

Een nieuwe diagnostische strategie bij kinderen met ondersteluchtweginfecties

Chantal van Houten, Louis Bont

Samenvatting

Ondersteluchtweginfecties komen, vooral bij kinderen onder de vijf jaar, zeer frequent voor. Ongeveer 75 procent van deze infecties bij kinderen is van virale origine. Hiervan wordt ongeveer een kwart toch met antibiotica behandeld. Dit laat zien dat het diagnostisch proces bij kinderen met ondersteluchtweginfecties door artsen als lastig ervaren wordt. Gezien de toenemende antibioticumresistentie is het belang van correct voorschrijven steeds groter geworden. Het is dan ook niet verwonderlijk dat er de afgelopen jaren diverse ontwikkelingen zijn geweest op het gebied van diagnostische testen, voornamelijk biomarkers, om onderscheid te maken tussen virale en bacteriële infecties.

In dit artikel wordt een recent overzicht gegeven van en worden aanbevelingen gedaan voor diagnostiek van kinderen met ondersteluchtweginfecties. Dit kan een leidraad zijn wanneer een patiënt zich met een ondersteluchtweginfectie presenteert. Bij kinderen met een ongecompliceerde ondersteluchtweginfectie is het niet zinvol om bij ieder kind aanvullende diagnostiek in te zetten en is antibiotica niet standaard geïndiceerd. Wanneer er overwogen wordt wel met antibiotische behandeling te starten, kan het bepalen van een combinatie van virale en bacteriële biomarkers van toegevoegde waarde zijn voor het uitsluiten van bacteriële infecties. Op deze manier kan onnodig antibioticumgebruik worden teruggedrongen.

Abstract

Lower respiratory tract infections occur frequently, especially in children below the age of five years. Approximately 75 percent of these infections in children have a viral aetiology, however, a quarter of these viral infections are treated with antibiotics. This antibiotic overuse shows that the diagnostic process of children with lower

respiratory tract infections is a tough process for physicians. Due to the increasing antimicrobial resistance, the importance of correct antibiotic use becomes even higher. It is therefore not surprising, that there have been several developments in the field of diagnostic tests, especially biomarkers, to differentiate between viral and bacterial infections. This article shows a recent overview and recommendations for diagnostics in children with lower respiratory tract infections, and can be a guidance for physicians. For children with an uncomplicated lower respiratory tract infection, diagnostics and antimicrobial treatment are not indicated by default. If antibiotic treatment is considered, measuring a combination of viral and bacterial biomarkers can be helpful in ruling out a bacterial infection and thereby reduce unnecessary antibiotic use.

Inleiding

Ondersteluchtweginfecties zijn één van de meest voorkomende acute ziektebeelden in de kindergeneeskunde. Wereldwijd overlijdt 15 procent van de kinderen onder de 5 jaar aan een pneumonie, waarmee het de meest voorkomende infectieuze doodsoorzaak bij kinderen is.¹ In Nederland is de kans op sterfte zeer klein, mede door verbeteringen in supportieve care en door de introductie van vaccinaties via het Rijksvaccinatieprogramma. Ondersteluchtweginfecties leiden in ons land echter nog altijd tot aanzienlijke morbiditeit: de landelijke incidentie van ondersteluchtweginfecties bij kinderen onder de 5 jaar is

UMC Utrecht, Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, drs. C.B. van Houten, arts-onderzoeker kindergeneeskunde. UMC Utrecht, Utrecht, afdeling kinderimmunologie en infectieziekten, prof. dr. L.J. Bont, kinderarts-infectioloog. Correspondentieadres: prof. dr. L.J. Bont (l.bont@umcutrecht.nl).

70 per 1.000 personen.²

Een ondersteluchtweginfectie is een klinische diagnose gebaseerd op de symptomen koorts, hoesten en een verhoogde ademarbeid, die veroorzaakt wordt door een ontsteking van de onderste luchtwegen. Deze definitie omvat bronchiolitis en typische en atypische pneumonie. Ongeveer 75 procent van de luchtweginfecties bij kinderen is van virale origine, waaronder het respiratoir syncytieel virus (RSV), humaan metapneumovirus, adenovirus, bocavirus of parainfluenzavirus.³ De meest voorkomende, typische bacteriële verwekkers van een pneumonie zijn *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* en *Moraxella catarrhalis*. Omdat de meeste ondersteluchtweginfecties van virale origine zijn, kan vaak een terughoudend beleid gevoerd worden bij het voorschrijven van antibiotica. Toch wordt ongeveer een kwart van alle virale infecties met antibiotica behandeld.³

Dit overmatige gebruik van antibiotica laat zien dat het diagnostisch proces bij kinderen met ondersteluchtweginfecties door artsen als lastig ervaren wordt. Gezien de toenemende antibioticumresistentie onder luchtwegpathogenen is het belang van correct voorschrijven van antibiotica steeds groter geworden. Het is dan ook niet verwonderlijk dat er de afgelopen jaren diverse ontwikkelingen zijn geweest op het gebied van diagnostische testen, voornamelijk biomarkers, om onderscheid te maken tussen virale en bacteriële infecties. In dit artikel wordt een recent overzicht gegeven en worden aanbevelingen gedaan rond de diagnostiek van kinderen met ondersteluchtweginfecties. Dit kan een leidraad zijn wanneer een patiënt zich presenteert met een ondersteluchtweginfectie. Het artikel richt zich primair op kinderen die zich in het ziekenhuis presenteren, maar kan zeker ook door huisartsen worden gebruikt.

Het diagnostisch proces

Klinische kenmerken

Als een kind zich presenteert met koorts, tekenen van een verhoogde ademarbeid (intrekkingen, gebruik hulpademhalingspieren, neusvleugelen) en een verhoogde ademfrequentie, is er een reële kans dat er sprake is van een pneumonie.⁴ Op basis van klinische kenmerken kan er echter geen onderscheid gemaakt worden tussen virale en bacteriële verwekkers.^{5,6} Klinische symptomen zijn wel van belang bij het inschatten van de ernst van de infectie, de criteria in *tabel 1* kunnen hierbij behulpzaam zijn.⁷

Radiologische diagnostiek

In veel epidemiologische studies is het resultaat van een X-thorax een belangrijk criterium voor het classificeren van een pneumonie. Een longfoto wordt dan ook regelmatig gemaakt bij kinderen met ondersteluchtweginfecties, hoewel het in de kliniek vaak geen invloed heeft op de behandeling. Allereerst laten studies zien dat er grote interbeoordelaarsvariatie is in de rapportage van radiologische afwijkingen bij jonge kinderen met een pneumonie, wat het stellen van een goede diagnose bemoeilijkt.⁸ Daarnaast zijn de gevonden radiologische afwijkingen moeilijk te correleren aan de etiologie van de infectie. Gedacht wordt dat alveolaire infiltraten meer passen bij bacteriële verwekkers. Verschillende studies laten echter zien dat alveolaire infiltraten ook voorkomen bij 40 tot 50 procent van de virale ondersteluchtweginfecties.^{9,10} Een thoraxfoto helpt dus niet bij het bepalen van de aard van de verwekker van een pneumonie.¹¹ Er is dan ook geen indicatie voor het maken van een X-thorax bij kinderen met een ongecompliceerde ondersteluchtweginfectie. Een X-thorax kan worden gemaakt indien men verdenking heeft op een recidiverende of gecompliceerde pneumonie (pleurale effusie of longabces). Diverse studies onderzochten ook de waarde van echografie bij kinderen met de verdenking op een pneumonie. Een recente studie benadrukt echter dat er (nog) geen gestandaardiseerde methoden zijn voor het uitvoeren hiervan bij kinderen en dat echografie als diagnosticum voor een interstitiële pneumonie nog onnauwkeurig is.^{11,12}

Tabel 1. Criteria voor de inschatting van de ernst van een pneumonie.

	Milde tot matig ernstige pneumonie	Ernstige pneumonie	
Kinderen < 2 jaar	Ademhaling < 50/min.	Ademhaling > 70/min.	
	Milde intrekkingen	Matige tot ernstige intrekkingen, kreunende uitademing en/of neusvleugelen	
		Apneus	
	Saturatie ≥ 92 procent	Cyanose, saturatie < 92 procent	
	Normale hartfrequentie*	Tachycardie*	
	Capillary refill < 2 sec.	Capillary refill ≥ 2 sec.	
	Goede intake	Drinkt niet meer zelf	
	Temperatuur < 38.5 °C	Temperatuur ≥ 38.5 °C	
Kinderen ≥ 2 jaar	Ademhaling < 50/min.	Ademhaling > 50/min.	
	Milde dyspneu	Ernstige dyspneu, neusvleugelen en/of kreunende uitademing	
	Saturatie ≥ 92 procent	Cyanose, saturatie < 92 procent	
	Normale hartfrequentie*	Tachycardie*	
	Capillary refill < 2 sec.	Capillary refill ≥ 2 sec.	
	Goede intake	Tekenen van dehydratie, braken	
	Temperatuur < 38.5 °C	Temperatuur ≥ 38.5 °C	

*Gecorrigeerd voor leeftijd en temperatuur.

identificeren en om het antibioticumbeleid erop af te stemmen. Bij jonge, niet geïntubeerde, kinderen is het niet mogelijk om een adequaat sputummonster te verkrijgen. Daarom wordt als alternatief vaak een nasofaryngeale uitstrijk voor PCR-testen afgenomen. Kinderen hebben echter vaak nasofaryngeale kolonisatie met dezelfde pathogenen die ook een pneumonie veroorzaken. Daarom moet bij de interpretatie van positieve testresultaten van zowel de virale PCR als van de PCR op *Mycoplasma pneumoniae*, rekening gehouden worden met asymptomatisch dragerschap.¹³ Een positieve PCR voor RSV of influenza is wel bewijzend voor een infectie met het betreffende virus. Daarom worden influenza- en RSV-PCR aanbevolen in het endemische seizoen bij kinderen die zijn opgenomen met een ongecompliceerde luchtweginfectie vanwege mogelijke isolatiemaatregelen en bij kinderen met een gecompliceerde pneumonie.^{14,15} Daarnaast moet men zich realiseren dat een positieve virus-PCR een bacteriële superinfectie niet uitsluit. Ook de pneumokokken-antigeendetectie in urine is bij kinderen vaak positief als gevolg van dragerschap in de bovenste luchtwegen.¹⁶

Verschillende onderzoeken naar het effect van sneltesten op antibioticumgebruik geven tegenstrijdige resultaten.¹⁷⁻²⁰ Een recente studie laat wel zien dat artsen vaker antibiotica voorschrijven voor niet-RSV-geïnfekteerde kinderen vergeleken met kinderen met RSV.²¹ Bloedkweken kunnen verwekkers van een bacteriële pneumonie aantonen. De sensitiviteit van een bloedkweek bij een pneumonie is echter laag, omdat een groot deel van de patiënten met een pneumonie geen bacteriëmie heeft, en de resultaten beïnvloed worden door eerdere antibiotische behandeling.^{22,23} Daarom is microbiologisch onderzoek niet aanbevolen bij kinderen met een mild verlopende ondersteluchtweginfectie, tenzij het aantonen van de verwekker van belang is voor de op de afdeling te nemen isolatiemaatregelen.²⁴

Op dit moment vindt er veel onderzoek plaats naar het microbioom en weten we dat, zodra het evenwicht in het microbioom wordt verstoord, pathogene bacteriën de kans hebben zich te verspreiden naar de longen en

ondersteluchtweginfecties te veroorzaken.²⁵ Toch is er weinig bekend over het microbioom bij kinderen met ondersteluchtweginfecties,²⁶ maar het is niet onwaarschijnlijk dat in de toekomst het microbioom van de patiënt een rol gaat spelen bij (gepersonaliseerde) antibioticumbehandelingen.²⁷

Markers van infectie in bloed

Een recente studie laat zien dat laboratoriumonderzoek, zoals de C-reactieve proteïne (CRP)-concentratie en het leukocytenaantal, een belangrijke rol speelt bij de keuze om antibiotica voor te schrijven bij kinderen met ondersteluchtweginfecties.²⁸ Het is echter ook algemeen bekend dat de huidige testen onvoldoende differentiëren tussen virale en bacteriële ondersteluchtweginfecties en er is dan ook dringend behoefte aan nieuwe, betrouwbare biomarkers. Daarom is er zowel in het wetenschappelijk onderzoek als bij de farmaceutische industrie een toenemende inspanning om 'point of care'-testen te ontwikkelen, waarbij gemakkelijk te meten gastheerbiomarkers worden gebruikt om artsen te helpen bij het correct voorschrijven van antibiotica. Helaas zijn veel van deze biomarkers (nog) niet onderzocht bij kinderen. Als dit al wel het geval is, worden vaak tegenstrijdige resultaten gevonden, voornamelijk veroorzaakt door verschillende afkapwaarden en onzekerheid in de gouden standaard. Deze biomarkers kunnen daardoor niet leidend zijn in de keuze om wel of geen antibiotica te starten. We zullen hieronder de meest onderzochte en meest potentiële nieuwe markers voor kinderen met ondersteluchtweginfecties bespreken (*tabel 2*).

Hematologische markers

Initieel werden voornamelijk hematologische biomarkers als bezinking, leukocyten- en neutrofielenaantal gebruikt om onderscheid te maken tussen virale en bacteriële ondersteluchtweginfecties. Uit literatuur blijkt echter dat deze biomarkers onvoldoende differentiëren, zowel de sensitiviteit als de specificiteit is te laag om deze hematologische markers in de kliniek te gebruiken. Ook wanneer deze markers met elkaar gecombineerd worden kan geen betrouwbaar onderscheid gemaakt worden tussen een virale en bacteriële pneumonie.²⁹⁻³¹

Tabel 2. Samenvatting van de meest onderzochte en de meest potentiële, nieuwe, gastheerbiomarkers voor kinderen met ondersteluchtweginfecties, om te differentiëren tussen virale en bacteriële infecties.

	Voorbeelden	Voordelen	Nadelen
Hematologische markers	Bezinking, leukocyten, neutrofielen	Makkelijk te bepalen Vertrouwd	Differentieert onvoldoende
Acutefase-eiwitten	CRP, PCT	Makkelijk te bepalen Vertrouwd	Differentieert onvoldoende Verschillende afkapwaarden
Cytokinemarkers	IL-6, TNF- α	Positieve eerste resultaten	Onvoldoende onderzocht
Celoppervlaktemarkers	CD64, CD35	Positieve resultaten in neonatale infecties	Tegenstrijdige resultaten in OLWI
Nieuwe biomarkers	RNA-profielen, MxA	Meerdere geschikte kandidaat markers	Complexe techniek (RNA) Onbekende afkapwaarden (MxA) Onvoldoende onderzocht
Combinatie van markers	MxA+CRP, CRP+TRAIL+IP-10	Verschillende dynamieken vergroten discriminerend vermogen	Niet in praktijk geëvalueerd

CRP = C-reactieve proteïne; PCT = procalcitonine; IL-6 = interleukine 6; TNF- α = tumornecrosefactor-alfa; MxA = Myxovirus resistanse protein A; TRAIL = TNF-related apoptosis inducing ligand; IP-10 = Interferon gamma inducible protein-10, OLWI = ondersteluchtweginfecties.

Acutefase-eiwitten

CRP is een van de meest gebruikte biomarkers binnen de infectieziekten. Diverse factoren bemoeilijken echter de interpretatie van CRP-concentraties. Bijvoorbeeld het lage specifieke karakter, het grote 'grijze gebied' en het feit dat de piekconcentratie pas na één tot twee dagen bereikt wordt, beperken de bruikbaarheid van CRP in de kliniek. Daarnaast laat een review zien dat diagnostische betrouwbaarheid van CRP bij kinderen met een pneumonie beperkt is.³⁰ De afgelopen jaren hebben veel klinische studies ook de rol van procalcitonine (PCT) onderzocht. De dynamiek van PCT is vergelijkbaar met die van CRP, maar waar de piekconcentratie van CRP pas na 36 uur gezien wordt, heeft PCT al na acht uur de piekconcentratie bereikt.³² Een

gerandomiseerde studie uit Zwitserland liet echter zien dat het gebruik van PCT bij kinderen met ondersteluchtweginfecties niet leidt tot minder antibioticumvoorschriften, wel tot een reductie van de duur van de antibiotische behandeling.³³ Deze bevindingen zijn in lijn met andere studies, die laten zien dat PCT vooral toegevoegde waarde heeft bij het bepalen van de duur van de antibiotische behandeling (voornamelijk op de neonatale en kinderintensiverecare-units). Net als CRP, blijkt PCT niet betrouwbaar genoeg te differentiëren tussen virale en bacteriële verwekkers, om aan de hand hiervan wel of geen antibiotica te starten.

Cytokinemarkers

Verschillende cytokinemarkers (zowel pro- als

anti-inflammatoir) zijn regelmatig bij volwassen patiënten onderzocht, maar nauwelijks bij kinderen. Recent toonden onderzoekers wel aan dat de concentraties van diversen cytokines (waaronder verschillende interleukines en tumornecrosefactor-alfa) ook bij kinderen met koorts significant verschillen tussen virale en bacteriële infecties.³⁴ Meest veelbelovend lijkt interleukine 6 (IL-6) die in diverse studies een significant hogere concentratie bereikt bij kinderen met bacteriële infecties vergeleken met virale infecties. Eén studie vond een sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van 100 procent, een specificiteit van 99 procent en een positief voorspellende waarde van 98 procent wanneer IL-6 werd gebruikt om bij kinderen onderscheid te maken tussen een pneumonie veroorzaakt door RSV en *Mycoplasma pneumoniae*.³⁵ Er is echter meer onderzoek nodig voordat deze biomarker bij alle kinderen met ondersteluchtweginfecties gebruikt kan worden.

Celoppervlaktemarkers

Bij kinderen is de meest onderzochte celoppervlaktemarker CD64. Deze immunoglobulinereceptor komt tot expressie op polymorfonucleaire neutrofielen (PMN) en de expressie ervan lijkt toe te nemen als PMN's worden geactiveerd door bacteriële infecties. Een review liet dan ook zien dat deze marker van waarde kan zijn bij het onderscheid tussen virale en bacteriële infecties bij kinderen. Alle geïnccludeerde studies waren echter van lage methodologische kwaliteit en niet specifiek gericht op kinderen met ondersteluchtweginfecties.²⁹ Hierna bevestigde een andere studie de diagnostische waarde van CD64 specifiek bij kinderen met ondersteluchtweginfecties. De onderzoekers vonden een oppervlakte onder de ROC-curve van 0,90 (95 procent betrouwbaarheidsinterval: 0,83-0,98).³⁶ Recent vond een prospectieve studie uit Nederland echter maar een klein verschil in de mediane CD64-concentratie tussen kinderen met een bacteriële pneumonie en kinderen met virale ondersteluchtweginfecties.³⁷ Er is op dit moment dus onvoldoende bewijs om deze biomarker in de kliniek te gebruiken.

Nieuwe markers

Nieuw maar veelbelovend zijn de onderzoeken naar genetische markers. Verschillende

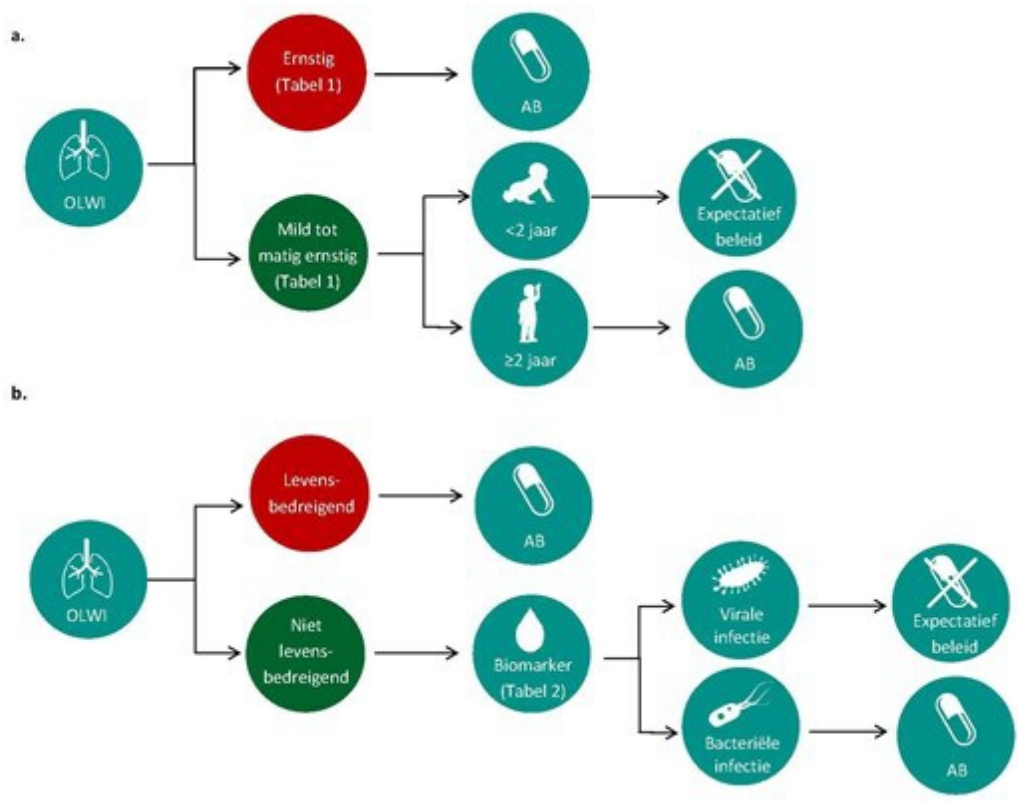
pathogenen activeren specifieke gastheerreacties, waarbij onder andere specifieke patroonherkende receptoren op leukocyten tot expressie worden gebracht. Met microarray-analyses van deze leukocyten kunnen RNA-profielen geïdentificeerd worden. Met behulp van deze pathogeenspecifieke profielen lijkt betrouwbaar onderscheid gemaakt te kunnen worden tussen virale en bacteriële infecties.³⁸⁻⁴² Al in 2007 werd bij patiënten, voornamelijk kinderen, met luchtweginfecties een combinatie van 35 genen geïdentificeerd waarmee met een betrouwbaarheid van 95 procent influenza-A-virusinfecties konden worden onderscheiden van infecties met *E. coli* of *S. pneumoniae*.⁴¹ Onlangs werd een nieuwe combinatie van genetische markers bij patiënten met luchtweginfecties gepubliceerd; de auteurs vonden hierbij een betrouwbaarheid van 87 procent voor het identificeren van virale en bacteriële infectie. Daarnaast liet een externe validatie in vijf andere datasets (drie daarvan bevatten ook kinderen) een oppervlakte onder de ROC-curve van 0,90 tot 0,99 zien.⁴⁰ Ondanks deze veelbelovende resultaten is deze techniek nog te complex en onvoldoende onderzocht om in de dagelijkse praktijk te gebruiken.

Ook nieuwe eiwitten in bloed zijn overwogen als diagnosticum voor het onderscheid tussen virale en bacteriële infectie. Myxovirus resistance protein A (MxA) is een eiwit dat wordt geïnduceerd door type I-interferon, wordt uitgescheiden tijdens een virale infectie en niet is aanwezig bij een bacteriële infectie. De grootste studie op dit gebied, 553 kinderen met een infectie, liet een sensitiviteit van 96 procent en een specificiteit van 67 procent zien voor het differentiëren tussen virale en bacteriële infecties.⁴³ Meer studies zijn nodig om deze resultaten te bevestigen, het eiwit te onderzoeken bij kinderen met ondersteluchtweginfecties en om goede afkapwaarden vast te stellen.

Combinatie van gastheerbiomarkers

Naast de zoektocht naar nieuwe biomarkers, wordt ook gekeken naar combinaties van verschillende gastheerbiomarkers. Hierbij lijkt vooral de combinatie van virale en bacteriële markers toegevoegde waarde te hebben in het diagnostisch proces. Zo werd er in de eerdergenoemde studie naar MxA ook gekeken naar de MxA/

Figuur 1. Flowchart voor kinderen met ondersteluchtweginfecties.



A: Huidige richtlijn Onderste luchtweginfecties van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.¹⁴

B: Toekomstvisie behandeling ondersteluchtweginfectie. OLWI = ondersteluchtweginfectie; AB = antibiotica.

CRP-ratio.⁴³ De onderzoekers laten zien dat de oppervlakte onder de ROC-curve voor het onderscheiden van bacteriële van virale infecties voor MxA alleen 0,89 (95 procent betrouwbaarheidsinterval: 0.82-0.96) is. Wanneer de MxA/CRP-ratio wordt gebruikt, stijgt dit oppervlakte naar 0,94 (95 procent betrouwbaarheidsinterval: 0.88-1.00). De test is niet specifiek getest voor kinderen met een ondersteluchtweginfectie.

Recent lieten we zien dat de combinatie van CRP met TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) en interferon gamma inducible protein-10 (IP-10) significant betrouwbaarder is voor het onderscheid tussen virale en bacteriële infecties bij kinderen dan alleen CRP.^{3,44,45} Met name de toevoeging van TRAIL is veelbelovend. Dit is de eerste gepubliceerde gastheer-biomarker waarvan de concentratie toeneemt bij virale infecties en daalt tijdens bacteriële infecties.⁴⁵ Zodra deze combinatie-test (ImmunoXpert) als 'point of care' device beschikbaar is, zullen klinische studies moeten uitwijzen of het gebruik van deze test daadwerkelijk leidt tot minder onnodig

antibioticumgebruik bij kinderen met ondersteluchtweginfecties, zonder dat er ernstige bacteriële infecties optreden.

Predictiemodellen

Diverse predictiemodellen met klinische variabelen, soms gecombineerd met biomarkers, zijn in de afgelopen jaren gepubliceerd. Een review uit 2012 vond enige diagnostische waarde in een pneumonievoorspelmodel, maar deze waarde was onvoldoende om het model wijdverspreid te implementeren.⁴⁶ Hierna werd in een grote observationele studie een robuust voorspelmodel ontwikkeld met een oppervlakte onder de ROC-curve van 0,84 voor het voorspellen van een bacteriële pneumonie.⁴⁷ Dit model bevat echter 26 variabelen waardoor de bruikbaarheid ervan in de praktijk beperkt is. Een Nederlandse onderzoeksgroep toonde dat hun predictiemodel, met klinische variabelen en CRP, een onderscheidend vermogen (c-statistiek) van 0,81 heeft voor het voorspellen van bacteriële pneumonie.⁴⁸ In een recente validatiestudie toonden zij echter aan dat vooral bij bacteriële infecties anders dan

pneumonie, het toevoegen van CRP aan klinische kenmerken het onderscheidend vermogen van het model vergroot. Zij vonden geen verschil in betrouwbaarheid tussen CRP en PCT in combinatie met hun predictiemodel.⁴⁹ Ondanks dat dit de eerste, gevalideerde predictieregel met biomarkers is, zijn de resultaten onvoldoende betrouwbaar om op basis hiervan het antibioticumbeleid te bepalen.

Uiteindelijk is het belangrijk dat biomarkers worden geïntegreerd in deze klinische predictiemodellen. Daarom zijn we op dit moment bezig met een vervolgonderzoek, met het Sophia Kinderziekenhuis, naar bovenstaand Nederlands klinisch voorspelmodel.⁴⁸ Hierbij onderzoeken we wat de diagnostische waarde is van het toevoegen van de eerdergenoemde biomarkercombinatietest (CRP, TRAIL en IP-10)^{3,45} aan dit predictiemodel.

Discussie

Een ongecompliceerde ondersteluchtweginfectie bij kinderen is een klinische diagnose. De huidige beschikbare diagnostische testen maken onvoldoende onderscheid tussen virale en bacteriële infecties. Op dit moment adviseert de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) dan ook in hun richtlijn om geen aanvullend onderzoek in te zetten en een expectatief beleid te hanteren bij kinderen jonger dan twee jaar met milde symptomen van een ondersteluchtweginfectie (*figuur 1a*).¹⁴ Ook de diagnose bronchiolitis is volgens de NVK-richtlijn een klinische diagnose.¹⁵ Kinderen met een klinisch evidente pneumonie dienen volgens de richtlijn antibiotica te krijgen, omdat virale en bacteriële pneumonie niet betrouwbaar van elkaar te onderscheiden zijn. Doordat snelle en betrouwbare biomarkers ontbreken, worden veel kinderen onterecht met antibiotica behandeld. In dit artikel laten we zien dat er diverse, potentieel bruikbare biomarkers in ontwikkeling zijn. Met name diagnostische testen die virale en bacteriële biomarkers combineren (MxA en CRP, TRAIL, CRP en IP-10) lijken van toegevoegde waarde voor het uitsluiten van bacteriële infecties. Wanneer deze diagnostische testen beschikbaar komen, is dit een goede tussenstap in de richtlijn bij ongecompliceerde ondersteluchtweginfecties alvorens met antibiotica te starten. Wanneer er op basis van de

gastheerbiomarkers een verdenking op een virale infectie is, is bij niet-levensbedreigende kinderen een afwachtend beleid met goede follow-up gerechtvaardigd (*figuur 1b*). Op deze manier kan het antibioticumgebruik beperkt worden tot die groep die het daadwerkelijk nodig heeft. Tot deze nieuwe gastheerbiomarkers beschikbaar zijn, is aanvullende diagnostiek bij ongecompliceerde ondersteluchtweginfecties niet aanbevolen en dient er terughoudend antibiotica gestart te worden gezien de lage a-priorikans op een bacteriële infectie.

Referenties

1. World Health Organization (2016) Fact sheet Pneumonia <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/> (accessed 18-09-2018).
2. Volksgezondheidszorg (2015): . RIVM: Bilthoven. <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/infecties-van-de-onderste-luchtwegen/cijfers-context/huidige-situatie#!node-aantal-nieuwe-gevallen-van-infecties-van-de-onderste-luchtwegen> (accessed 02-01-2018).
3. van Houten CB, de Groot JA, Klein A, et al. A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (OPPORTUNITY): a double-blind, multicentre, validation study. *Lancet Infect Dis* 2017;17: 431-40.
4. Nijman RG, Thompson M, van Veen M, Perera R, Moll HA, Oostenbrink R. Derivation and validation of age and temperature specific reference values and centile charts to predict lower respiratory tract infection in children with fever: prospective observational study. *BMJ*. 2012;345:e4224.
5. Rambaud-Althaus C, Althaus F, Genton B, D'Acremont V. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:439-50.
6. 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*. 2010;375:834-45.
7. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66 Suppl 2:ii1-23.
8. Elemraid MA, Muller M, Spencer DA, et al. Accuracy of the interpretation of chest radiographs for the diagnosis of paediatric pneumonia. *PLoS One*. 2014;9:e106051.
9. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza and other respiratory viruses*. 2013;7:18-26.
10. Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Ped Int*. 2009;51:91-6.
11. Chiappini E, Venturini E, Galli L, Novelli V, de Martino M. Diagnostic features of community-acquired pneumonia in children: what's new? *Acta Paediatrica* 2013;102:17-24.
12. Principi N, Esposito A, Giannitto C, Esposito S. Lung ultrasonography to diagnose community-acquired pneumonia in children. *BMC Pulmonary Medicine*. 2017;17:212.

13. van der Zalm MM, van Ewijk BE, Wilbrink B, Uiterwaal CS, Wolfs TF, van der Ent CK. Respiratory pathogens in children with and without respiratory symptoms. *J Pediatr*. 2009;154:396-400.
14. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van ongecompliceerde pneumonie bij kinderen in de tweede en derde lijn', Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde 2015. <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/1291/Onderste-Luchtweginfecties#tab15> (accessed 05-03-2018).
15. Richtlijn 'Bronchiolitis', Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde 2012. <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/698/Bronchiolitis#tab15> (accessed 25-07-2018).
16. Dominguez J, Blanco S, Rodrigo C, et al. Usefulness of urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal pneumonia in children. *J Clin Microbiol*. 2003;41:2161-3.
17. Doan QH, Kissoon N, Dobson S, et al. A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. *J Pediatr*. 2009;154:91-5.
18. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics*. 2003;112:363-7.
19. Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2006;160:713-8.
20. van de Pol AC, Wolfs TF, Tacke CE, et al. Impact of PCR for respiratory viruses on antibiotic use: theory and practice. *Pediatric Pulmonology*. 2011;46:428-34.
21. Goriacko P, Saiman L, Zachariah P. Antibiotic Use in Hospitalized Children with Respiratory Viruses Detected by Multiplex Polymerase Chain Reaction. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:443-6.
22. Shah SS, Dugan MH, Bell LM, et al. Blood cultures in the emergency department evaluation of childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:475-9.
23. Resti M, Micheli A, Moriondo M, et al. Comparison of the effect of antibiotic treatment on the possibility of diagnosing invasive pneumococcal disease by culture or molecular methods: a prospective, observational study of children and adolescents with proven pneumococcal infection. *Clinical Therapeutics*. 2009;31:1266-73.
24. Gill PJ, Richardson SE, Ostrow O, Friedman JN. Testing for Respiratory Viruses in Children: To Swab or Not to Swab. *JAMA Pediatrics*. 2017;171:798-804.
25. Bosch AATM, Bogaert D. Kinderneuzen vol met bacteriën en virussen - het microbiom. Januari 2014. https://rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Uitgaven/Infectieziekten_Bulletin/Jaargang_25_2014/Januari_2014/Inhoud_Januari_2014/Kinderneuzen_vol_met_bacteriën_en_virussen_het_microbiom (accessed 14-03-2018).
26. Esposito S, Principi N. Impact of nasopharyngeal microbiota on the development of respiratory tract diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:1-7.
27. Cohen A, Bont L, Engelhard D, et al. A multifaceted 'omics' approach for addressing the challenge of antimicrobial resistance. *Future Microbiology*. 2015;10:365-76.
28. Gotta V, Baumann P, Ritz N, et al. Drivers of antibiotic prescribing in children and adolescents with febrile lower respiratory tract infections. *PLoS One*. 2017;12:e0185197.
29. Kapasi AJ, Dittrich S, Gonzalez IJ, Rodwell TC. Host Biomarkers for Distinguishing Bacterial from Non-Bacterial Causes of Acute Febrile Illness: A Comprehensive Review. *PLoS One*. 2016;11:e0160278.
30. Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2).
31. Galetto-Lacour A, Gervais A. Identifying severe bacterial infection in children with fever without source. *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2010;8:1231-7.
32. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206-17.
33. Baer G, Baumann P, Buettcher M, et al. Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2013;8:e68419.
34. Yusa T, Tateda K, Ohara A, Miyazaki S. New possible biomarkers for diagnosis of infections and diagnostic distinction between bacterial and viral infections in children. *J Infect Chemother*. 2017;23:96-100.
35. Zhou JM, Ye Q. Utility of Assessing Cytokine Levels for the Differential Diagnosis of Pneumonia in a Pediatric Population. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18:e162-e6.
36. Zhu G, Zhu J, Song L, Cai W, Wang J. Combined use of biomarkers for distinguishing between bacterial and viral etiologies in pediatric lower respiratory tract infections. *Infect Dis*. 2015;47:289-93.
37. van Veen M, Nijman RG, Zijlstra M, et al. Neutrophil CD64 expression is not a useful biomarker for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department. *Infect Dis*. 2016;48:331-7.
38. Mahajan P, Kuppermann N, Mejias A, et al. Association of RNA Biosignatures With Bacterial Infections in Febrile Infants Aged 60 Days or Younger. *Jama*. 2016;316:846-57.
39. Herberg JA, Kafrou M, Wright VJ, et al. Diagnostic Test Accuracy of a 2-Transcript Host RNA Signature for Discriminating Bacterial vs Viral Infection in Febrile Children. *Jama*. 2016;316:835-45.
40. Tsalik EL, Henao R, Nichols M, et al. Host gene expression classifiers diagnose acute respiratory illness etiology. *Sci Transl Med*. 2016;8:322ra11.
41. Ramilo O, Allman W, Chung W, et al. Gene expression patterns in blood leukocytes discriminate patients with acute infections. *Blood*. 2007;109:2066-77.
42. Hu X, Yu J, Crosby SD, Storch GA. Gene expression profiles in febrile children with defined viral and bacterial infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110:12792-7.
43. Engelmann I, Dubos F, Lobert PE, et al. Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (MxA). *Pediatrics*. 2015;135:e985-93.
44. Srugo I, Klein A, Stein M, et al. Validation of a Novel Assay to Distinguish Bacterial and Viral Infections. *Pediatrics*. 2017;140(4).
45. Oved K, Cohen A, Boico O, et al. A Novel Host-Proteome Signature for Distinguishing between Acute Bacterial and Viral Infections. *PLoS One*. 2015;10:e0120012.
46. Thompson M, Van den Bruel A, Verbakel J, et al. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess*. 2012;16:1-100.
47. Craig JC, Williams GJ, Jones M, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ* 2010; 340: c1594.

48. Nijman RG, Vergouwe Y, Thompson M, et al. Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: diagnostic study. *BMJ*. 2013;346:f1706.

49. Nijman RG, Vergouwe Y, Moll HA, et al. Validation of the Fe-verkidstool and procalcitonin for detecting serious bacterial infections in febrile children. *Pediatric Research*. 2017.