

*Is er evidentie voor point of care testen
voor de diagnose van occulte ernstige bacteriële infecties
bij ambulante kinderen met koorts zonder focus?*

Critically appraised topic
Leuven 10 mei 2011

*Dr. Apr. Koen Poesen
ASO Klinisch Bioloog*

“POCT van inflammatoire parameters in een ambulante pediatrische setting”.

1. Inleiding
2. Probleemstelling
3. Doelstelling
4. Critically appraised topics
5. Conclusie
6. Acties

“POCT van inflammatoire parameters in een ambulante pediatrische setting”.

1. Inleiding

2. Probleemstelling

3. Doelstelling

4. Critically appraised topics

5. Conclusie

6. Acties

Ernstige bacteriële infecties (SBI):

- Kinderen jonger dan 5 jaar: 3 tot 6 maal per jaar episode van koorts
- Vaak virale infecties en/of zelf-limiterend
- 1 tot 12%: Serious Bacterial Infection (SBI):
 - urineweginfectie (pyelonefritis)
 - pneumonie
 - bacteriëmie
 - meningitis
- 19-29%: ernstige bacteriële infectie oorzaak van sterfte bij kinderen in Europa

Occulte bacteriële infecties

- 10 tot 20%: occulte bacteriële infecties:
 - Koorts zonder focus (FWS)
 - Geen gelocaliseerde infectie
 - Geen klinische aanwijzing voor pneumonie, urineweginfectie..
- Klinisch niet te onderscheiden van een virale infectie
 - identificeren patiëntjes met hoog risico bacteriële infecties:
via richtlijnen

*Van den Bruel et al, Lancet
2010*

Craig et al, BMJ 2010

*Van den Bruel et al, BJGP
2007*

TABEL 1

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

Laagrisicogroep

Wie?

Niet toxisch EN
Geen petechieën
Temperatuur < 39°C
EN koorts < 48 uur

Onderzoek

Urineonderzoek

Aanpak

Geen antibiotica
Follow-up bij kinderarts/huisarts

Intermediarrisicogroep

Wie?

Niet toxisch EN
Geen petechieën
Temperatuur > 39°C
OF koorts > 48 uur

Onderzoek

Urineonderzoek
WBC-telling

Aanpak

Zo normaal urineonderzoek
EN WBC 5.000-20.000/ μ l
Geen antibiotica
Follow-up bij kinderarts/huisarts

Hoogrisicogroep

Wie?

Toxisch
EN/OF petechieën
EN/OF WBC < 5.000 of > 20.000/ μ l

Onderzoek

Bloedkweek
Urineonderzoek
Thoraxfoto
LP onder 1 jaar

Aanpak

Cefotaxim 100 mg/kg/dag
in 4 giften

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

TABEL 1

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

Laagrisicogroep

Wie?

Niet toxisch EN
Geen petechieën
Temperatuur < 39°C
EN koorts < 48 uur

Onderzoek

Urineonderzoek

Aanpak

Geen antibiotica
Follow-up bij kinderarts/huisarts

Intermediarrisicogroep

Wie?

Niet toxisch EN
Geen petechieën
Temperatuur > 39°C
OF koorts > 48 uur

Onderzoek

Urineonderzoek
WBC-telling

CRP

Aanpak

Zo normaal urineonderzoek
EN WBC 5.000-20.000/ μ l
Geen antibiotica
Follow-up bij kinderarts/huisarts

Hoogrisicogroep

Wie?

Toxisch
EN/OF petechieën
EN/OF WBC < 5.000 of > 20.000/ μ l

Onderzoek

Bloedkweek
Urineonderzoek
Thoraxfoto
LP onder 1 jaar

Aanpak

Cefotaxim 100 mg/kg/dag
in 4 giften

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

“POCT van inflammatoire parameters in een ambulante pediatrische setting”.

1. Inleiding

2. Probleemstelling

3. Doelstelling

4. Critically appraisal

5. Conclusie

6. Acties

Probleemstelling

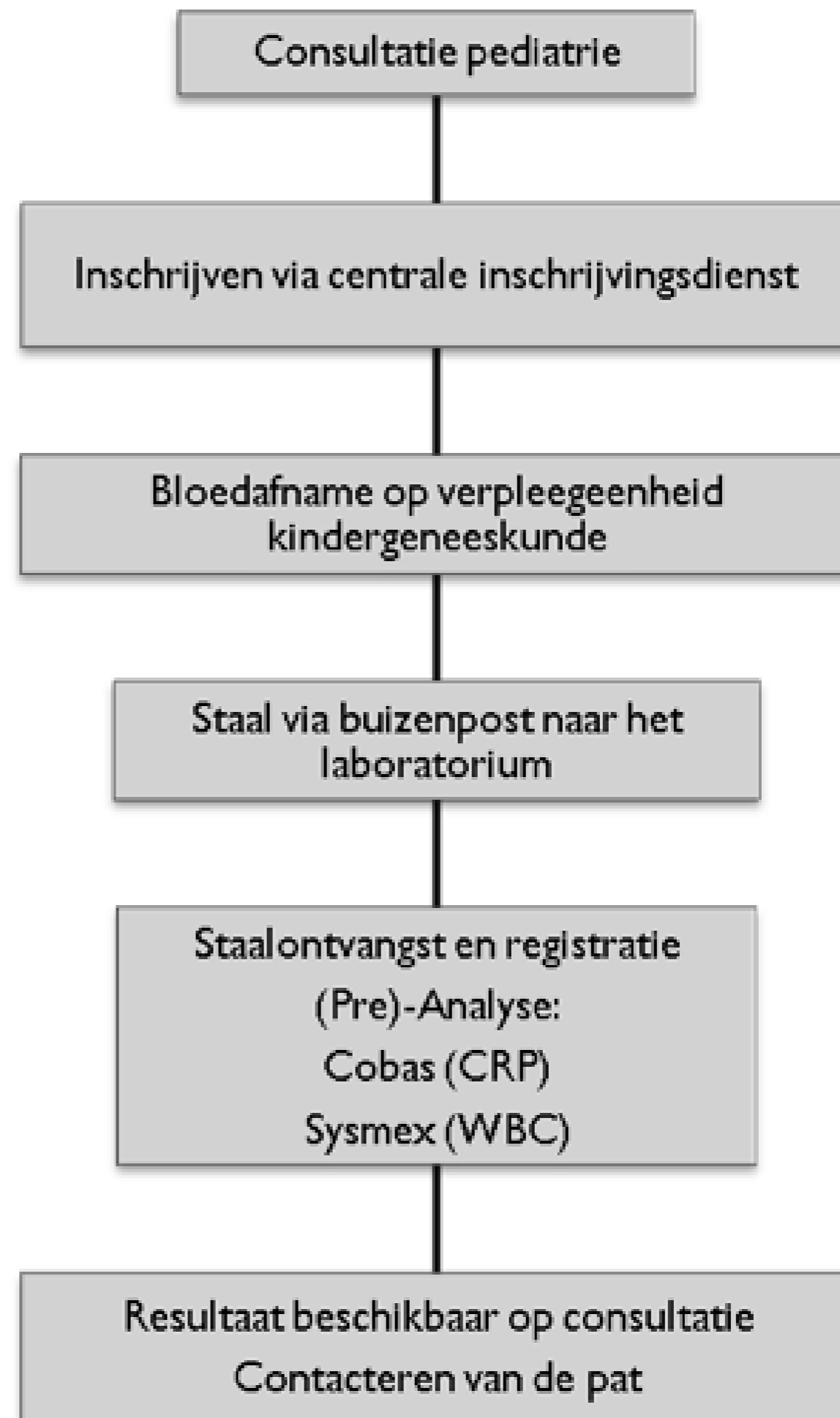
- Protocol kinderen met koorts zonder focus

Pediaters:

- Lange TAT laboratorium bepaling
- 1.5 tot 2 uur (subjectief)
- Patiënt in afwachting naar huis

- Optimaliseren:
 - Kortere TAT
 - via POCT?

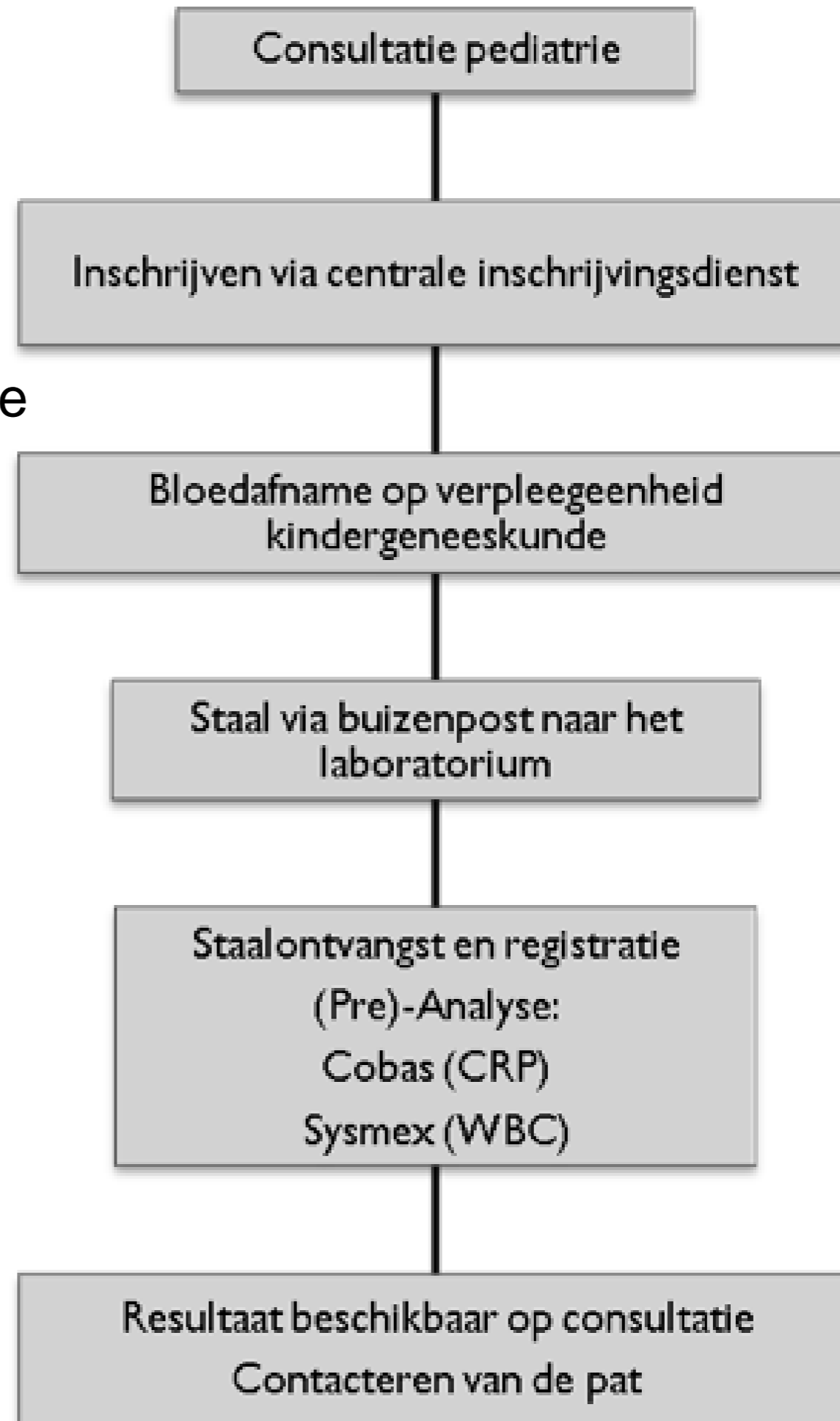
Probleemstelling



Probleemstelling

Patiënt-onvriendelijke procedure

Lange TAT



Probleemstelling

Consultatie pediatrie

Inschrijven via centrale inschrijvingsdienst

Bloedafname op verpleegeenheid
kindergeneeskunde

Patiënt naar huis ←

Staal via buizenpost naar het
laboratorium

Staalontvangst en registratie
(Pre)-Analyse:
Cobas (CRP)
Sysmex (WBC)

Patiënt naar ziekenhuis ←

Resultaat beschikbaar op consultatie
Contacteren van de pat

“POCT van inflammatoire parameters in een ambulante pediatrische setting”.

1. Inleiding

2. Probleemstelling

3. Doelstelling

4. Critically appraised topics

5. Conclusie

6. Acties

Doelstelling

1. Welke inflammatoire parameters zijn geschikt voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij kinderen met FWS?
2. Wat is de analytische performantie van POCT voor inflammatoire parameters?
3. Is er evidentie voor een meerwaarde voor het klinisch beleid en klinische uitkomst van de verschillende POCT?
4. Wat zijn de economisch gevolgen van POCT voor het laboratorium?
5. Een exploratie naar alternatieven voor POCT.

“POCT van inflammatoire parameters in een ambulante pediatrische setting”.

1. Inleiding

2. Probleemstelling

3. Doelstelling

4. Critically appraised topics

5. Conclusie

6. Acties

Welke inflammatoire parameters voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij FWS?

1. Witte bloedcellen?

- Opgenomen in alle richtlijnen en aanbevelingen

Agency for Health Care Policy and Quality Practice, 2011

Allen, D, UpToDate. 2010

NHS, 2007

Oosterlynck, C., Tijdschrift voor Geneeskunde 2007)

Baraff, L.J. et al. Ann Emerg Med, 1993

Welke inflammatoire parameters voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij FWS?

1. Witte bloedcellen?

■ Recent opiniestuk (Baraff):

- WBC overbodig?
 - prevalentie van occulte bacteriëmie, meningitis en pneumonie sterk gedaald na introductie van pneumokokken vaccin
 - WBC geen waarde meer als positieve predictieve merker
- Enkel urinecultuur voor detectie urineweginfecties
 - Evidentie voor afwachtende houding
- WBC indien niet gevaccineerd of koorts $> 40^{\circ}\text{C}$

Welke inflammatoire parameters voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij FWS?

1. Witte bloedcellen?

■ Reviews en originele studies:

- WBC: zwakke positieve predictieve waarde: 30-35%

	<i>prevalentie</i>	<i>PPV</i>
Occulte urineweginfecties:	90%	11%
Occulte bacteriëmie:	1-2%	1 tot 3%
Occulte pneumonie:	7%	13%
Occulte meningitis:	0-2%	0.01%

Manzano, S. et al, *Arch Dis Child*, 2011
Galletto-Lacour, A. et al., *Arch Dis Child*, 2010
Andreola, B. et al., *Pediatr Infect Dis J*, 2007

Welke inflammatoire parameters voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij FWS?

1. Witte bloedcellen?

■ Reviews en originele studies:

- WBC: zwakke positieve predictieve waarde: 30-35%

	<i>prevalentie</i>	<i>PPV</i>
Occulte urineweginfecties:	90%	11%
Occulte bacteriëmie:	1-2%	1 tot 3%
Occulte pneumonie:	7%	13%
Occulte meningitis:	0-2%	0.01%

Manzano, S. et al, *Arch Dis Child*, 2011
Galletto-Lacour, A. et al., *Arch Dis Child*, 2010
Andreola, B. et al., *Pediatr Infect Dis J*, 2007

Welke inflammatoire parameters voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij FWS?

1. Witte bloedcellen?

■ Reviews en originele studies:

- LH+: 2 – 2.7
- WBC > 15 000/mm³
 - pre-test probabiliteit 15% -> post-test probabiliteit: 32%

Manzano, S. et al, *Arch Dis Child*, 2011
Galletto-Lacour, A. et al., *Arch Dis Child*, 2010
Andreola, B. et al., *Pediatr Infect Dis J*, 2007

Welke inflammatoire parameters voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij FWS?

1. Witte bloedcellen?

■ Reviews en originele studies:

- WBC: uitstekende negatieve predictieve waarde: 95%

NPV

Occulte bacteriëmie:

99-100%

Manzano, S. et al, *Arch Dis Child*, 2011
Galletto-Lacour, A. et al., *Arch Dis Child*, 2010
Andreola, B. et al., *Pediatr Infect Dis J*, 2007

Welke inflammatoire parameters voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij FWS?

1. Witte bloedcellen?

- Reviews en originele studies:
 - LH- : 0.2 – 0.6
 - WBC < 15 000/mm³
 - Pre-test probabiliteit 15% -> post-test probabiliteit 3%

Manzano, S. et al, *Arch Dis Child*, 2011
Galletto-Lacour, A. et al., *Arch Dis Child*, 2010
Andreola, B. et al., *Pediatr Infect Dis J*, 2007

Welke inflammatoire parameters voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij FWS?

1. Witte bloedcellen?

- Evidentie in guidelines, (systematic) reviews en originele studies
- Uitsluiten van bacteriële infecties (bij cutoff van 15 000/mm³: NPV 95%)
- (Zeer) zwakke positieve predictieve waarde
 - WBC > 15 000/mm³: aanvullende onderzoeken

Welke inflammatoire parameters voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij FWS?

2. C-reactive protein (CRP)?

Table 2. Test Comparisons*

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.

Welke inflammatoire parameters voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij FWS?

3. Procalcitonine (PCT)?

Table 3 Diagnostic accuracy of PCT, CRP, WBC, ANC and clinical evaluation on a VAS to detect an SBI in children aged 1–36 months presenting to a paediatric emergency department with fever without source

Variable best cut-off	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive predictive value (95% CI)	Negative predictive value (95% CI)
PCT >0.20 ng/ml	85.2 (74.4 to 92.1)	69.7 (67.6 to 71.1)	35.7 (31.2 to 38.6)	96.0 (93.1 to 97.9)
CRP >17.7 mg/l	94.4 (85.5 to 98.1)	68.6 (66.9 to 69.3)	37.2 (33.7 to 38.7)	98.4 (95.9 to 99.5)
WBC >14 100×10 ⁶ /l	81.5 (70.3 to 89.3)	70.8 (68.6 to 72.4)	35.5 (30.6 to 38.9)	95.1 (92.1 to 97.2)

Welke inflammatoire parameters voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij FWS?

- WBC : evidentie voor uitsluiten van bacteriële infecties in guidelines, (systematic) reviews en originele studies
- CRP en PCT
 - geen meerwaarde in meeste guidelines, (systematic) reviews
- In praktijk WBC samen met CRP bepaald

Doelstelling

1. Welke inflammatoire parameters zijn geschikt voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij FWS?
- 2. Wat is de analytische performantie van POCT voor inflammatoire parameters?**
3. Is er evidentie voor een meerwaarde voor het klinisch beleid en klinische uitkomst van de verschillende POCT?
4. Wat zijn de economisch gevolgen voor het laboratorium?
5. Een exploratie van alternatieven voor POCT.

Wat is de analytische performantie van POCT voor inflammatoire parameters?

2. WBC – Hemocue en Poch100 i

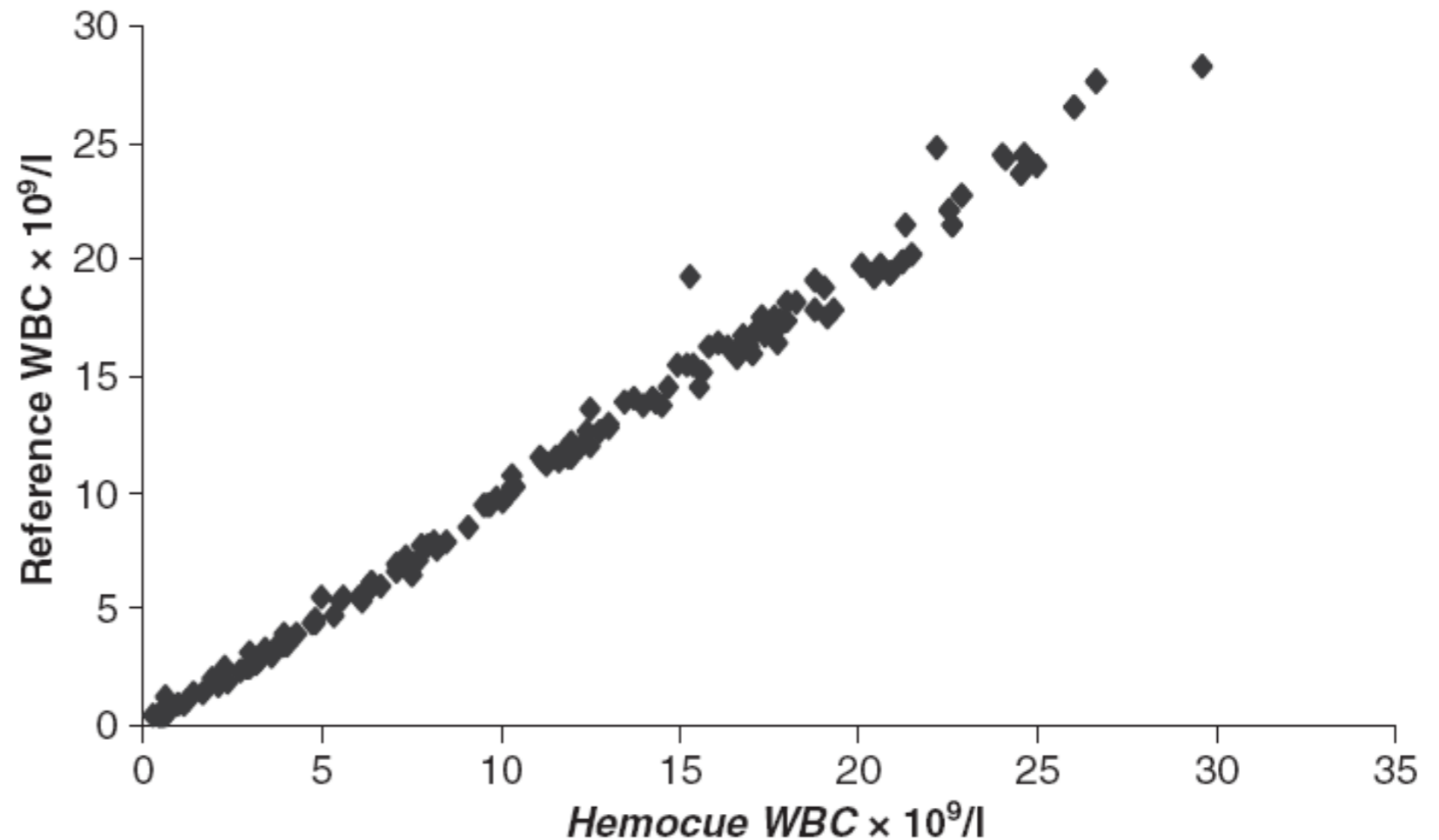


Figure 3. Correlation between the reference analyser and the *HemoCue* WBC. $Y = 0.989X - 0.082$ ($Y =$ reference analyser and $X =$ *HemoCue* WBC). The correlation coefficient (r) between $0.4 \times 10^9/l$ and $30 \times 10^9/l = 0.997$. These findings indicate good comparability within the manufacturer's suggested analytic range with no detectable bias.

Wat is de analytische performantie van POCT voor inflammatoire parameters?

2. WBC – Hemocue en Poch100 i

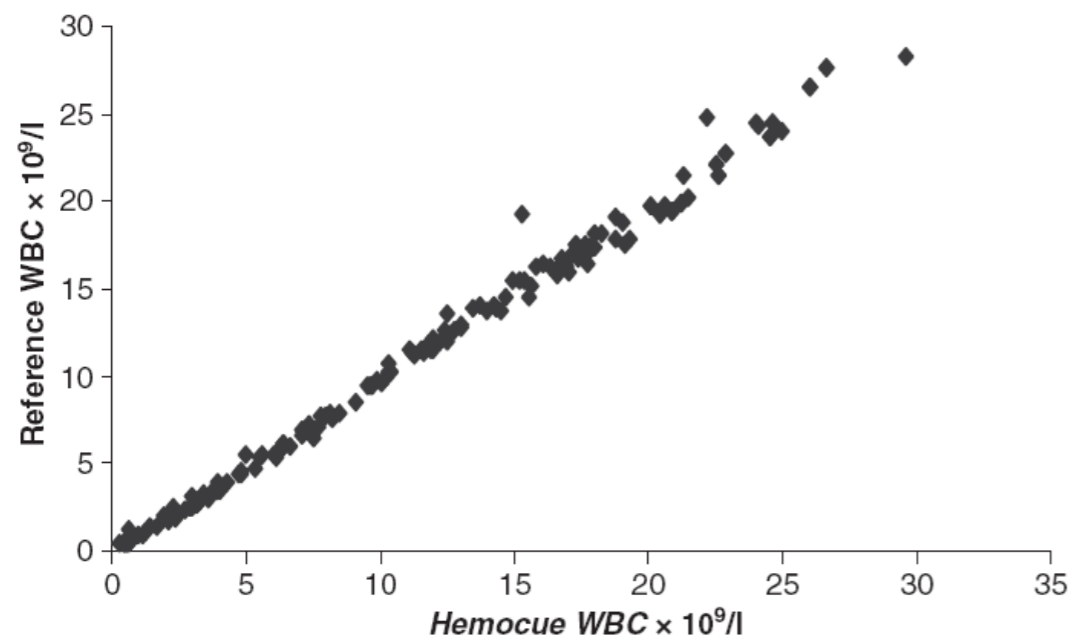


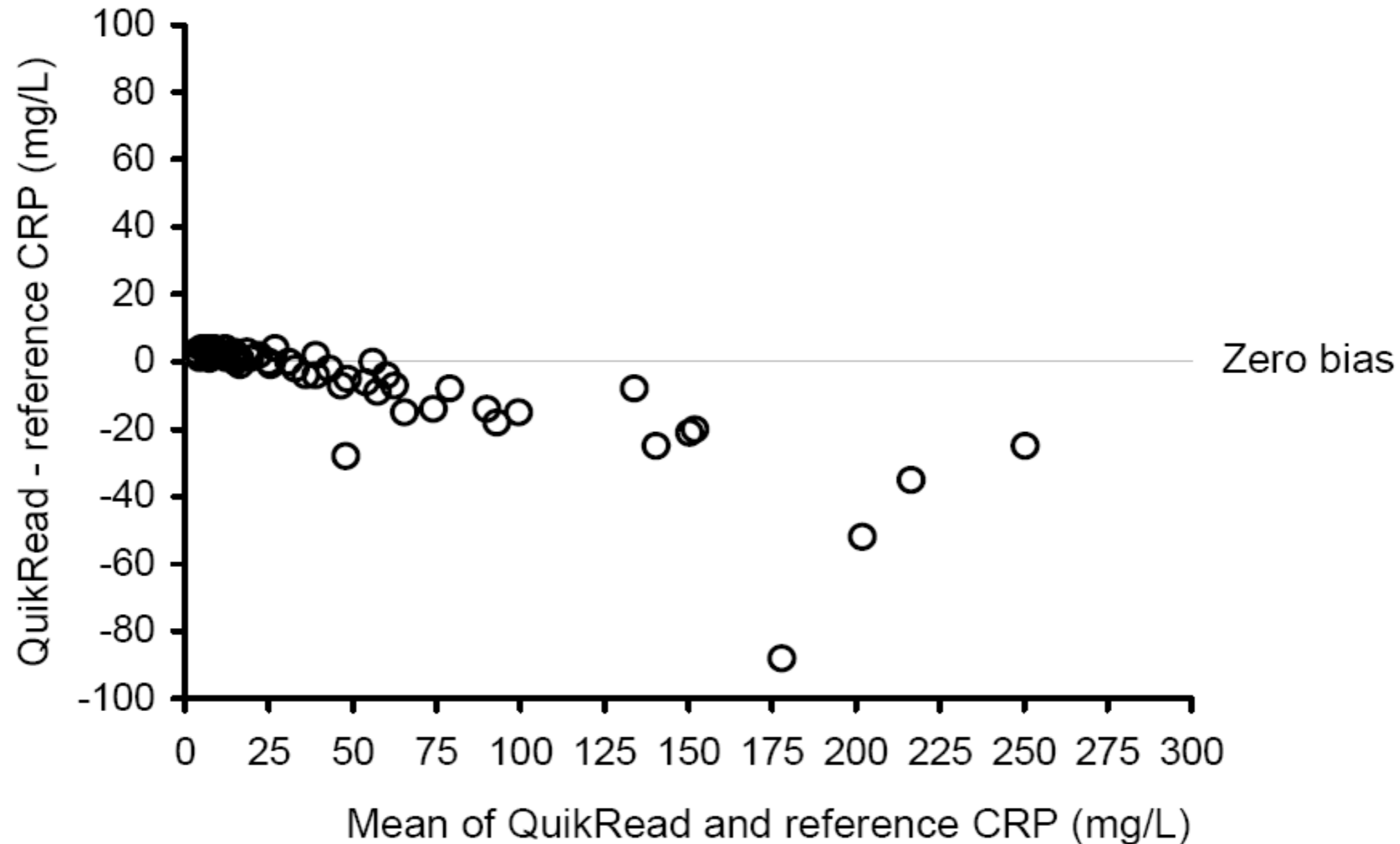
Figure 3. Correlation between the reference analyser and the *HemoCue WBC*. $Y = 0.989X - 0.082$ ($Y =$ reference analyser and $X =$ *HemoCue WBC*). The correlation coefficient (r) between $0.4 \times 10^9/l$ and $30 \times 10^9/l = 0.997$. These findings indicate good comparability within the manufacturer's suggested analytic range with no detectable bias.

- Analytische performantie in een pediatrische populatie?
- Interferentie door een verhoogd aantal reticulocyten (geen flagging)
- Klinische performantie voor occulte bacteriële infecties?

Osei-Bimpong, A., et al., *Int J Lab Hematol*, 2009
Whisler, S. & Dahlgren, C., *Lab Hematol*, 2005
Briggs, C., et al., *Lab Hematol*, 2003

Wat is de analytische performantie van POCT voor inflammatoire parameters?

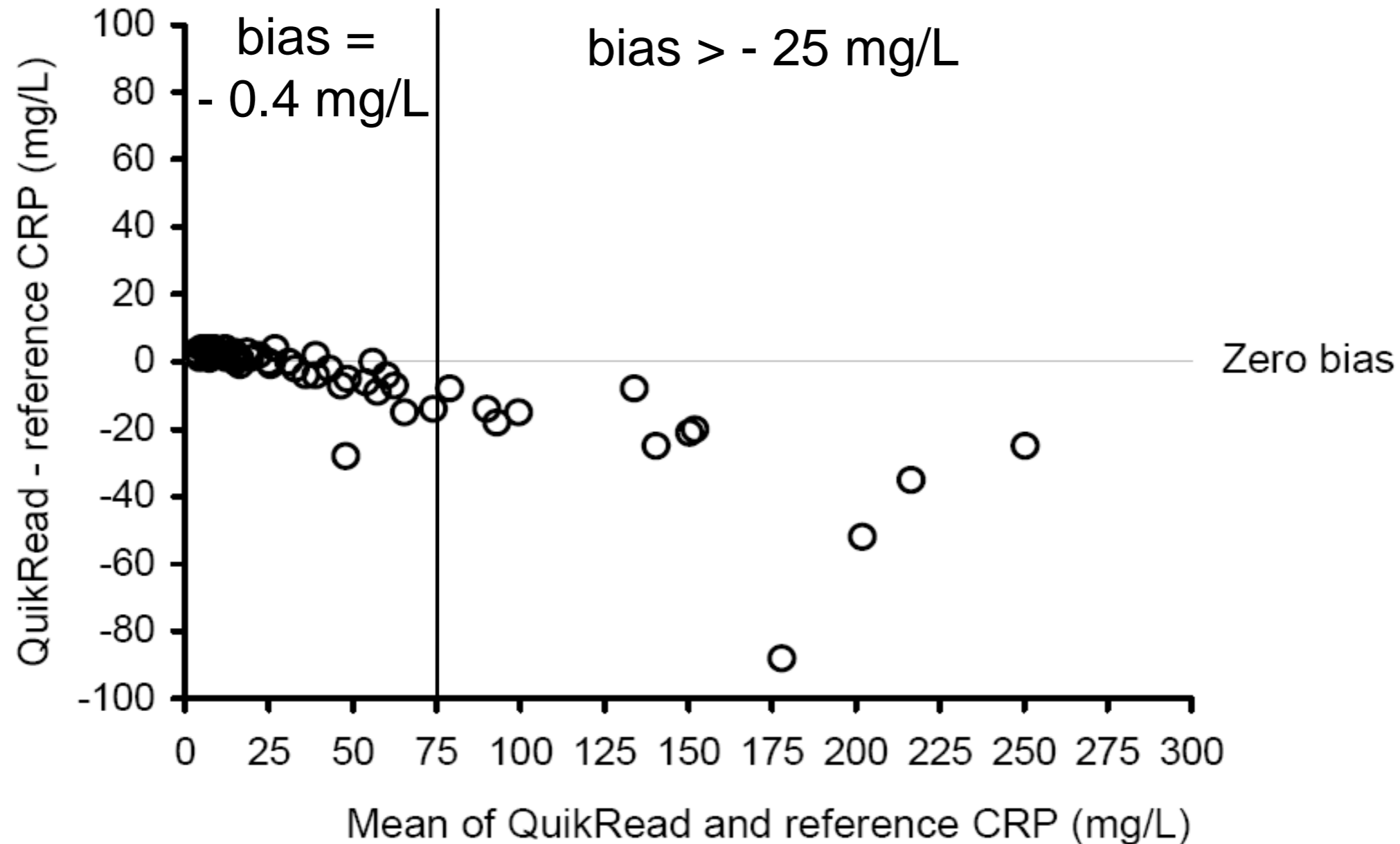
2. CRP - QuickRead



Kinderen met FWS tussen 3 maanden en zes jaar: bias = - 6.1 mg/L

Wat is de analytische performantie van POCT voor inflammatoire parameters?

2. CRP – QuickRead

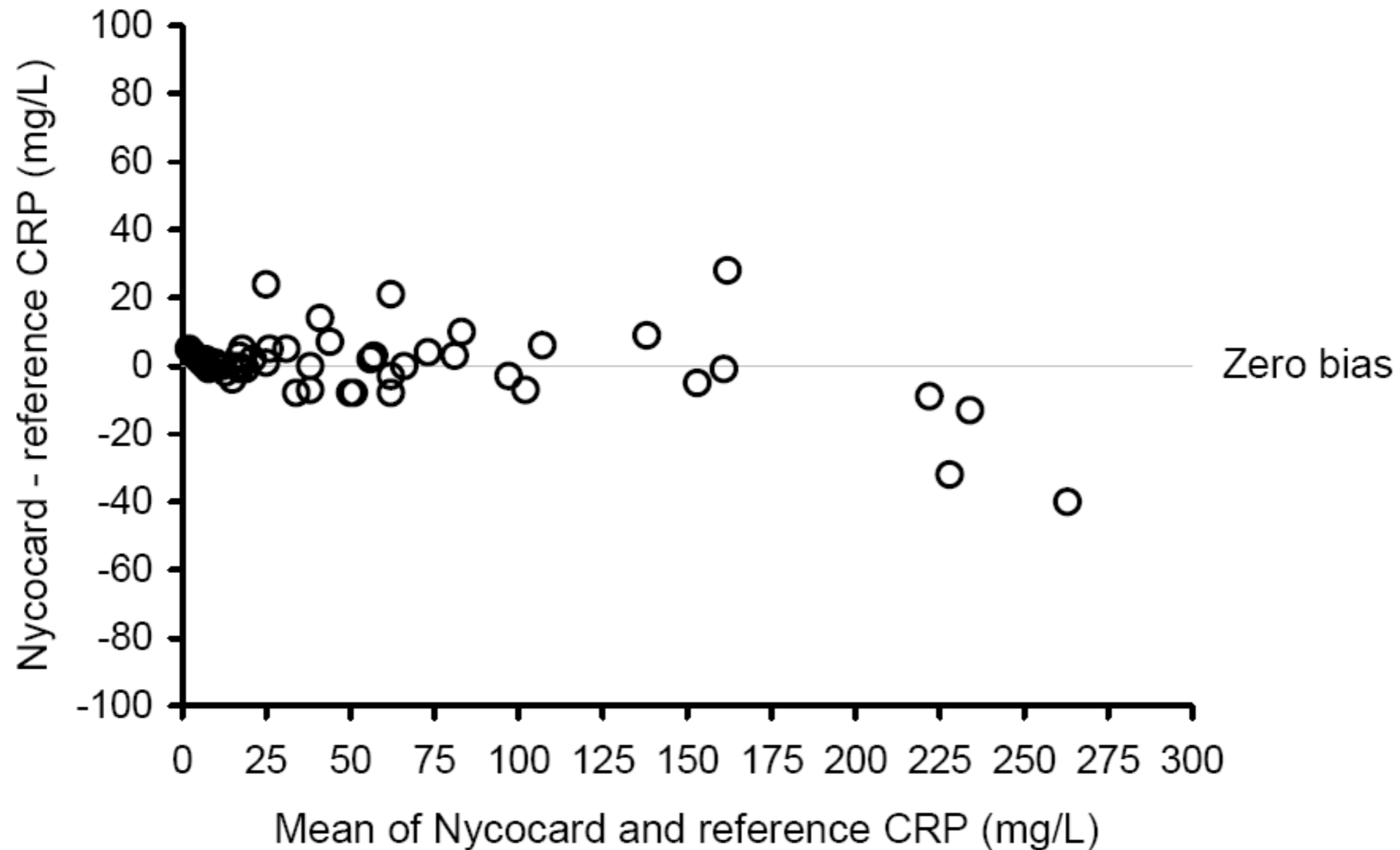


bias = - 6.1 mg/L

Monteny, M., et al., *Clin Chem Lab Med*, 2006

Wat is de analytische performantie van POCT voor inflammatoire parameters?

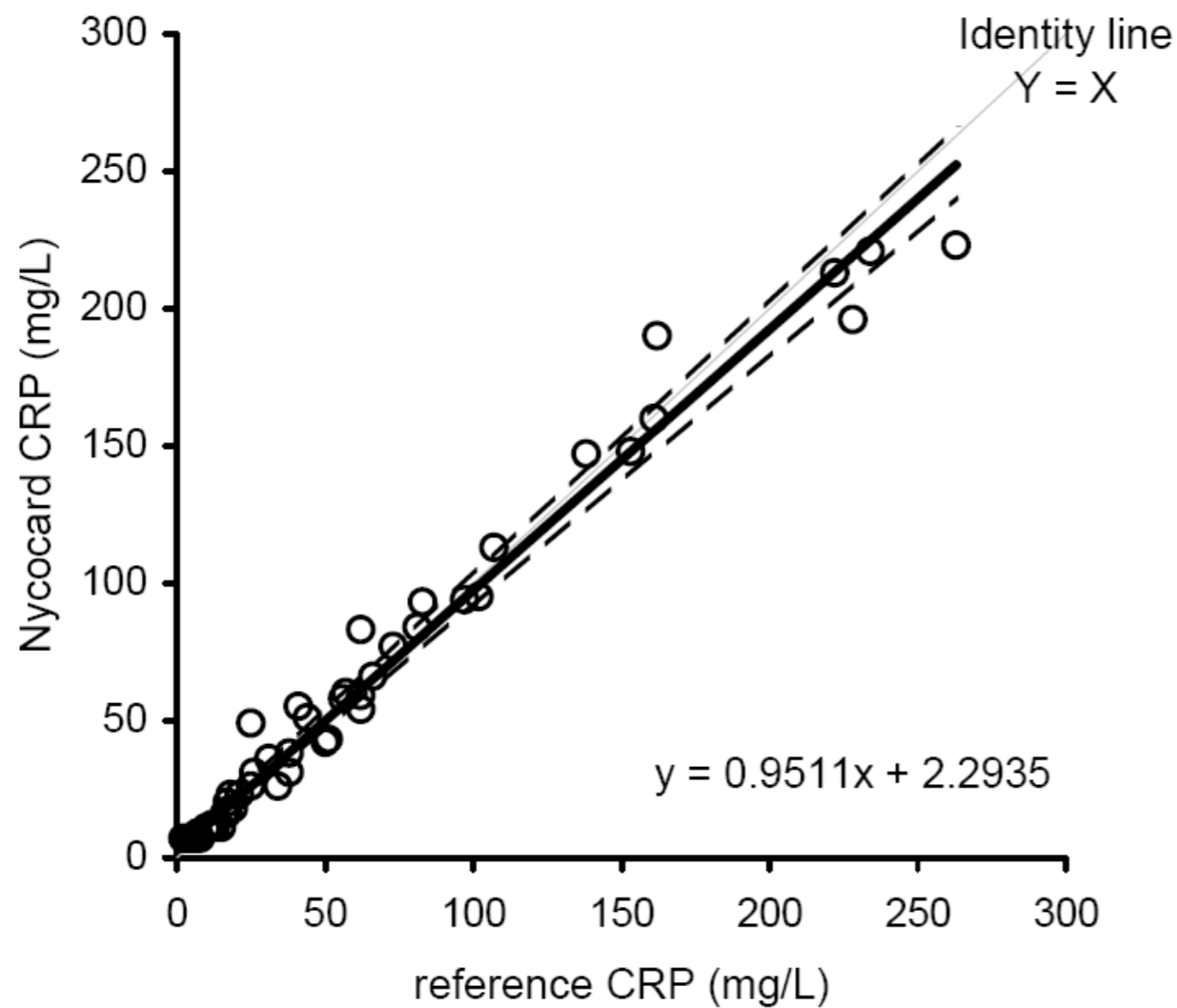
2. CRP - Nycocard



Kinderen met FWS tussen 3 maanden en zes jaar: bias = 0.6 mg/L

Wat is de analytische performantie van POCT voor inflammatoire parameters?

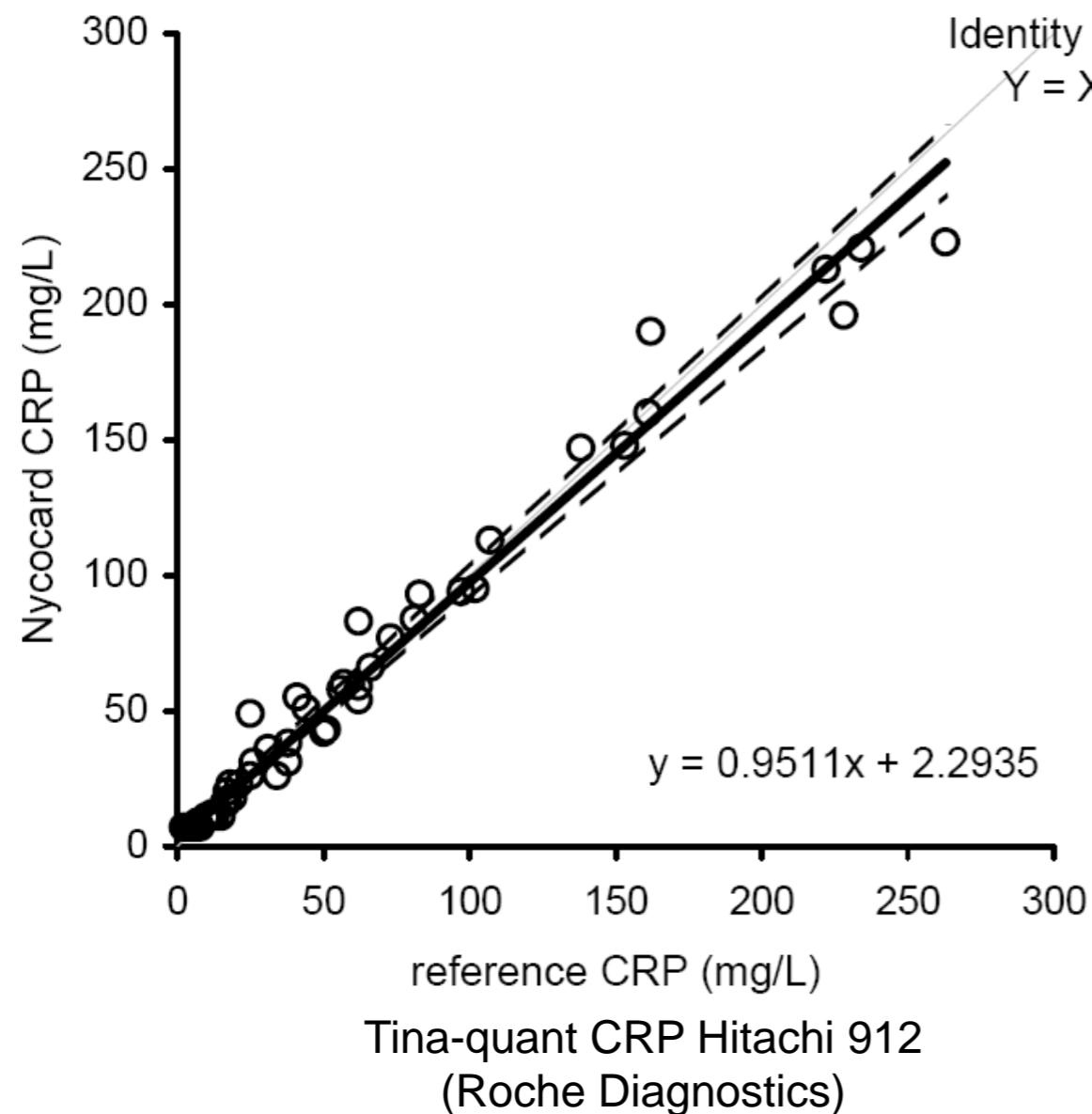
2. CRP – Nycocard: klinische impact van analytische bias?



Tina-quant CRP Hitachi 912
(Roche Diagnostics)
 $R^2 = 0.99$

Wat is de analytische performantie van POCT voor inflammatoire parameters?

2. CRP – Nycocard: klinische impact van analytische bias?



gelijkaardige klinische performantie (PPV en NPV) dan automaten voor occulte bacteriële infecties in pediatrische populatie met FWS

Doelstelling

1. Welke inflammatoire parameters zijn geschikt voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij FWS?
2. Wat is de analytische performantie van POCT voor inflammatoire parameters?
3. Is er evidentie voor een meerwaarde voor het klinisch beleid en klinische uitkomst van de verschillende POCT?
4. Wat zijn de economisch gevolgen voor het laboratorium?
5. Een exploratie van alternatieven voor POCT.

Probleemstelling

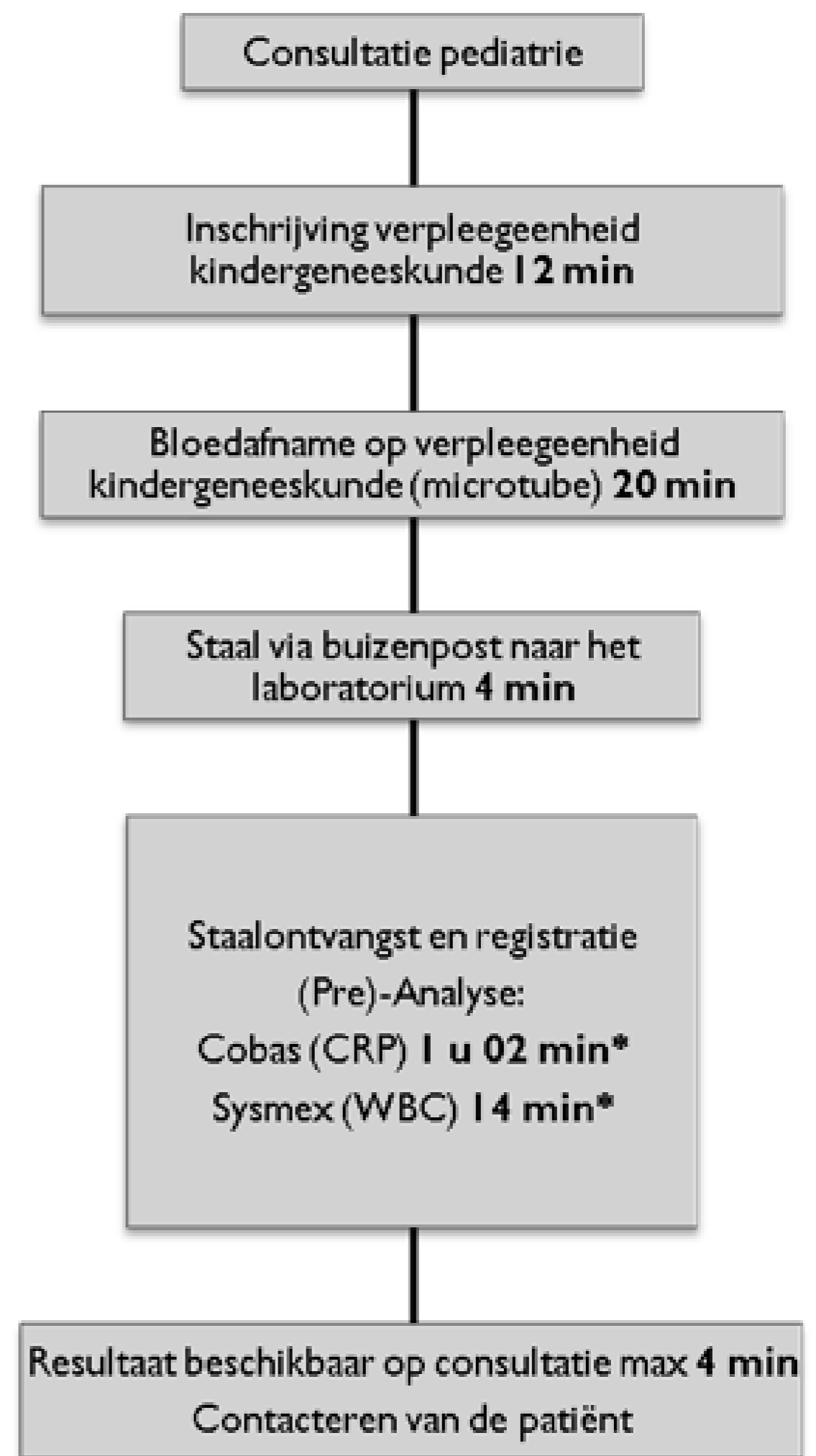
- Protocol voor bloedafname bij kinderen met koorts zonder focus:

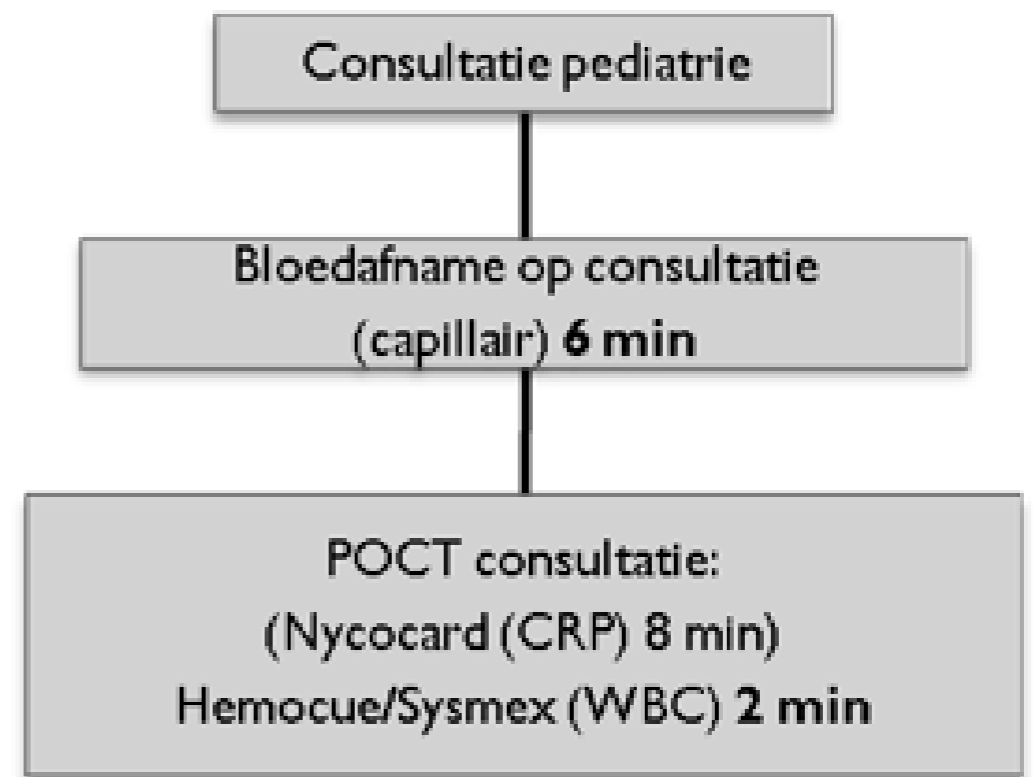
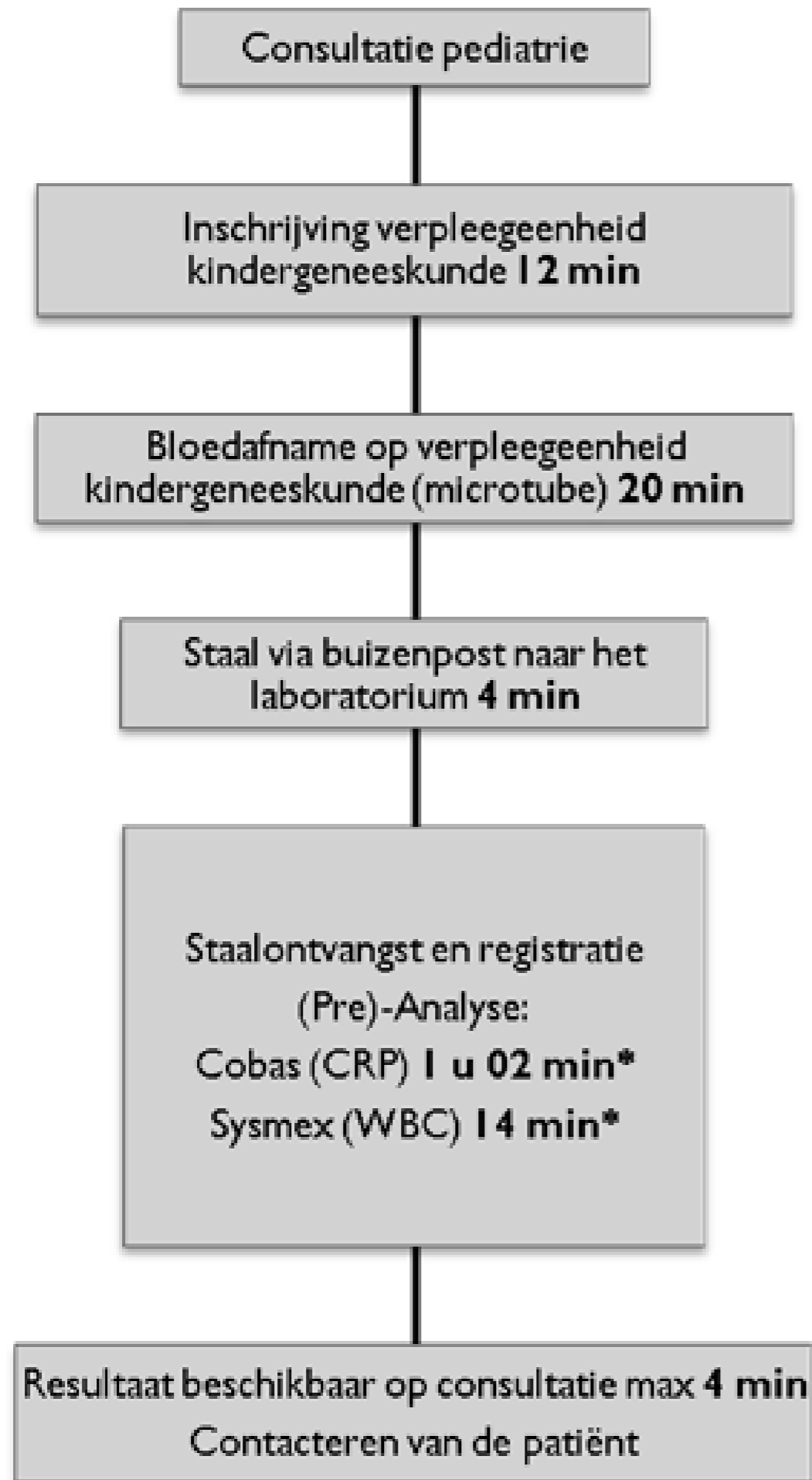
Pediaters:

- Lange TAT laboratorium bepaling
- 1.5 tot 2 uur (subjectief)
- Patiënt in afwachting naar huis

- Optimaliseren:
 - Kortere TAT
 - via POCT?

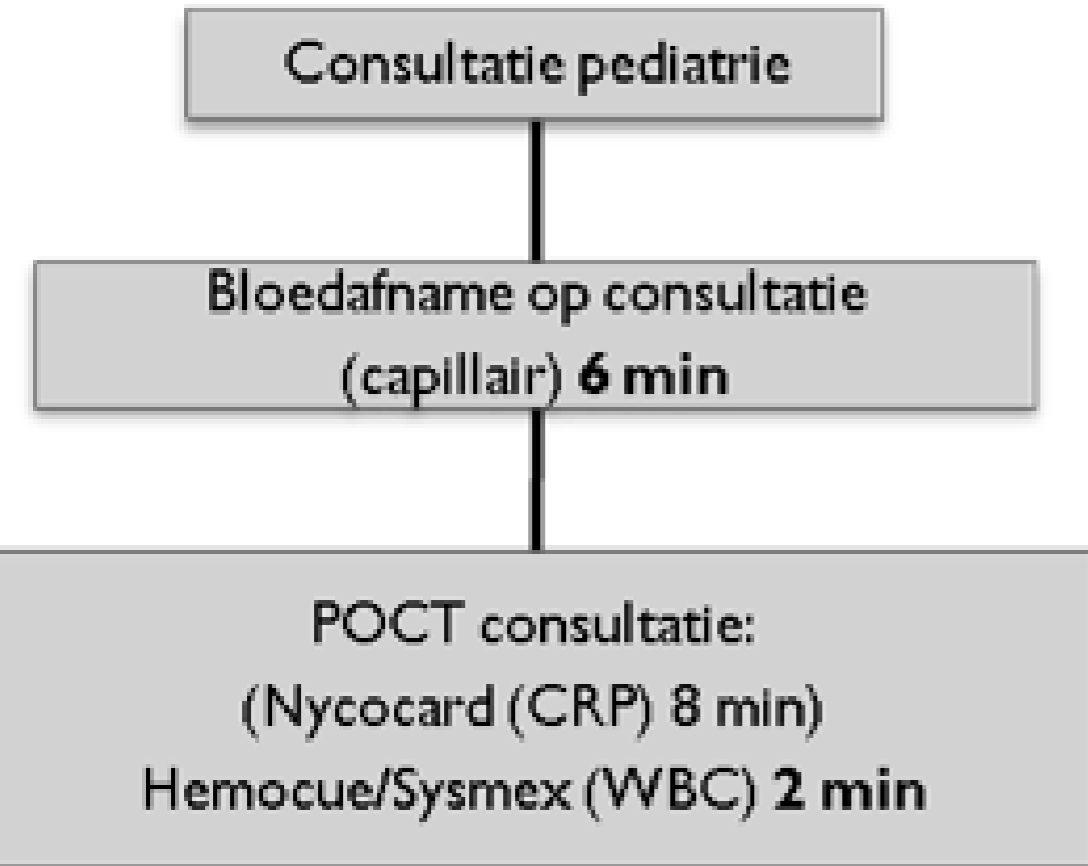
Evidentie voor een
meerwaarde voor het
klinisch beleid van POCT?





Voorstel 1

Evidentie voor een meerwaarde voor het klinisch beleid en klinische uitkomst van de verschillende POCT?



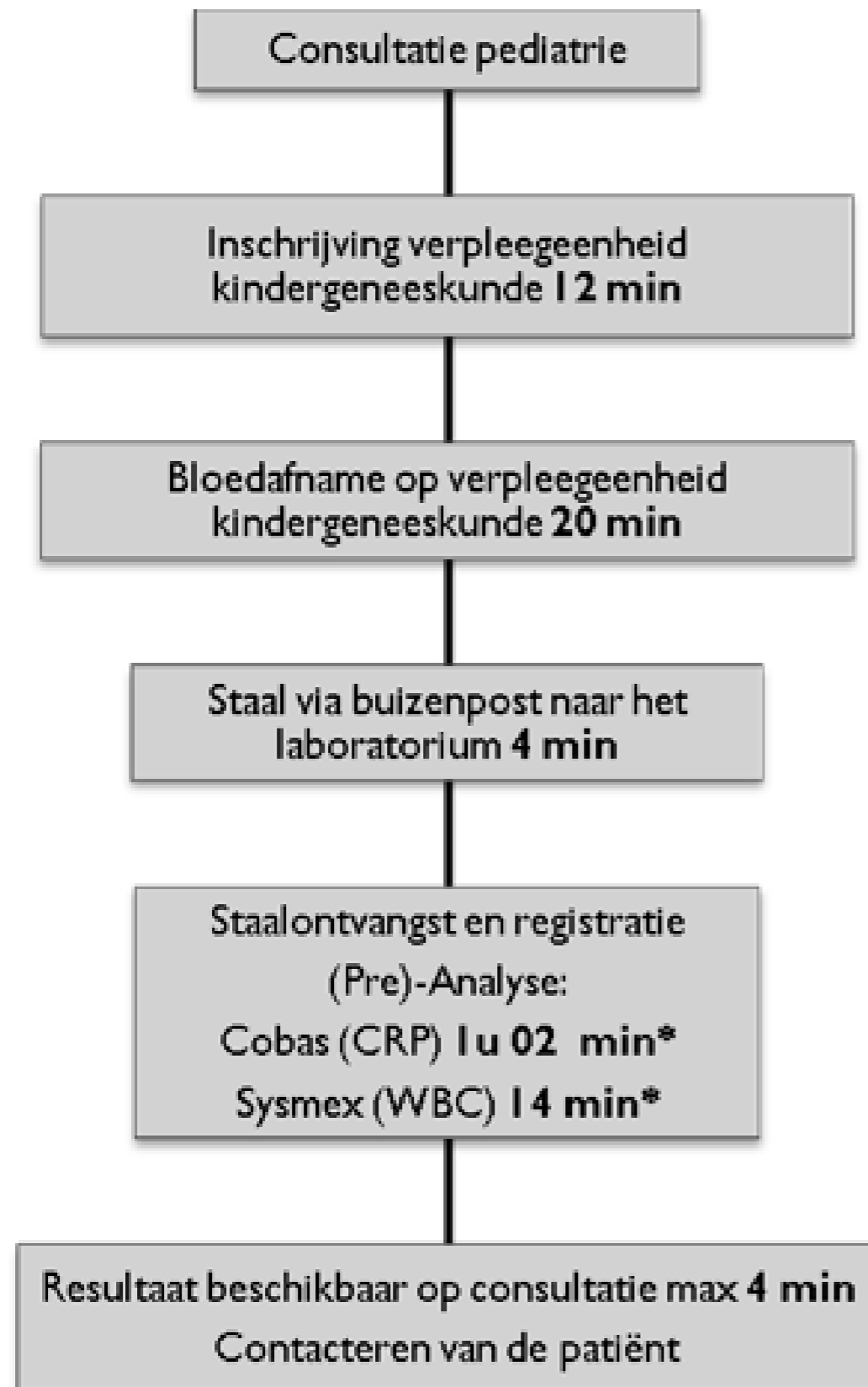
Voorstel 1:

- + Snellere TAT
- Hogere kost
mindere analytische performantie
klinische performantie POCT
WBC?

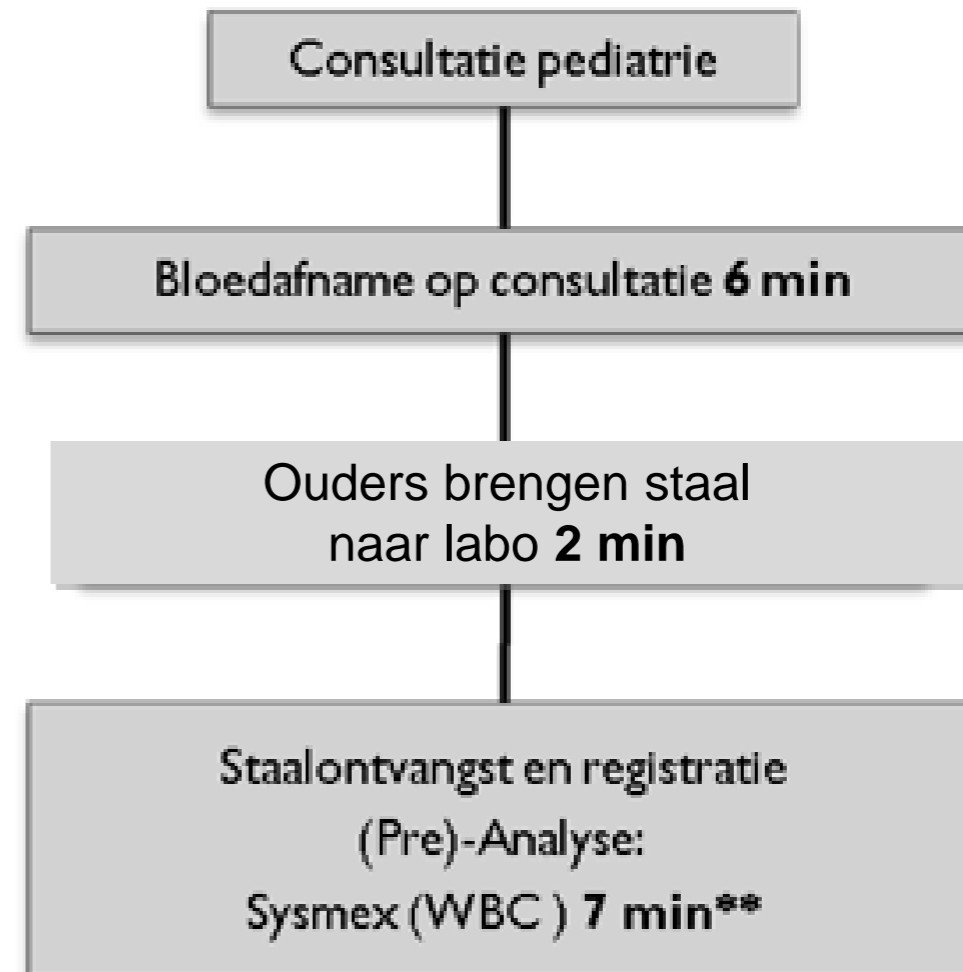
Doelstelling

1. Welke inflammatoire parameters zijn geschikt voor de detectie van occulte bacteriële infecties bij FWS?
2. Wat is de analytische performantie van POCT voor inflammatoire parameters?
3. Is er evidentie voor een meerwaarde voor het klinisch beleid en klinische uitkomst van de verschillende POCT?
4. Wat zijn de economisch gevolgen voor het laboratorium?
5. Een exploratie van alternatieven voor POCT.

Een exploratie van alternatieven voor POCT



Voorstel 2



“POCT van inflammatoire parameters in een ambulante pediatrische setting”.

1. Inleiding
2. Probleemstelling
3. Doelstelling
4. Critically appraised topics
- 5. Conclusie**
6. Acties

Conclusie

1. Laboratorium parameters voor het uitsluiten van occulte bacteriële infecties in kinderen (3 – 36 maanden) met koorts zonder focus
2. WBC om occulte bacteriële infecties uit te sluiten (NPV = 95%)
3. CRP en PCT hebben in deze populatie een gelijkaardige performantie dan WBC
4. Geen goede parameters voor bacteriële infecties op te sporen bij kinderen met koorts zonder focus (PPV = 30%)

Conclusie

5. POCT voor WBC: (nog) geen evidentie voor gelijkaardige performantie in pediatrie

5. Optimaliseren van TAT

1. *POCT?*

- Ten koste van performantie
- Ten koste van de prijs

2. *Alternatief*

- Schrappen van testen waarvoor weinig evidentie bestaat
- Optimaliseren van de pre-pre-analytische fase



“Walks like a duck, looks like a duck, but I need some more quacking tests first.”

“POCT van inflammatoire parameters in een ambulante pediatrische setting”.

1. Inleiding
2. Probleemstelling
3. Doelstelling
4. Critically appraised topics
5. Conclusie
- 6. Acties**

“POCT van inflammatoire parameters in een ambulante pediatrische setting”.

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 procedures kan geïmplementeerd worden om de turn around time van bloedafname van ambulante pediatrische 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

Extra slides

Fig. 2

Bayes' nomogram

Pre-test probability is located on the first axis and joined to the appropriate likelihood ratio on the second axis. The post-test probability is then read off the third axis.

