bacteriële bacteriëmie of meningitis zal ontwikkeld worden. Aangezien voor dergelijke infecties een tijdig ingrijpen een invloed heeft op de uitkomst zal een cutoff van 15 000 mogelijk een positieve invloed hebben op de uitkomst van patiëntjes met een occulte bacteriëmie, pneumonie of meningitis.

Er is nood aan een grote multi-centrische studie die het effect van een WBC bepaling op de predictie en de uitkomst van occulte SBIs bepaalt in het vaccin tijdperk, en/of, zoals voorgesteld door Baraff¹³, enkel te beperken vanaf koorts van 40°C (waar nu het setpoint ingesteld is op 39°C).

Bijlage 6: De rol van CRP in het opsporen van occulte bacteriële infecties.

Voor afzonderlijke bacteriële infecties heeft volgens prospectieve studies CRP een zelfde performantie voor het opsporen van occulte pneumonie en urineweginfecties, en, zoals we ook besloten hebben voor WBC, geen nut voor het voorspellen van bacteriëmie of meningitis (LH+ van 2.4 tot 3) omwille van sterk gedaalde prevalentie na de introductie van het pneumokokken vaccin^{17,19,22,52} (Tabel S5).

Eén Canadese studie toont een bescheiden superieure negatieve predictieve waarde met een LH- van 0.081 (Tabel S5). Aangezien WBC reeds een uitstekende negatieve predictie heeft voor bacteriëmie, en mogelijk ook meningitis en pneumonie omwille van een gelijkaardige prevalentie, kan CRP enkel een verbetering brengen op het terrein van de negatieve predictieve waarde voor urineweginfecties. Er zijn echter geen studies beschikbaar die de rol van CRP bepaling nagaan voor de negatieve predictieve waarde voor urineweg infecties. Voor bacteriëmie, pneumonie, meningitis toont dezelfde Canadese studie een gelijkaardige performantie dan WBC bepaling²². CRP biedt momenteel geen evidente meerwaarde voor het opsporen van SBIs in kinderen met koorts zonder focus.

Deze conclusie op basis van reviews en prospectieve studies wordt eveneens weerhouden door de meeste richtlijnen, waarin gesteld wordt dat de rol van CRP in het opsporen van SBIs in kinderen met koorts zonder focus nog onzeker is¹⁰⁻¹². Enkel één Britse richtlijn raadt aan naast WBC ook een CRP bepaling uit te voeren boven 39°C bij kinderen met koorts zonder focus⁹. Deze richtlijn is echter nog gebaseerd op initiële studies die mogelijk een betere performantie voor CRP aantoonde dan voor WBC. Voorts wordt in de neonatale populatie voor CRP een betere PPV gevonden vergeleken met baby's ouder dan drie maanden. Inderdaad, in studies waar de leeftijdscategorie tussen 7 dagen en 36 maanden bedroeg lag de PPV beduidend hoger dan studies die patiëntjes tussen 3 maanden en 36 maanden geïnccludeerd hebben (Tabel S5). Een mogelijke bias in de Britse richtlijn kan gebaseerd zijn conclusies van studies in een neonatale populatie te extrapoleren naar een ouderen populatie (tussen 3 maanden en 36 maanden).

Tabel S5: Performantie karakteristieken van CRP voor het detecteren van occulte SBI in kinderen met koorts zonder focus tussen..

	Prevalentie SBI in FWS (%)	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)	LH+	LH-
Pensylvania, USA, 2000 ¹⁵ 1-36 maanden CRP > 7 mg/L (ROC)	18	79	91	65	95	8.7	0.23
Zwitserland, 2001 ¹⁶ , 12-36 maanden CRP > 4 mg/L	22	80	59	36	91	1.95	0.34
Norfolk, USA, 2003 ¹⁷ 3-36 maanden CRP > 4.4 mg/L (ROC)	11.7	63	81	30	94	3.31	0.46
Zwitserland 2003 ¹⁸ 7 dagen-36 maanden CRP > 4 mg/L	29	79	79	61	90	3.76	0.27
Verenigd Koninkrijk ¹⁹ , 2005 1-36 maanden CRP > 5 mg/L	11.6	75	68.7	-	-	2.4	0.36
Italië, 2004-2005 ^{20,21} 7 dagen – 36 maanden CRP > 4 mg/L (ROC)	26	73	81	53	91	3.8	0.34
Canada, 2011 ²² 1-36 maanden > 17.7 mg/L (ROC)	16	94.4	68.6	37.2	98.4	3.00	0.081

Een studie uitgevoerd voor een algemene vaccinatie van pediatrische populatie met het PCV7 vaccin toont aan dat CRP hoger dan 80 mg/L een zeer hoge kans op bacteriële pneumonie, bacteriëmie of meningitis heeft (LH+ = 21) ^{18,22}. Men zou mogelijk kunnen voorstellen patiënten met een WBC > 15 000 per microliter en bij wie de urine negatief blijkt te zijn, verder te screenen met CRP indien er nog geen focus zichtbaar is geworden. Een waarde boven de 80 mg/L zou wijzen op een zeer hoge kans op een occulte ernstige bacteriële infectie, zoals pneumonie, te ontwikkelen. Er zijn echter geen data bekend over de NPV van CRP bij een cutoff van 80 mg/L, waardoor geen inschatting kan gemaakt worden van het aantal patiëntjes met een SBI en een waarde lager dan 80 mg/L. Er is dus een risico om bij een CRP lager dan 80 mg/L onterecht te stoppen met antibioticum therapie. Daarom is het op heden niet aangeraden CRP te gebruiken als tweedelijns merker voor het uitsluiten van een occulte SBI.

Bijlage 7: De rol van procalcitonine (PCT) in het opsporen van occulte SBIs.

Bij een hoge cutoff van 10 ng/mL zal PCT wel een excellente positieve predictieve waarde van 100% vertonen, maar dit ten koste van een negatieve predictieve waarde: bij een cutoff van 10 ng/mL zou een negatief resultaat de probabiteit op een occult SBI niet doen dalen (Tabel S6). Geen enkele richtlijn heeft PCT-bepaling opgenomen bij kinderen met koorts zonder focus⁹⁻¹².

Een PCT met een cutoff van 10 ng/mL kan dus mogelijk dienen als een positieve predictieve merker voor bacteriële infecties bij kinderen met koorts zonder focus, weliswaar zonder enige negatieve predictieve waarde (LH- = 0.9).²²

Tabel S6: Performantie karakteristieken van PCT voor het detecteren van occulte SBI in kinderen met koorts zonder focus..

	% occulte SBI in FWS	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)	LH+	LH-
Zwitserland ¹⁶ , 12 - 36 maanden PCT > 0.9 ng/mL	22	90	62	41	96	2.36	0.16
Zwitserland 2003 ¹⁸ 7 dagen-36 maanden	29	93	74	60	96	3.57	0.09
Verenigd Koninkrijk ¹⁹ , 2005 1-36 maanden PCT > 2 ng/mL	11.6	50	85.9	-	-	3.5	0.58
Canada, 2011 ²² 1-36 maanden PCT > 0.2 ng/mL (ROC)	16	85.2	69.7	35.7	96.0	2.81	0.47
Canada, 2011 ²² 1-36 maanden PCT > 10 ng/mL (ROC)	16	-	-	-	-	+∞	0.9

Wanneer er gekeken wordt naar afzonderlijke bacteriële infecties, heeft PCT bij een cutoff van 10 ng/mL vooral een positieve predictieve waarde voor bacteriële pneumonie, bacteriëmie en meningitis. De studie vermeldt jammer genoeg niet de negatieve predictieve waarde van PCT met een cutoff van 10 ng/mL. Er kan dus geen inschatting gemaakt worden van het aantal vals negatieve gevallen. Een gelijkaardige studie voor het opsporen van OB toont met een cutoff van 2 ng/mL toont een gelijkaardige negatieve predictieve waarde dan WBC en CRP (98%), maar een iets hogere maar toch nog maar matige positieve predictieve waarde van 13.8% (versus 6.5 en 3.8 voor respectievelijk WBC en CRP)⁵². PCT is dus een iets specifiekere merker voor zeer ernstige bacteriële infecties zoals bacteriëmie en meningitis⁵². Globaal gezien is er echter nog onvoldoende evidentie om PCT als een gevoeliger merker te gaan gebruiken voor het opsporen van occulte bacteriële bacteriëmie of meningitis^{27,53}. Deze bepaling wordt momenteel niet aangeboden in het AZ Groeninge.

Bijlage 8: Karakteristieken van de verschillende POCT voor WBC bepaling.

I: Chempaq XBC(Chempaq A/S, Denemarken):

- Meet hemoglobine, WBC met een differentiatie voor lymfocyten, monocytën, en granulocyten.
- Wegwerp cassettes voorgevuld met reagentia
- Capillaire vinger prik of veneuze staalafname
- Procedure:
 - o Één druppel bloed (= 20 microliter van een vingerprik of uit een tube gepipetteerd) wordt in de cassette gebracht
 - o De cassette wordt in de reader geplaatst
 - o Het resultaat is bekend binnen de 3 minuten (meting via impedantie “Coulter” principe)
- Automatische calibratie tijdens iedere run

- Optioneel materiaal voor kwaliteitscontrole beschikbaar
- Vanaf 1 mei 2011 sluit de firma echter, zoals vermeld op hun website <http://www.chempa.dk/> en heeft voor hun bloedtelling technologie een licentie overeenkomst met Philips gesloten. Na telefonisch contact met de firma werd verteld dat de Chempa van de markt zou verdwijnen

2: HemoCue WBC (HemoCue AB, Angelholm, Zweden)²⁹:

- Meet totaal aantal witte bloed cellen
- Wegwerp cassettes voorgevuld met reagentia
- 10 microliter capillair of veneus bloed: er werd geen bias vastgesteld tussen capillair of veneus bloed
- Procedure:
 - o Ongeveer 10 microliter wordt in een cassette gebracht – cellen worden gelyseerd en de kernen van witte bloed cellen (maar ook andere gekernde cellen) worden gekleurd met methyleen blauw
 - o Een fotomicroscoop neemt foto's en een beeld analyse programma telt het aantal nucleï – het aantal WBC per microliter verschijnt op het scherm
 - o Het resultaat is gekend binnen de 2 minuten
- Automatische calibratie
- Quality control: Built-in self test

3: Poch-100i hematology analyser (Sysmex Corporation, Kobe, Japan):

- Meet totaal aantal witte bloed cellen met een differentiatie voor lymfocyten, monocyten, en granulocyten alsook hemoglobine, hematocriet, MCV, aantal bloedplaatjes en RDW
- Procedure:
 - o Ongeveer 15 microliter in whole blood mode, automatisch opgezogen uit de tube – optioneel opzuignaald voor pediatrische stalen (50 microliter via bv een capillair)
 - o meting volgens Sysmex' gepatenteerd Fluorescente Flow Cytometry
 - o resultaat gekend na 148 seconden
 - o vergelijkbaar met een miniatuur Sysmex toestel waarbij het toestel eveneens is aangesloten op externe buffers, er een naald is voor het opzuigen van het bloed enzovoort

Bijlage 9: Karakteristieken van de verschillende POCT voor CRP bepaling.

1: De Quick-Read CRP:

- wegwerp cuvettes voorgevuld met reagentia
- 20 microliter vol bloed toegevoegd aan cuvettes - sluiten met CRP-reagens cap
- goed mengen en de cuvette in een meetcel plaatsen
- blanco meting (40 sec)
- cuvette terug uit de meetcel nemen, de cap indrukken waardoor met latexpartikels gecoat met anti-CRP monoclonale antistoffen worden vrijgezet in het staal - mengen
- cuvette in de meetcel - turbidimetrische meting
- resultaat binnen 2 minuten
- totaal proces rond 5 minuten
- reproduceerbare resultaten binnen eengrens van 8 tot 160 mg/L
- automatische calibratie en kwaliteitscontrole

2: De NycoCard CRP-single test tweede generatie:

- 5 microliter capillair of veneus bloed, serum of plasma: er werd geen bias vastgesteld tussen capillair of veneus bloed
- meting via sandwich-format immunometrische assay
- mix 5 microliter met verdunningsvloeistof
- bloed op een membraan gecoat met geïmmobiliseerde CRP monoclonale antistoffen
- Incubatie
- Toevoegen van geconjugeerde anti-CRP antistoffen
- Incubatie
- Wassen
- Aflezen met behulp van een laserpen (Nycocard reader) (waarmee de punt op het membraan wordt gezet en fotometrisch het CRP wordt bepaald)
- 6 minuten voor het totale proces
- reproduceerbare resultaten binnen een grens van 8 tot 200 mg/L

Bijlage 10: Discussie: de rol van POCT voor het klinisch beleid.

Zoals weergegeven in figuur S2, is er op de TAT van WBC en CRP bepaling een vrij grote spreiding.

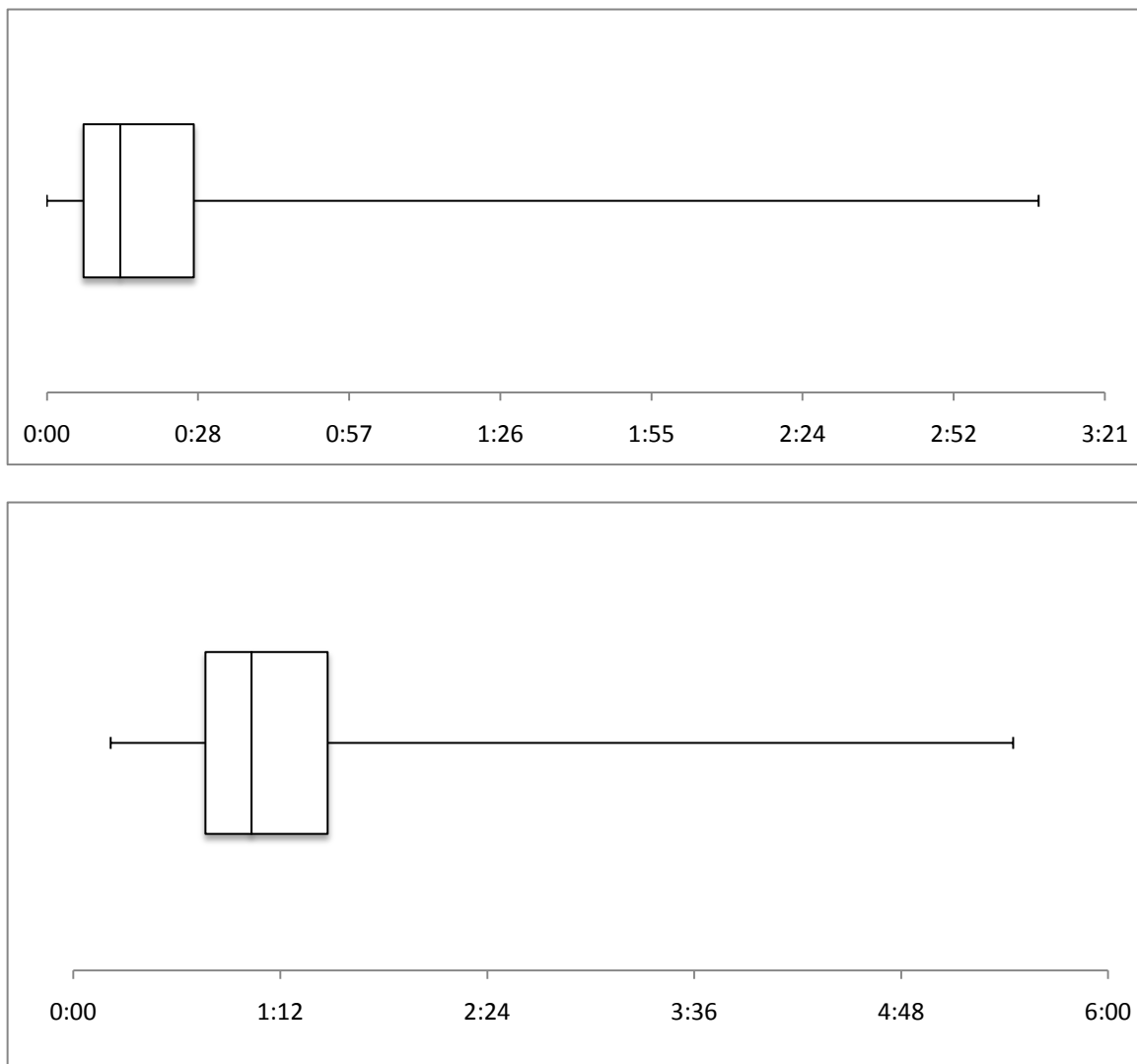
In totaal waren er in de periode mei 2010 tot en met april 2011 634 aanvragen voor WBC op pediatrisch consult. De P90 voor WBC bedraagt 51 minuten. 50% van de aanvragen wordt zelfs binnen het kwartier bepaald (Figuur S2). Voor dringende WBC aanvragen bedraagt de P90 41 minuten en de P50 7 minuten. Er wordt slechts een minimum aan stalen als dringend aangevraagd (7%). Mogelijk kan het aanvragen van ambulante pediatrische stalen als dringend de TAT fors doen terugdringen.

De grote spreiding van de TAT is mogelijk te wijten aan voorvallen zoals een gestold staal in een microtube na capillaire bloedafname: laboranten ervaren dat door een incorrecte afname het staal reeds gestold is waardoor geen WBC bepaling meer kan uitgevoerd worden op dit staal. Als gevolg moet een nieuw staal aangevraagd worden via de verpleegafdeling, hetgeen de TAT niet ten goede komt.

Deze microtubes worden vooral gebruikt onder de leeftijd van 1 jaar, terwijl ouder dan 1 jaar het bloed vaak wordt opgevangen in een normale EDTA tube. Acties vanuit het labo dienen genomen te worden, zoals de persoon die het bloed afneemt te wijzen op het feit een correct afgenomen staal, dat niet gestold is op te sturen naar het labo.

In totaal waren er in de periode mei 2010 tot en met april 2011 547 aanvragen voor CRP. De P90 voor CRP bedraagt 2 uur en 10 minuten. 50% van de aanvragen wordt binnen 1 uur en 2 minuten bepaald. Voor dringende CRP bepalingen is de P90 1 uur en 28 minuten en de P50 48 minuten.

Uiteraard wordt er binnen het labo reeds een zeer nauwe TAT aangehouden die moeilijk te verkorten valt.



Figuur S2: Box en whisker plots voor de TAT (in minuten) van WBC (boven) en CRP (rechts) bepaling aangevraagd op pediatrische consultatie van mei 2010 tot en met april 2011.

POCT op consultatie kan enkele stappen uit het huidige schema elimineren waardoor de TAT tussen de consultatie waarop beslist wordt een bloedafname aan te vragen enerzijds en het moment waarop het resultaat beschikbaar is op consultatie anderzijds korter wordt.

Er zijn geen exacte data bekend voor de tijd bij de inschrijvingsdienst (= zich begeven van consultatie naar inschrijving, wachttijd inschrijving, tijd inschrijvingsprocedure), van de wachttijd op kindergeneeskunde voor de bloedafname (= zich begeven van de inschrijving naar kindergeneeskunde, wachttijd op kindergeneeskunde) of de tijd na bloedafname en aankomst op het labo (= tijd dat het staal eventueel blijft liggen op de dienst, tijd in de buizenpost, tijd dat het staal eventueel blijft liggen in labo voor registratie en ontvangst).

We kunnen wel op basis van geschatte tijden door het ziekenhuismanagement en de pediaters een tijd opstellen voor iedere stap van het huidige stroomschema; de totale TAT van dit schema is 1 uur en 56 minuten, hetgeen overeenkomt met het gevoel van de pediaters momenteel 2 uur te wachten op alle resultaten.

Het stroomschema van POCT toont aan dat als we ervan uitgaan dat de POCT daadwerkelijk op consultatie gebeurt en de testen door één persoon worden uitgevoerd de TAT hoogstens 10 tot 15 minuten zal bedragen. Als we aannemen dat de POCT in de nabijheid van de consultatie in een aparte ruimte wordt uitgevoerd door

één persoon de TAT hoogstens 25 tot 30 minuten zal duren. POCT zal dus de huidige TAT met minimum twee derde verkorten. Deze winst wordt vooral geboekt door een kortere analysetijd en in mindere mate op de tijd die anders gestoken werd om zich te begeven naar de inschrijvingsdienst en de dienst kindergeneeskunde, en de verschillende wachttijden op deze diensten.

Uit deze CAT blijkt dat er een grote onzekerheid heerst over de exacte TAT bij de inschrijving en op de dienst kindergeneeskunde. Daarnaast zijn de pediaters ook niet op de hoogte van de TAT (tussen ontvangst en resultaatvrijgave) van het labo. Daarom laten de pediaters in afwachting van de resultaten de patiëntjes naar huis terug keren. Deze POCT test laat toe een controle te hebben over de TAT van de pre-pre-analytische fase door de pediaters – hierdoor hebben ze een vooropgestelde betrouwbare TAT en hoeft men de patiënt niet naar huis te sturen zonder dat zijn labo-uitslag gekend is.

Er wordt dus ook aanzienlijk tijd gewonnen in de post-post-analytische fase, waarbij er momenteel bij een verhoogde WBC of CRP de patiënt nog terug gecontacteerd wordt en dient terug te keren naar het ziekenhuis voor opname. Uiteraard valt zeer moeilijk te berekenen wat hier de tijdswinst is. Rekening houdend met

- de tijd voor telefonisch contact en uitleg: 5 min
- een afstand tussen het centrum van Kortrijk en het AZ Groeninge: 10 minuten
- de tijd nodig voor parkeren en het zich begeven naar het ziekenhuis: 10 min (de parking ligt namelijk ver verwijderd – een busdienst is voorzien tussen de parking en het ziekenhuis)

is het aannemelijk dat met POCT ook in deze fase minimal een één uur zal uitgespaard worden.

Daarnaast worden ook situaties vermeden waarbij ouders ongerust naar huis worden gestuurd en dienen te wachten op een verlossend telefoontje. Daarenboven kan het voor patiëntjes en hun ouders ook niet altijd even goed te begrijpen zijn dat hun kindje plots dringend dient opgenomen te worden nadat ze één uur voordien naar huis werden gestuurd. Naar patiënt vriendelijkheid toe is deze POCT dus een meerwaarde. Merk echter op dat zoals vermeld in hoofdstuk 2 de POCT voor WBC mogelijk minder geschikt is voor in een pediatrie populatie te gebruiken, omwille van interferentie door verhoogd aantal reticulocyten – mogelijk kan in het stroomschema van POCT voor inflammatoire parameters een minimale leeftijdslimiet van 1 jaar vooropgesteld worden – dit is echter niet gebaseerd op evidentie uit de wetenschappelijke literatuur maar op de normaal waarde van reticulocyten bij baby's tot 1 jaar.

Zoals deze CAT aantoont is de waarde van een CRP bepaling in het pneumokokken vaccin tijdperk niet superieur maar equivalent aan een WBC bepaling voor het opsporen van occulte SBIs. Het gelijktijdig bepalen van WBC en CRP heeft vooreerst geen invloed op de negatieve predictieve waarde en heeft ten tweede een slechtere negatieve predictieve waarde dan enkel een WBC of CRP bepaling. Een optie is dus in het stroomschema van POCT de CRP bepaling in eerste lijn weg te laten en enkel WBC bepaling aan te vragen.

Bijlage 11: Heeft POCT een invloed op morbiditeit of mortaliteit van occulte bacteriële infecties in een pediatrie populatie?

Zoals vermeld in hoofdstuk 1 is meer dan 90% van de occulte ernstige bacteriële infecties (SBI) te wijten aan urineweg infecties (UWI). Urinalyse en urinecultuur behoren tot de standaard laboratoriumtesten voor het detecteren van occulte UWI in kinderen met koorts zonder focus. Is het belangrijk voor ernstige urineweginfecties één uur tijdswinst te boeken naar morbiditeit?

Het is aangetoond dat er bij kinderen met occulte UWI (zoals pyelonefritis) mogelijk geen verhoogd risico is op ernstige complicaties wanneer de behandeling wordt uitgesteld met één of twee dagen²⁵. Men kan ervan uitgaan

dat de tijdswinst die geboekt wordt door POCT mogelijk geen implicaties heeft op de uitkomst van het merendeel (90%) van de pediatrie patiëntjes met een occulte SBI.

Naast ernstige UWI, kunnen ook pneumonie, bacteriëmie of meningitis zich klinisch presenteren als een occulte SBI. Voor deze aandoeningen wordt er vaak intuïtief geacht dat een snelle diagnose en adequaat behandelen een belangrijke invloed heeft op de klinische uitkomst. Vaak wordt deze stelling ook aangehaald in de wetenschappelijk literatuur. Een kritische studie van de referenties waarop men zich baseert leert dat er gesteund wordt op het belang van snelle diagnose en adequate behandeling van volwassen patiënten met sepsis of septische shock (= klinische diagnose dus geen occulte infecties) op intensieve zorgen^{54,55}.

Voor occulte bacteriëmie en meningitis wordt in een retrospectieve studie door een onderzoeksgroep uit Boston aangetoond dat 15 van de 48 kinderen met een pneumokokken bacteriëmie die niet onmiddellijk antibiotica behandeling kregen 10.4% een nieuwe focale infectie ontwikkelde na follow-up. Dit bedroeg enkel 4.4% bij kinderen die wel empirisch antibioticum hadden gekregen⁴⁵. Persisterende pneumokokken bacteriëmie werd weerhouden bij 14.6% van de onbehandelde kinderen en bij 1.2% van de kinderen die empirisch antibioticum kregen toegediend⁴⁵. Meningitis werd in follow-up gevonden bij 2.1% van de onbehandelde en 0.9% van de behandelde kinderen met een occulte bacteriëmie. Een meta-analyse van Bass et al toonde respectievelijk 6% en 1.5% aan⁴⁴. In het post-haemophilus tijdperk wordt er beweerd dat er geen verhoogd risico is op het ontwikkelen van een SBI bij een vermoeden van OB wanneer antibioticum therapie pas wordt opgestart na een cultuur bewezen bacteriëmie^{23,49}.

Er is dus evidentie voor het belang van een snelle diagnose en een vroegtijdig instellen van de behandeling⁴ – er is echter geen evidentie voorhanden die het belang van één uur tijdswinst heeft onderzocht in een populatie van kinderen met koorts zonder focus op consultatie.

Bijlage 12: Detail van economische analyse van POCT en de impact op de organisatie van het laboratorium.

Eenzijds zal er door het introduceren van POCT minder analyses voor WBC en CRP uitgevoerd worden in het klinisch laboratorium. Anderzijds is er een nieuwe kost voor het uitvoeren van POCT voor WBC en CRP.

De exacte kostprijs voor het labo voor het bepalen van CRP op de Cobas of WBC op de Sysmex is niet gekend en valt ook zeer moeilijk te berekenen. We kunnen echter de assumptie maken dat het tarief gehanteerd door het RIZIV zo is opgesteld dat een labo een techniek ter beschikking heeft welke aan dit RIZIV-tarief een WBC of CRP bepaling kan doen zonder verlies te maken (Tabel S7).

Daarnaast kan de kost per analyse via POCT ook sterk afhankelijk zijn van de hoeveelheid testen die men per jaar runt, of de bijkomende financiële voordelen die een firma geeft aan een laboratorium. Naast de kostprijs voor de kit (zie tabel S7) dient er ook rekening gehouden te worden met de prijs van het analysetoestel. Voor de NycoCard reader bedraagt de prijs op de website van Axis-Shield 738 euro.

Op jaarbasis werden door pediaters bij kinderen tussen 3 maanden en 3 jaar 1 292 keren een WBC aangevraagd en 941 maal een CRP. Uiteraard kunnen we vanuit het labo niet bepalen in hoeveel percent van de gevallen het kadert in het opsporen van een bacteriële infectie bij kinderen met koorts zonder focus. Als we aannemen dat elke bepaling die bij een ambulante patiënt op consultatie gedaan zou worden door POCT kan men volgende berekening maken:

Tabel S7: Economische impact van POCT voor het laboratorium (in euro).

	Aantal	Kostprijs RIZIV analyzer	Totale kostprijs analyzer	Kostprijs POCT	Totale kostprijs POCT	Balans
CRP	941	0.78	733	3.37 (toestel 738)	3 171	+ 2 438 (+ 738)
WBC	1292	0.31	400	0.9 (toestel 9 000)	1 162	+ 762 euro (+ 9 000)

Jaarlijks zou de kost van POCT op pediatrie consultatie geschat worden op 2 438 euro voor CRP en 762 euro voor WBC. Daarnaast is er een eenmalige kostprijs voor de aankoop van het toestel, respectievelijk 738 en 9 000 euro (Tabel S7).

POCT op consultaties zal uitgevoerd worden door verpleegkundigen of artsen en dus niet (zo vaak) door medisch laboratorium technologen (MLT). Vanuit dit aspect valt te verwachten dat de robuustheid van POCT een belangrijke factor is die beheerd en geëvalueerd moet worden door klinisch biologen^{56,57}.

Het is daarom cruciaal vanuit het laboratorium een geschikte training te organiseren voor verpleegkundigen of artsen die deze POCT zullen hanteren en hen te evalueren en bij te scholen.

Voorts dient er vanuit het laboratorium een (informatie) systeem opgestart te worden die de kwaliteit van deze POCT kan monitoren en evalueren (bv interne audit), naast interne en (deelname aan) externe kwaliteitscontroles. Het laboratorium zal eveneens instaan voor het apparaatvoorschrift en het analysevoorschrift, alsook voor het beheer (inclusief stockbeheer) en het onderhoud van de POCT⁵⁷.

Referenties:

1. Bruijnzeels, M.A., Foets, M., van der Wouden, J.C., van den Heuvel, W.J. & Prins, A. Everyday symptoms in childhood: occurrence and general practitioner consultation rates. *Br J Gen Pract* **48**, 880-4 (1998).
2. Van den Bruel, A., Aertgeerts, B., Bruyninckx, R., Aerts, M. & Buntinx, F. Signs and symptoms for diagnosis of serious infections in children: a prospective study in primary care. *Br J Gen Pract* **57**, 538-46 (2007).
3. Rudolph, A., Kamei, R. & Overby, K. *Rudolph's fundamentals of pediatrics, third edition*, (2002).
4. Cartwright, K., Reilly, S., White, D. & Stuart, J. Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. *BMJ* **305**, 143-7 (1992).
5. Van den Bruel, A., Haj-Hassan, T., Thompson, M., Buntinx, F. & Mant, D. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet* **375**, 834-45 (2010).
6. Brent, A.J. et al. Risk score to stratify children with suspected serious bacterial infection: observational cohort study. *Arch Dis Child* **96**, 361-7 (2011).
7. Cohen, R. et al. [Impact of CRP rapid test in management of febrile children in paediatric emergency units of Ile-de-France]. *Arch Pediatr* **13**, 1566-71 (2006).
8. Cohen, R. et al. [Evaluation of impact of CRP rapid test in management of febrile children in ambulatory pediatric practice]. *Arch Pediatr* **15**, 1126-32 (2008).
9. NHS. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. (2007).
10. Allen, D. Fever without a source in children 3 to 36 months of age. (UpToDate 2010).
11. Agency for Health Care Policy and Quality Practice. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. (2011).
12. Oosterlynck, C., Proesmans, M. & Deboeck, K. Koorts zonder focus: het therapieschema getoetst aan de praktijk *Tijdschrift voor Geneeskunde* **63**, 99-106 (2007).
13. Baraff, L.J. Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann* **37**, 673-9 (2008).
14. Waddle, E. & Jhaveri, R. Outcomes of febrile children without localising signs after pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Dis Child* **94**, 144-7 (2009).
15. Pulliam, P.N., Attia, M.W. & Cronan, K.M. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* **108**, 1275-9 (2001).
16. Lacour, A.G. et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* **160**, 95-100 (2001).
17. Isaacman, D.J. & Burke, B.L. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* **156**, 905-9 (2002).
18. Galetto-Lacour, A., Zamora, S.A. & Gervais, A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* **112**, 1054-60 (2003).
19. Thayyil, S. et al. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* **94**, 155-8 (2005).
20. Galetto-Lacour, A. et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* **95**, 968-73 (2010).

21. Andreola, B. et al. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* **26**, 672-7 (2007).
22. Manzano, S. et al. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* **96**, 440-6 (2011).
23. Joffe, M.D. & Alpern, E.R. Occult pneumococcal bacteremia: a review. *Pediatr Emerg Care* **26**, 448-54; quiz 455-7 (2010).
24. Mintegi, S. et al. Predictors of occult bacteremia in young febrile children in the era of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine. *Eur J Emerg Med* **16**, 199-205 (2009).
25. Hewitt, I.K. et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics* **122**, 486-90 (2008).
26. Hsiao, A.L. & Baker, M.D. Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. *Curr Opin Pediatr* **17**, 56-61 (2005).
27. van Rossum, A.M., Wulkan, R.W. & Oudesluys-Murphy, A.M. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* **4**, 620-30 (2004).
28. Rao, L.V. et al. Evaluation of a new point of care automated complete blood count (CBC) analyzer in various clinical settings. *Clin Chim Acta* **389**, 120-5 (2008).
29. Osei-Bimpong, A., Jury, C., McLean, R. & Lewis, S.M. Point-of-care method for total white cell count: an evaluation of the HemoCue WBC device. *Int J Lab Hematol* **31**, 657-64 (2009).
30. Briggs, C., Kunka, S., Pennaneach, C., Forbes, L. & Machin, S.J. Performance evaluation of a new compact hematology analyzer, the Sysmex pocH-100i. *Lab Hematol* **9**, 225-33 (2003).
31. Whisler, S. & Dahlgren, C. Performance evaluation of the Sysmex pocH-100i automated hematology analyzer. *Lab Hematol* **11**, 107-17 (2005).
32. Monteny, M., ten Brinke, M.H., van Brakel, J., de Rijke, Y.B. & Berger, M.Y. Point-of-care C-reactive protein testing in febrile children in general practice. *Clin Chem Lab Med* **44**, 1428-32 (2006).
33. Zecca, E. et al. Reliability of two different bedside assays for C-reactive protein in newborn infants. *Clin Chem Lab Med* **47**, 1081-4 (2009).
34. Papaevangelou, V. et al. Evaluation of a quick test for C-reactive protein in a pediatric emergency department. *Scand J Clin Lab Invest* **66**, 717-21 (2006).
35. Black, R.E. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* **375**, 1969-87 (2008).
36. Scott, J.A., Brooks, W.A., Peiris, J.S., Holtzman, D. & Mulholland, E.K. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *J Clin Invest* **118**, 1291-300 (2008).
37. Warrell, D., Cox, T., Firth, J. & Benz, E. *Oxford Textbook of Medicine, 4th edition*, (2003).
38. Craig, J.C. 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* **340**, c1594 (2010).
39. Simonsen, L. et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. *MBio* **2**(2011).
40. Dagan, R., Powell, K.R., Hall, C.B. & Menegus, M.A. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr* **107**, 855-60 (1985).
41. Dagan, R., Sofer, S., Phillip, M. & Shachak, E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr* **112**, 355-60 (1988).
42. Jaskiewicz, J.A. et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection--an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics* **94**, 390-6 (1994).

43. Baraff, L.J. et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med* **22**, 1198-210 (1993).
44. Bass, J.W. et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis J* **12**, 466-73 (1993).
45. Harper, M.B., Bachur, R. & Fleisher, G.R. Effect of antibiotic therapy on the outcome of outpatients with unsuspected bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* **14**, 760-7 (1995).
46. Browne, G.J., Ryan, J.M. & McIntyre, P. Evaluation of a protocol for selective empiric treatment of fever without localising signs. *Arch Dis Child* **76**, 129-33 (1997).
47. Girodias, J.B. & Bailey, B. Approach to the febrile child: A challenge bridging the gap between the literature and clinical practice. *Paediatr Child Health* **8**, 76-82 (2003).
48. Watt, K., Waddle, E. & Jhaveri, R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS One* **5**, e12448.
49. Bandyopadhyay, S., Bergholte, J., Blackwell, C.D., Friedlander, J.R. & Hennes, H. Risk of serious bacterial infection in children with fever without a source in the post-Haemophilus influenzae era when antibiotics are reserved for culture-proven bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med* **156**, 512-7 (2002).
50. Mintegi, S. et al. Occult pneumonia in infants with high fever without source: a prospective multicenter study. *Pediatr Emerg Care* **26**, 470-4 (2010).
51. Murphy, C.G., van de Pol, A.C., Harper, M.B. & Bachur, R.G. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Acad Emerg Med* **14**, 243-9 (2007).
52. Guen, C.G. et al. Contribution of procalcitonin to occult bacteraemia detection in children. *Scand J Infect Dis* **39**, 157-9 (2007).
53. Herd, D. In children under age three does procalcitonin help exclude serious bacterial infection in fever without focus? *Arch Dis Child* **92**, 362-4 (2007).
54. Kumar, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* **34**, 1589-96 (2006).
55. Dellinger, R.P. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* **36**, 296-327 (2008).
56. Hobbs, F.D., Kenkre, J.E., Carter, Y.H., Thorpe, G.H. & Holder, R.L. Reliability and feasibility of a near patient test for C-reactive protein in primary care. *Br J Gen Pract* **46**, 395-400 (1996).
57. Dahler-Eriksen, B.S. et al. Evaluation of a near-patient test for C-reactive protein used in daily routine in primary healthcare by use of difference plots. *Clin Chem* **43**, 2064-75 (1997).