

Klinische signalen van ernstige infecties bij kinderen

Ann van den Bruel, Tanya Haj-Hassan, Matthew Thompson, Frank Buntinx, David Mant; ERNIE-onderzoekers

Inleiding

Ernstige infecties zijn ook in ontwikkelde landen belangrijke oorzaken van morbiditeit en mortaliteit bij kinderen. Infecties zijn verantwoordelijk voor 20% van de kindersterfte, en treffen vooral kinderen van 1 tot 4 jaar oud.¹ Nu komen zelflimiterende acute ziekten bij kinderen vaak voor. In een drie weken durend onderzoek bij Nederlandse ouders bleek dat 60% van de kinderen een acute ziekte en 4% een koortsepisode doormaakte in die drie weken.² In het Verenigd Koninkrijk zijn acute infecties per persoonsjaar verantwoordelijk voor 4 contacten met de gezondheidszorg bij kinderen jonger dan 1 jaar, en voor 1,3 contacten bij kinderen van 1 tot 15 jaar.³ Daarbij zijn koortsepisodes verantwoordelijk voor

20% van alle kinderconsulten op de spoedeisende hulp.⁴

Het is dus zaak ernstige infecties bij kinderen snel en accuraat te diagnosticeren. Dit is echter niet eenvoudig vanwege hun lage prevalentie en omdat bij presentatie vaak nog niet duidelijk is hoe ernstig de infectie is. Van de kinderen die naar de huisartsenpraktijk komen, heeft minder dan 1% een ernstige infectie.⁵ De arts of praktijkmedewerker moet dan een snelle triage uitvoeren zodat hij de ouders kan geruststellen als het kind niet ernstig ziek is, maar ook de juiste diagnose stellen als er wél een ernstige ziekte in het spel is.⁶ Die triage gebeurt soms in een drukke omgeving of per telefoon, en door medewerkers met een beperkte pediatrische ervaring. Als gevolg hiervan kan de diagnose mak-

Samenvatting

Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D; ERNIE-onderzoekers. Klinische signalen van ernstige infecties bij kinderen. *Huisarts Wet* 2011;54(1):7-11.

Doel Achterhalen welke klinische tests men in ontwikkelde landen zou kunnen gebruiken om in een ambulante setting ernstige infecties bij kinderen aan te tonen of uit te sluiten.

Method Systematische review van onderzoeken, gevonden in Medline, Embase, DARE, CINAHL en referentielijsten, en na consultatie van deskundigen. De onderzoeken voldeden aan zes criteria: design (onderzoeken naar diagnostische accuratesse of predictieregels); deelnemers (verder gezonde kinderen tussen 1 maand en 18 jaar); setting (ambulante zorg); uitkomst (ernstige infectie); tests (uitvoerbaar in een ambulante setting); en voldoende data gerapporteerd. Tests met een positieve likelihood ratio (LR+) groter dan 5 beschouwden wij als alarmsignalen; tests met een negatieve likelihood ratio (LR-) kleiner dan 0,2 als uitsluiters.

Resultaten Wij includeerden dertig onderzoeken, waarvan één gedaan in de huisartsenpraktijk. De betrouwbaarste alarmsignalen voor een ernstige infectie waren cyanose, snelle ademhaling, slechte perifere circulatie en petechiën. In de huisartsenpraktijk zijn ook ongerustheid bij de ouders (LR+ 14) en een 'niet-pluisgevoel' bij de arts (LR+ 23) sterke alarmsignalen, en in settings met een lage prevalentie is een temperatuur boven 40 °C eveneens een alarmsignaal. Geen enkele klinische test bleek een ernstige infectie te kunnen uitsluiten, maar enkele eenvoudige combinaties kunnen dit wel – bijvoorbeeld pneumonie is erg onwaarschijnlijk (LR- 0,07) als het kind niet kortademig is en de ouders niet ongerust zijn. De Yale Observation Scale stelt teleur zowel voor het aantonen (LR+ 1,1-6,7) als voor het uitsluiten van ernstige infecties (LR- 0,16-0,97).

Conclusie Huisartsen moeten bij een ziek kind altijd bedacht zijn op alarmsignalen voor ernstige infecties, maar zullen nooit alle ernstige infecties tijdig signaleren. Een goede vangnetstrategie is daarom noodzakelijk, met inschakeling van de ouders. De arts zou daarbij explicieter moeten aangeven bij welk risiconiveau hij tot actie overgaat.

University of Oxford, Department of Primary Health Care, Old Rd Campus, Oxford OX3 7LF, Verenigd Koninkrijk: A. van den Bruel, MD PhD, clinical lecturer; M. Thompson, MRCP, MPH, DPhil, senior clinical scientist; T. Haj-Hassan, BA, MSc, medical student; D. Mant, FRCP, professor. Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, België: F. Buntinx, MD PhD, hoogleraar. ERNIE is een acroniem voor het European Research Network on Recognising Serious Infection. De belangrijkste onderzoekers zijn Ann Van den Bruel, Matthew Thompson, Frank Buntinx, David Mant, Tanya Haj-Hassan, Rianne Oostenbrink, Henriette Moll, Bert Aertgeerts en Monica Lakhanpaul.

Correspondentie: ann.vandenbruel@dphpc.ox.ac.uk.

Mogelijke belangenverstremming: dit onderzoek werd gefinancierd door het NIHR Health Technology Assessment programme (Project 07/37/05, Systematic review and validation of clinical prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care) en de NIHR National School for Primary Care Research.

Dit is een ingekorte vertaling van: Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, Buntinx F, Mant D; ERNIE investigators. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet* 2010;375:834-45. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Wat is bekend?

- ▶ De WHO heeft voor ontwikkelingslanden aangegeven welke klinische signalen bij zieke kinderen kunnen wijzen op een ernstige infectie.
- ▶ Ernstige infecties zijn, bij een veel lagere prevalentie, echter ook in ontwikkelde landen belangrijke oorzaken van kindersterfte.
- ▶ De juiste diagnose kan gemakkelijk worden gemist bij het eerste contact, met fatale gevolgen.

Wat is nieuw?

- ▶ Verschillende (combinaties van) klinische kenmerken zijn bruikbaar als alarmsignaal voor een ernstige infectie bij kinderen.
- ▶ Geen enkel klinisch kenmerk kan echter een ernstige infectie met zekerheid uitsluiten.
- ▶ In de huisartsenpraktijk zijn ongerustheid bij de ouders en een 'niet-pluisgevoel' bij de arts de beste voorspellers gebleken.
- ▶ Het is aan te bevelen om een vangnetstrategie te ontwikkelen en daarbij de ouders in te schakelen.

kelijk gemist worden bij het eerste contact,⁷ en dat heeft soms catastrofale gevolgen.⁸

Onze betrokkenheid bij het ontwikkelen van richtlijnen in het Verenigd Koninkrijk, België en Nederland onthulde dat diagnostiek en beleid bij kinderen met een acute infectie in deze landen wetenschappelijk nauwelijks onderbouwd zijn. In ontwikkelingslanden heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) groot-schalig onderzoek gesponsord,^{9,10} maar in ontwikkelde landen, die een ander spectrum van infecties kennen, is het beschikbare onderzoek beperkter en gefragmenteerder. De zeer lage prevalentie van ernstige infecties maakt de diagnostische uitdaging nog groter. Om die redenen hebben wij alle evidence uit de ontwikkelde landen verzameld in een systematische review.

Methode

We beperken ons hier tot de hoofdzaken van de gebruikte methoden. Voor een volledige beschrijving verwijzen we naar de oorspronkelijke publicatie. Alle vertaalde tabellen zijn beschikbaar via de website (www.henw.org).

Selectie van onderzoeken

Wij doorzochten de databases Medline, Embase, DARE en CINAHL op diagnostisch onderzoek over ernstige infecties bij kinderen. We raadpleegden ook de referentielijsten van de geïnccludeerde artikelen en informeerden bij experts of er nog onderzoeken ontbraken. De onderzoeken moesten voldoen aan de volgende zes criteria.

- Design: onderzoeken naar diagnostische accuratesse of het ontwikkelen van predictieregels.
- Deelnemers: kinderen tussen 1 maand en 18 jaar oud.
- Setting: onderzoeken, uitgevoerd in de ambulante zorg (gedefinieerd als algemene of huisartsgeneeskunde, pediatrie, ambulante diensten, pediatrie, wachtdiensten of spoedge-

vallendiensten) in Europa, Canada, Verenigde Staten, Australië, Nieuw-Zeeland en Japan.

- Uitkomst: ernstige infectie, dat wil zeggen sepsis (inclusief bacteriëmie), meningitis, pneumonie, osteomyelitis, cellulitis, gastro-enteritis met dehydratie, gecompliceerde urineweginfectie (positieve urinekweek en systemische effecten zoals koorts) en virale luchtweginfecties met hypoxie (zoals bronchiolitis).
- Diagnostische tests: de geëvalueerde tests moesten geschikt zijn als triagetest in de ambulante zorg, dus onderzoeken naar beeldvorming, microbiologie en invasieve tests zoals lumbaal- of gewrichtspuncties vielen af. Onderzoeken die laboratoriumtests evalueren werden wel geselecteerd, maar vallen buiten het kader van dit artikel.
- Datarapportage: voldoende gegevens om de reconstructie van 2x2-tabellen mogelijk te maken.

De kwaliteit van de gevonden artikelen beoordeelden wij met behulp van QUADAS (Quality of Diagnostic Accuracy Studies).¹¹ Uiteindelijk includeerden wij 36 onderzoeken, gepubliceerd tussen 1975 en 2007. De details zijn te raadplegen in *tabel 1*.

Bewerking en analyse van gegevens

Wij brachten de gegevens uit de geïnccludeerde onderzoeken over naar 2x2-tabellen. Als een tabel een lege cel bevatte, voegden wij aan elke cel 0,5 toe.

Van alle diagnostische tests bepaalden wij vervolgens de waarde als alarmsignaal dan wel uitsluiter, door de likelihood ratio te berekenen voor de aanwezigheid (LR+) dan wel afwezigheid (LR-) van een ernstige infectie. Ook de vooraf- en achterafkansen op die uitkomst bepaalden we. Een test gold als geschikt alarmsignaal wanneer een positieve uitslag samenhang met een wezenlijk grotere kans op ernstige infectie ($LR+ > 5$), en als uitsluiter wanneer een negatieve uitslag samenhang met een wezenlijk geringere kans op ernstige infectie ($LR- < 0,2$).¹² Als een test bij verschillende afkapwaarden meer dan één resultaat kon hebben, namen we de afkapwaarden met de hoogste LR+ of laagste LR-. Tevens bepaalden wij voor ieder geïnccludeerd onderzoek de prevalentie van ernstige infecties: $< 5\%$ (laag), $5-20\%$ (intermediair) of $> 20\%$ (hoog).

Resultaten

Zes geïnccludeerde onderzoeken richtten zich op laboratoriumtests; deze hebben wij voor dit artikel buiten de analyses gehouden.¹³⁻¹⁸ De kwaliteit van de onderzoeken was over het algemeen matig; slechts vier ervan vermeldten expliciet dat de referentiestandaard geblindeerd geïnterpreteerd was.

De onderzoeken hadden in meerderheid betrekking op afdelingen Spoedeisende hulp. Vier onderzoeken waren uitgevoerd op afdelingen Kindergeneeskunde¹⁹⁻²² en slechts één in de huisartsenpraktijk.⁵

De mediane prevalentie van ernstige infecties was $15,4\%$ (interkwartielafstand $8,0-23,2\%$). Vijftien onderzoeken gebruikten een

samengestelde uitkomstmaat, waarbij als ernstige infecties gorden: sepsis, bacteriëmie, meningitis, pneumonie en urineweginfectie met systemische effecten. Zes onderzoeken rapporteerden specifiek over bacteriëmie, drie over meningitis en telkens twee over pneumonie, meningokokkeninfectie en gastro-enteritis met dehydratie.

Temperatuur

Voor temperatuurmeting vonden wij de hoogste LR+ in de onderzoeken met de laagste prevalenties. Een temperatuur > 40 °C deed in deze onderzoeken de kans op een ernstige infectie met ruim een factor zes toenemen, van 0,8% naar 5%. Daarentegen had een temperatuur < 38,5-38,9 °C de grootste waarde als uitsluiter (laagste LR-) juist in een onderzoek met hoge prevalentie (29,1%). In de vijf andere onderzoeken met hoge prevalentie had temperatuur echter geen waarde als uitsluiter, en in geen van de zes was het een alarmsignaal.

Alarmsignalen voor ernstige infectie

In settings met een lage prevalentie zijn zowel ongerustheid van de ouders omdat de ziekte anders is dan eerdere ziekten (LR+ 14) als het gevoel van de arts dat er iets niet klopt (LR+ 23) belangrijke alarmsignalen, zoals *tabel 2* laat zien. Ook veranderd huilgedrag is een mogelijk alarmsignaal in een setting met lage prevalentie (LR+ 10,5), maar paradoxaal genoeg geldt dat niet in situaties met een hoge prevalentie.

De sterkste cardiovasculaire en respiratoire alarmsignalen zijn cyanose, snelle ademhaling, dyspneu en verminderde perifere circulatie (*tabel 3*). Ook meningeale prikkeling, petechiën en verminderd bewustzijn zijn belangrijke alarmsignalen (*tabel 4*).

Uitsluiters van ernstige infectie

Er zijn diverse beslisregels geformuleerd om ernstige infecties bij kinderen aan te tonen of uit te sluiten. Het vaakst onderzocht is de Yale Observation Scale, die uitgaat van huilen, reactie, wekbaarheid, kleur, hydratatie en sociale respons. Getuige de zeven geanalyseerde onderzoeken presteert deze regel echter niet erg goed als uitsluiter. Twee onderzoeken vonden een LR- < 0,2,^{19,23} maar de vijf overige vonden waarden tussen 0,68 en 0,94,²⁴⁻²⁸ met achterafkansen tussen 10% en 28% (*tabel 5*). Meta-analyse van de zeven onderzoeken toonde sterke heterogeniteit, die verdween na exclusie van de twee eerstgenoemde onderzoeken. De gepoolde sensitiviteit van de vijf resterende onderzoeken was 32,5% (95%-BI 21,7 tot 45,5), en de specificiteit 78,9% (95%-BI 73,9 tot 83,1), wat correspondeert met een LR+ van 2,9 en een LR- van 0,86.

De beste beslisregel voor het uitsluiten van ernstige infecties (LR- 0,04) bleek een beslisboom met vijf trappen: 'niet-pluisgevoel' arts; dyspneu; temperatuur > 39,5 °C; diarree; leeftijd 15-29 maanden. Deze regel doet de kans op een ernstige infectie dalen tot 0,03% bij een negatieve score (alles 'nee'), maar is gebaseerd op slechts één onderzoek⁵ en classificeert, bij een prevalentie van minder dan 1%, 10% van de kinderen als potentieel ernstig ziek bij ten minste één 'ja' (90% fout-positieven). Twee andere beslis-

regels om pneumonie uit te sluiten bij afwezigheid van dyspneu en geen ongerustheid van ouders of arts presteren vergelijkbaar (LR- 0,07, achterafkans < 0,01%).

Minder nuttige tests

Tabel 6 toont de kenmerken die weinig diagnostische waarde hebben als alarmsignaal of uitsluiter van een willekeurige infectie. Daaronder zijn veelvoorkomende symptomen zoals hoesten, hoofdpijn, buikpijn, braken, diarree, verminderde eetlust en neusverkoudheid. Niet meer lachen (LR+ 4,2) en een veranderd ademhalingspatroon (LR+ 4,4) hebben een LR+ net onder ons arbitraire afkappunt van 5, dus zouden waarde kunnen hebben als alarmsignaal. Deze symptomen hebben echter geen waarde als uitsluiter (LR- > 0,6)

Ook reactiviteit (beweeglijk zijn, grijpen naar voorwerpen, rondkijken) of prikkelbaarheid zeggen weinig over de kans op een ernstige infectie, zoals bleek in een onderzoek met hoge prevalentie. Zelfs een abnormale huidskleur, beschreven als cyanotisch, bleek of gebloed, bleek in drie onderzoeken van weinig waarde, hoewel cyanose en slechte perifere circulatie wel degelijk alarmsignalen zijn.

Kenmerken die weinig diagnostische waarde hebben als men op zoek is naar specifieke infecties, zijn bijeengebracht in *tabel 7*. In veel gevallen zijn het dezelfde als in *tabel 6*. Ademhalingsfrequentie is nog het betrouwbaarste klinische teken van pneumonie (LR+ 2,7-4,0, afhankelijk van het afkappunt), maar dyspneu en afwijkingen bij auscultatie (verminderd ademhalingsgeruis, crepitaties, wheezing) wijzen niet per se op pneumonie en eerder op een willekeurige infectie. Ook de verschillende tekenen van dehydratie door gastro-enteritis (lage urineproductie, diepliggende ogen, droge slijmvliezen, tachycardie, abnormale ademhaling) hadden matige likelihood ratio's (LR+ 1,8-3,8).

Discussie

In ontwikkelde landen is het diagnosticeren van een ernstige infectie bij een kind als het zoeken naar een naald in een hooiberg. Zelfs alarmsignalen met een likelihood ratio van 5-10 (bijvoorbeeld, temperatuur > 40 °C) doen de kans op een ernstige infectie in de eerste lijn niet boven de 5% stijgen. Men kan al die kinderen moeilijk naar het ziekenhuis verwijzen zonder de ziekenhuizen te overstelpen, maar hoe leg je de ouders uit dat je het kind niet doorstuurt, ondanks de kans van één op twintig op een ernstige infectie?

De andere kant van het verhaal, en mogelijk de belangrijkste bevinding voor Nederlandse en Belgische huisartsen, is dat een ernstige infectie niet goed uit te sluiten is op basis van individueel klinisch onderzoek. Zoals ook uit onze review blijkt, moet een goede uitsluitstrategie uitgaan van een combinatie van klinische symptomen. De bekendste beslisregel op dit vlak, de Yale Observation Scale, presteert echter teleurstellend.



Foto: Shutterstock/greenland

Robuustheid van de bevindingen

Veel van de vastgestelde tekortkomingen van de onderzoeken zijn moeilijk te vermijden gegeven de klinische situatie. Zo is het niet mogelijk om een bepaalde combinatie van ernstige infecties bij alle kinderen op uniforme wijze te diagnosticeren, want dan zou men bij elk kind een lumbaalpunctie, thoraxfoto, bloedafname enzovoort moeten uitvoeren. Verder zijn sommige klinische bevindingen opgenomen in de definitie van sepsis, zodat de referentiestandaard niet geblindeld voor de indextest geïnterpreteerd kon worden.

Slechts enkele onderzoeken waren uitgevoerd in settings met een lage prevalentie, en er was belangrijke heterogeniteit tussen een aantal onderzoeken. In veel gevallen was deze heterogeniteit verklaarbaar op basis van setting, inclusiecriteria of afkapwaarden. Sommige onderzoeken, waaronder het artikel waarin de Yale Observation Scale werd beschreven,²³ dateren van vóór de vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* of pneumokokken. Dit verklaart mogelijk de betere resultaten van de schaal in dit onderzoek.

Met name de gegevens over koorts lieten zich moeilijk interpreteren, omdat sommige onderzoeken koorts als inclusie criterium gebruikten. Het feit dat in een aantal onderzoeken met hoge prevalentie kinderen zonder koorts uitgesloten werden, kan echter de lagere diagnostische waarde van de lichaamstemperatuur in deze onderzoeken niet voldoende verklaren.

Het onderzoek waarin ongerustheid van de ouders en het 'niet-pluisgevoel' van de arts goede voorspellers bleken, werd uitgevoerd in de huisartsenpraktijk en had een prevalentie van slechts 0,78%. Het is onwaarschijnlijk dat dit toevalsbevindingen zijn: het was een groot onderzoek (3981 kinderen, 113 huisartsen) en het belang van de globale klinische indruk werd ook in andere onderzoeken gevonden.

Beperkingen van alarmsignalen

Alarmsignalen hebben in ontwikkelde landen niet alleen minder diagnostische waarde dan in ontwikkelingslanden, maar ze worden ook minder frequent opgemerkt, zelfs bij kinderen met een ernstige infectie. In de huisartsenpraktijk bijvoorbeeld stelden de onderzoekers bij slechts 3,4% van de kinderen ongerustheid van de ouders vast, en hadden de ouders bij de helft van de ernstig zieke kinderen een dergelijke ongerustheid niet geuit.⁵ Een ander voorbeeld: artsen rapporteerden bij 0,3% van de kinderen een verminderde perifere circulatie, maar spoorden daarmee slechts 10% van de ernstig zieke kinderen op. Dit toont aan dat het zoeken naar alarmsignalen niet voldoende is. Kinderen met een ernstige infectie die bij presentatie geen alarmsignalen vertonen, zullen gemist worden als er geen effectieve vangnetstrategie voorhanden is.²⁹

Grensgevallen

Verschillende tests voldeden net niet aan onze vooraf gedefinieerde drempels maar kunnen toch nuttige informatie leveren in combinatie met andere verschijnselen. Voorbeelden zijn droge slijmvliezen als aanwijzing voor dehydratie (LR+ 4,1),³⁰ of diarree als teken van willekeurig welke ernstige infectie.^{5,31} De meest effectieve beslisregel was gebaseerd op twee alarmsignalen (het 'niet-pluisgevoel' van de arts en dyspneu), en drie 'borderline kenmerken': temperatuur, diarree en leeftijd.⁵ Het voorbeeld van de Yale Observation Scale laat echter zien dat het combineren van verschillende borderline alarmsignalen, zoals lachen, reactiviteit en huidskleur, niet noodzakelijk tot een goede beslisregel leidt. Mogelijk komt dit doordat de Yale-schaal aan elk kenmerk een even groot gewicht toekent.

Conclusie

Bestaande richtlijnen, waaronder de NHG-Standaard Kinderen met koorts,³² besteden – terecht – veel aandacht aan alarmsignalen zoals nekstijfheid en verminderde perifere circulatie. De waarde van die alarmsignalen wordt ook in deze review bevestigd, maar toch zullen ze nooit *alle* kinderen met een ernstige infectie kunnen identificeren. In de richtlijnen is te weinig aandacht voor het veilig uitsluiten van ernstige infecties.

De meeste alarmsignalen die de WHO aanbeveelt voor een eerste beoordeling van kinderen in ontwikkelingslanden zijn ook bruikbaar in de ambulante zorg in ontwikkelde landen. Er zou in het diagnostisch proces meer systematische aandacht moeten komen voor ongerustheid van de ouders. Klinische tests, in welke combinatie ook, zijn echter tamelijk slecht in staat om een ernstige infectie effectief uit te sluiten. We moeten dus een vangnetstrategie ontwikkelen waaraan ook de ouders actief deelnemen door het monitoren van alarmsignalen en het treffen van voorzorgsmaatregelen. Daarbij moet ook beter worden aangegeven bij welk risiconiveau de arts tot actie zal overgaan.

Dankbetuiging

Wij danken prof. Paul Glasziou (Centre for Evidence Based Medicine, Oxford) voor zijn advies over de tabellen en figuren.

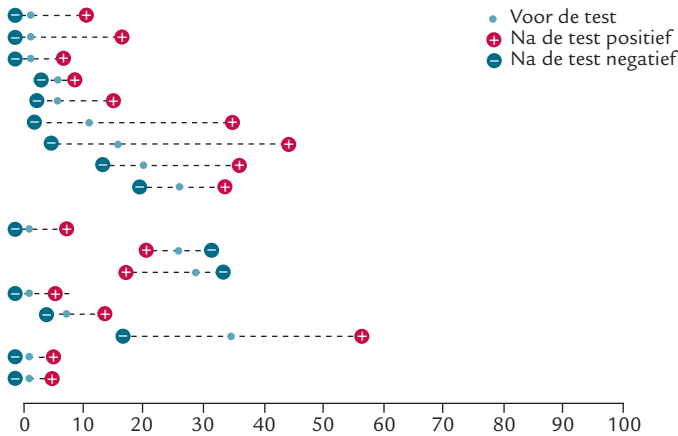
Literatuur

- 1 CEMACH. Why children die: A pilot study 2006. London: Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH), 2008.
- 2 Bruijnzeels MA, Foets M, Van der Wouden JC, Van den Heuvel WJ, Prins A. Everyday symptoms in childhood: occurrence and general practitioner consultation rates. *Br J Gen Pract* 1998;48:880-4.
- 3 Fleming DM, Smith GE, Charlton JR, Charlton J, Nicoll A. Impact of infections on primary care: Greater than expected. *Commun Dis Public Health* 2002;5:7-12.
- 4 Armon K, Stephenson T, Gabriel V, MacFaul R, Eccleston P, Werneke U, et al. Determining the common medical presenting problems to an accident and emergency department. *Arch Dis Child* 2001;84:390-2.
- 5 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* 2007;57:538-46.
- 6 Kai J. What worries parents when their preschool children are acutely ill, and why: A qualitative study. *Br Med J* 1996;313:983-6.
- 7 Riordan FA, Thomson AP, Sills JA, Hart CA. Who spots the spots? Diagnosis and treatment of early meningococcal disease in children. *BMJ* 1996;313:1255-6.
- 8 Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006;367:397-403.
- 9 Young Infants Clinical Signs Study Group. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *Lancet* 2008;371:135-42.
- 10 Duke T, Oa O, Mokela D, Oswyn G, Hwaihwanje I, Hawap J. The management of sick young infants at primary health centres in a rural developing country. *Arch Dis Child* 2005;90:200-5.
- 11 Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: A tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.
- 12 Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271:703-7.
- 13 Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001;108:311-6.
- 14 Bonadio WA, Hagen E, Rucka J, Shallow K, Stommel P, Smith D. Efficacy of a protocol to distinguish risk of serious bacterial infection in the outpatient evaluation of febrile young infants. *Clin Pediatr (Phila)* 1993;32:401-4.
- 15 Lacour AG, Zamora SA, Gervais A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:654-6.
- 16 Garra G, Cunningham SJ, Crain EF. Reappraisal of criteria used to predict serious bacterial illness in febrile infants less than 8 weeks of age. *Acad Emerg Med* 2005;12:921-5.
- 17 Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med* 1993;329:1437-41.
- 18 Baker MD, Bell LM, Avner JR. The efficacy of routine outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *Pediatrics* 1999;103:627-31.
- 19 Nademi Z, Clark J, Richards CG, Walshaw D, Cant AJ. The causes of fever in children attending hospital in the north of England. *J Infect* 2001;43:221-5.
- 20 Thayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J, Verber IG. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* 2005;94:155-8.
- 21 Thompson MJ, Coad N, Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Mant D. How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care? *Arch Dis Child* 2009;94:888-93.
- 22 Nielsen HE, Andersen EA, Andersen J, Bottiger B, Christiansen KM, Daugbjerg P, et al. Diagnostic assessment of haemorrhagic rash and fever. *Arch Dis Child* 2001;85:160-5.
- 23 McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982;70:802-9.
- 24 Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. 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* 2007;26:672-7.
- 25 Baker MD, Avner JR, Bell LM. Failure of infant observation scales in detecting serious illness in febrile, 4- to 8-week-old infants. *Pediatrics* 1990;85:1040-3.
- 26 Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003;112:1054-60.
- 27 Galetto-Lacour A, Gervais A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, 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* 2001;160:95-100.
- 28 Hsiao AL, Chen L, Baker MD. Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57- to 180-day-old infants. *Pediatrics* 2006;117:1695-701.
- 29 Almond S, Mant D, Thompson M. Diagnostic safety-netting. *Br J Gen Pract* 2009;59:872-4.
- 30 Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics* 1997;99:E6.
- 31 Trautner BW, Caviness AC, Gerlach GR, Demmler G, Macias CG. Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106 degrees F or higher). *Pediatrics* 2006;118:34-40.
- 32 Berger MY, Boomsma LJ, Albeda FW, Dijkstra RH, Graafmans TA, Van der Laan JR, et al. NHG-Standaard Kinderen met koorts (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2008;51:287-96.

Klinische signalen van ernstige infecties bij kinderen

Tabel 1 Kenmerken van de geïncludeerde onderzoeken										
Onderzoek	Ref	Design*	Setting†	Land‡	N	Ernstige infectie	Kwaliteits-label§	Leeftijd	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Ernstige infecties, samengestelde uitkomst										
Andreola 2007	1	prosp, cx, consec	ED	IT	408	23,0%	C	< 3 jaar	koorts van onbekende oorsprong en verhoogd risico op ernstige bacteriële infectie, d.w.z. alle kinderen tussen 7 dagen en 3 maanden met rectale temperatuur > 38 °C en kinderen tussen 3 en 36 maanden met een ziek/toxisch uiterlijk of rectale temperatuur > 39,5 °C	antibiotica of vaccinatie binnen 48 uur voor inclusie, bekende immunodeficiënties, elke chronische pathologie, koorts > 5 dagen
Baker 1990	2	prosp, consec	ED	US	126	29,4%	C	26 tot 56 dagen	rectale temperatuur > 38,2 °C	niet weergegeven
Berger 1996	3	prosp, cx, consec	ED	NL	138	23,9%	B	2 weken tot 1 jaar	rectale temperatuur ≥ 38,0 °C gemeten op de afdeling	geboren < 37 weken; perinatale complicaties; antibiotica of vaccinatie in 48 uur, bekende of onderliggende aandoening
Bleeker 2007	4	prosp, cx, consec	ED	NL	381	26,0%	D	1 tot 36 maanden	verwezen voor koorts van onbekende oorsprong, temperatuur ≥ 38 °C zonder focus na evaluatie door huisarts of anamnese door kinderarts	niet verwezen door huisarts; immunodeficiënties
Galetto-Lacour 2001	5	prosp, cx	ED	CH	124	22,6%	D	7 dagen tot 36 maanden	rectale temperatuur > 38,0 °C en geen lokaliserende tekenen van infectie na anamnese en lichamelijk onderzoek	koorts > 7 dagen, neonaten < 1 week, antibiotica in de 2 voorafgaande dagen, bekende immunodeficiënties
Galetto-Lacour 2003	6	prosp, cx	ED	CH	99	29,3%	D	7 dagen tot 36 maanden	rectale temperatuur > 38,0 °C en geen lokaliserende tekenen van infectie na anamnese en lichamelijk onderzoek	koorts > 7 dagen, neonaten < 1 week, antibiotica in de 2 voorafgaande dagen, bekende immunodeficiënties
Grupo de Trabajo 2001	7	prosp, cx, consec	ED	ES	739	19,9%	D	0 tot 36 maanden	rectale temperatuur ≥ 38 °C	antibiotica/DTP-vaccinatie binnen 48 uur of MMR-vaccinatie binnen 10 dagen; systemische neurologische aandoening; bloedtelling moeilijk interpreteerbaar; koorts > 72 uur; chronische aandoening
Hsiao 2006	8	prosp, cx, consec	ED	US	429	10,3%	C	57 tot 180 dagen	rectale temperatuur > 37,9 °C	niet weergegeven
McCarthy 1987	9	prosp, cx, consec	ED	US	143	19,6%	C	< 24 maanden	temperatuur ≥ 38,3 °C	niet weergegeven
McCarthy 1982	10	prosp, cx, consec	ED	US	165	15,8%	C	< 24 maanden	temperatuur ≥ 38,3 °C	niet weergegeven
Nademi 2001	11	prosp, cx, consec	PAU	GB	141	29,1%	D	0 tot 16 jaar	temperatuur ≥ 38 °C	temperatuur < 38 °C
Thayyil 2005	12	prosp, cx, consec	PD	GB	72	11,1%	D	1 tot 36 maanden	temperatuur > 39 °C zonder lokaliserende tekenen	antibiotica 72 uur voor inclusie, immunodeficiënties, koorts > 7 dagen
Thompson 2009	13	prosp, cx, consec	PAU	GB	700	55,3%	C	3 maanden tot 16 jaar	vermoeden van acute infectie	ziekten die mogelijk herhaalde ernstige bacteriële infecties veroorzaken, infecties als gevolg van een penetrerend trauma
Trautner 2006	14	prosp, cx,	ED	US	103	19,4%	C	< 17 jaar	rectale temperatuur ≥ 41,1 °C	geen
Van den Bruel 2007	15	prosp, cx, consec	GP/APC/ED	BE	3981	0,78%	C	< 17 jaar	acute ziekte van maximaal 5 dagen	trauma, neurologische ziekte, intoxicatie, psychiatrische of gedragsproblemen zonder somatische oorzaak, exacerbatie van een chronische aandoening.
Bacteriëmie										
Crocker 1985	16	prosp, cx, consec	ED	US	201	10,5%	C	6 maanden tot 2 jaar	rectale temperatuur ≥ 39,4 °C	viraal exantheem, enantheem, kroep, braken, diarree, opgenomen met een diagnose van meningitis of sepsis
Haddon 1999	17	prosp, cx,	ED	AU	526	3,4%	C	3 tot 36 maanden	trommelvliestemperatuur ≥ 39 °C	varicella, kroep of herpesische gingivostomatitis
Jaffe 1991	18	prosp, cx	ED	CA	955	2,8%	C	3 tot 36 maanden	rectale temperatuur ≥ 39,0 °C	antibiotica/DTP-vaccinatie binnen 48 uur; onmiddellijk antibiotica of ziekenhuisopname nodig; specifieke virale infecties; bekende immunodeficiëntie of chronische aandoening
Osman 2002	19	prosp,consec	ED	GB	1547	2,5%	D	0 tot 14 jaar	alle kinderen met een acute infectieuze ziekte	niet weergegeven
Teele 1975	20	prosp, cx, consec	ED	US	600	3,2%	C	4 weken tot 2 jaar	rectale temperatuur ≥ 38,3 °C	eerdere medische evaluatie of verwijzing door andere arts of centrum
Waskerwitz 1981	21	prosp, cx, consec	ED	US	292	5,8%	B	< 24 maanden	rectale temperatuur ≥ 39,5 °C	niet vooraf gezond, gewicht onder 3e percentiel, bekende chronische aandoening
Dehydratatie als gevolg van gastro-enteritis										
Gorelick 1997	22	prosp, cx	ED	US	186	33,4%	C	1 maand tot 5 jaar	hoofdklacht is braken, diarree of weinig drinken	symptomen > 5 dagen; voorgeschiedenis van cardiale of renale ziekte of diabetes mellitus; ondervoeding of failure to thrive; behandeld binnen 12 uur in een ander centrum; hypo- of hypernatriëmie; tonsillectomie in 10 dagen; geen telefoon of beeper voor follow-up
Shavit 2006	23	prosp	ED	CA	83	15,7%	C	1 maand tot 5 jaar	diarree (met of zonder braken) ≤ 5 dagen, mogelijk dehydratatie	voorgeschiedenis van cardiovasculaire of renale aandoening; onmiddellijk ingrijpen noodzakelijk
Meningitis										
Joffe 1983	24	retro	ED	US	241	5,4%	D	6 maanden tot 6 jaar	eerste episode van koorts en stuipen	geen lumbaalpunctie, finale uitkomst niet beschikbaar; voorbeschiktheid voor meningitis
Offringa 1992	25	retro, consec	ED	NL	309	7,4%	C	3 maanden tot	eerste episode van koorts en stuipen	niet weergegeven
Oostenbrink 2001	26	retro	ED	NL	256	38,7%	C	1 maand tot 15 jaar	tekenen van mingeale prikkeling	ernstige neurologische aandoening of ventriculaire drainage, verwezen vanuit een ander ziekenhuis.
Pneumonie										
Mahabee-Gittens 2005	27	prosp, cx	ED	US	510	8,6%	A	2 tot 59 maanden	hoesten en minstens één van: moeilijke, snelle of luidruchtige ademhaling, thoracale of abdominale pijn, koorts	antibiotica, inhalatie van rook of corpus alienum, thoraxtrauma, astma, bronchiolitis, sikkelcelanemie, cystische fibrose, chronische cardiopulmonaire aandoening
Taylor 1995	28	prosp, cx, consec	ED	US	572	7,3%	D	< 2 jaar	temperatuur ≥ 38,0 °C	acute wheezing en/of stridor, chronische longziekte, thoraxfoto geïnterpreteerd als onbeslist door 2 radiologen, klinische diagnose pneumonie
Meningokokkeninfectie										
Nielsen 2001	29	prosp, cx, consec	PD	DK	208	18,8%	C	1 maand tot 16 jaar	hemorragieën in de huid ontdekt bij opname én rectale temperatuur > 38 °C in eerste 24 uur	tweede of latere inclusie in onderzoek
Wells 2001	30	prosp, cx, consec	ED	GB	218	11,0	C	≤ 15 jaar	niet-wegdrukbare huiduitslag	niet weergegeven
* Consec = consecutief. Cx = cross-sectioneel. Prosp = prospectief. Retro = retrospectief. † APC = polikliniek kindergeneeskunde (Ambulatory Paediatric Care). ED = spoedeisende hulp (Emergency Department). GP = huisartsenzorg (General Practice). PAU = wachtpost voor kinderen (Paediatric Assessment Unit). PD = afdeling kindergeneeskunde (Paediatric Department). ‡ AU = Australië. BE = België. CA = Canada. CH = Zwitserland. DK = Denemarken. ES = Spanje. GB = Groot-Brittannië. IT = Italië. NL = Nederland. US = Verenigde Staten. § A = hoge kwaliteit, D = lage kwaliteit.										

Tabel 2 Potentiële alarmsignalen (LR+ > 5) of uitsluiters (LR– < 0,2): algemene indruk en gedrag										
Test	Onderzoek	Ref	Prevalentie	LR+	(95%-BI)	LR–	(95%-BI)	Kans op ernstige infectie		
Globale evaluatie – Ongerustheid ouders – Niet-pluisgevoel arts – Indruk arts	Van den Bruel 2007	15	< 5%	14,4	(9,3-22,1)	0,55	(0,39-0,78)	●	+	●
	Van den Bruel 2007	15	< 5%	23,5	(16,8-32,7)	0,38	(0,24-0,60)	●	+	●
	Van den Bruel 2007	15	< 5%	8,3	(6,25-11,1)	0,37	(0,23-0,62)	●	+	●
	Haddon 1999	17	5-20%	1,05	(0,15-7,48)	1,00	(0,90-1,11)	●	+	●
	Waskerwitz 1981	21	5-20%	2,75	(1,56-4,86)	0,64	(0,41-1,00)	●	+	●
	Wells 2001	30 ^a	5-20%	4,27	(2,98-6,11)	0,26	(0,12-0,56)	●	+	●
	Shavit 2006	23 ^b	5-20%	4,14	(2,33-7,35)	0,28	(0,10-0,77)	●	+	●
	Grupo de Trabajo 2001	7	5-20%	2,2	(1,78-2,78)	0,65	(0,55-0,77)	●	+	●
	Bleeker 2007	4	> 20%	1,4	(1,15-1,71)	0,67	(0,50-0,88)	●	+	●
– Kind lijkt ziek	Van den Bruel 2007	15	< 5%	10,5	(4,62-13,2)	0,67	(0,51-0,89)	●	+	●
	Bleeker 2007	4	> 20%	0,74	(0,56-0,96)	1,30	(1,07-1,6)	●	+	●
	Oostenbrink 2001	26 ^a	> 20%	0,49	(0,25-0,96)	1,16	(1,03-1,31)	●	+	●
	Van den Bruel 2007	15	< 5%	6,6	(4,17-10,5)	0,65	(0,49-0,86)	●	+	●
	Offringa 1992	25 ^c	5-20%	1,99	(1,29-3,08)	0,65	(0,42-1,00)	●	+	●
	Oostenbrink 2001	26 ^c	> 20%	2,43	(1,82-3,26)	0,37	(0,25-0,56)	●	+	●
	Van den Bruel 2007	15	< 5%	5,9	(1,97-17,7)	0,92	(0,81-1,03)	●	+	●
	Van den Bruel 2007	15	< 5%	5,5	(2,66-11,5)	0,83	(0,69-0,99)	●	+	●
a = Meningokokkeninfectie. b = Gastro-enteritis met dehydratie. c = Meningitis.										



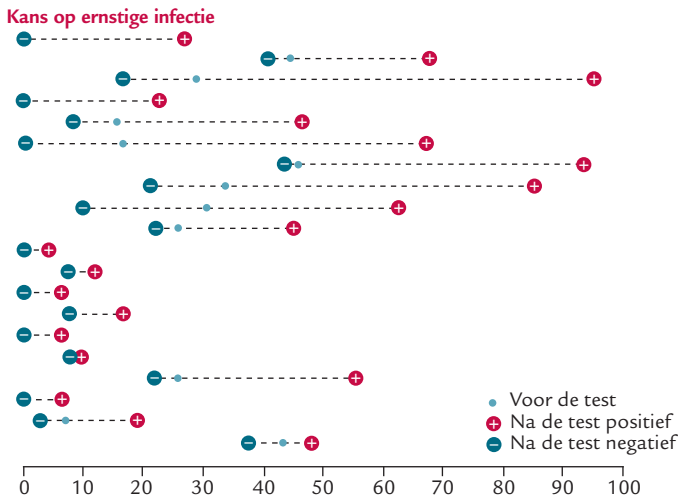
Tabel 3 Potentiële alarmsignalen (LR+ > 5) of uitsluiters (LR- < 0,2): cardiovasculaire en respiratoire kenmerken

Test	Onderzoek	Ref	Prevalentie	LR+	(95%-BI)	LR-	(95%-BI)
Cyanose	Van den Bruel 2007	15	< 5%	52,2	(10,5-258)	0,93	(0,85-1,03)
	Thompson 2009	13	> 20%	2,66	(1,73-4,1)	0,87	(0,82-0,93)
	Oostenbrink 2001	26 ^c	> 20%	50,2	(2,97-846)	0,88	(0,81-0,95)
Verminderde perifere circulatie	Van den Bruel 2007	15 ^a	< 5%	38,8	(11,2-134)	0,90	(0,80-1,02)
	Shavit 2006	23 ^b	5-20%	4,71	(2,07-10,7)	0,52	(0,29-0,94)
	Shavit 2006	23 ^{bt}	5-20%	10,5	(5,0-22,1)	0,04	(0,03-0,60)
	Thompson 2009	13	> 20%	17,7	(2,36-132)	0,92	(0,88-0,96)
	Gorelick 1997	22 ^{ba}	> 20%	11,7	(4,78-28,7)	0,55	(0,43-0,69)
	Oostenbrink 2001	26 ^c	> 20%	3,71	(2,32-5,93)	0,56	(0,44-0,73)
	Bleeker 2007	4	> 20%	2,39	(1,5-3,82)	0,83	(0,73-0,94)
Crepitaties	Van den Bruel 2007	15	< 5%	6,0	(3,52-10,1)	0,72	(0,56-0,91)
	Mahabee-Gittens 2005	27 ^d	5-20%	1,51	(0,81-2,83)	0,92	(0,79-1,07)
Verminderd ademhalingsgeruis	Van den Bruel 2007	15	< 5%	9,3	(4,42-19,7)	0,82	(0,68-0,98)
	Mahabee-Gittens 2005	27 ^d	5-20%	2,21	(0,89-5,5)	0,93	(0,84-1,04)
Dyspneu	Van den Bruel 2007	15	< 5%	9,3	(5,83-14,8)	0,64	(0,48-0,85)
	Mahabee-Gittens 2005	27 ^d	5-20%	1,11	(0,70-1,74)	0,96	(0,78-1,18)
	Bleeker 2007	4	> 20%	3,6	(2,06-6,28)	0,81	(0,72-0,91)
Snelle ademhaling	Van den Bruel 2007	15	< 5%	9,78	(5,71-16,7)	0,70	(0,55-0,89)
	Taylor 1995	28 ^d	5-20%	3,08	(2,41-3,94)	0,37	(0,23-0,60)
	Thompson 2009	13	> 20%	1,26	(1,07-1,49)	0,80	(0,68-0,94)

a = Meningokokkeninfectie. b = Gastro-enteritis met dehydratie. c = Meningitis. d = Pneumonie.

* Capillaire refill >2 seconden.

† Digitaal gemeten capillaire refill.



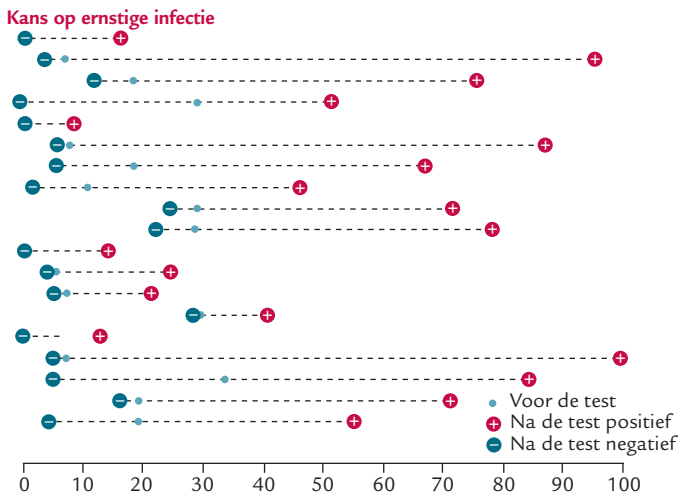
Tabel 4 Potentiële alarmsignalen ($LR^+ > 5$) of uitsluiters ($LR^- < 0,2$): overige kenmerken

Test	Onderzoek	Ref	Prevalentie	LR+	(95%-BI)	LR-	(95%-BI)
Meningeale prikkeling	Van den Bruel 2007	15	< 5%	25,7	(3,09-213)	0,97	(0,91-1,03)
	Offringa 1992	25 ^c	5-20%	275	(16,7-4526)	0,52	(0,35-0,76)
	Nielsen 2001	29 ^a	5-20%	13,9	(5,41-35,6)	0,61	(0,47-0,79)
	Oostenbrink 2001	26 ^c	> 20%	2,57	(2,16-3,06)	0,01	(0,00-0,15)
Petechiën	Van den Bruel 2007	15	< 5%	12,5	(1,65-94,9)	0,97	(0,91-1,03)
	Offringa 1992	25 ^c	5-20%	83,7	(4,5-1475)	0,86	(0,73-1,01)
	Nielsen 2001	29 ^{a*}	5-20%	9,0	(5,26-15,3)	0,28	(0,16-0,48)
	Wells 2001	30 ^{a*}	5-20%	7,0	(4,6-10,7)	0,19	(0,08-0,46)
	Oostenbrink 2001	26 ^c	> 20%	6,18	(2,68-14,3)	0,81	(0,73-0,91)
	Thayil 2005	12	> 20%	8,9	(2,63-30,4)	0,75	(0,63-0,91)
Stuipen	Van den Bruel 2007	15	< 5%	20,7	(4,83-88,6)	0,94	(0,86-1,03)
	Joffe 1983	24 ^{††}	5-20%	5,9	(1,79-19)	0,80	(0,59-1,08)
	Offringa 1992	25 ^{††}	5-20%	3,5	(1,69-7,17)	0,76	(0,58-1,00)
	Oostenbrink 2001	26 ^c	> 20%	1,68	(0,66-4,27)	0,96	(0,90-1,04)
	Van den Bruel 2007	15	< 5%	19,8	(6,17-63,5)	0,91	(0,81-1,02)
Verminderd bewustzijn	Offringa 1992	25 ^c	5-20%	155	(9,03-2677)	0,73	(0,57-0,93)
	Gorelick 1997	22 ^b	> 20%	10,7	(3,87-29,8)	0,67	(0,56-0,81)
Hypotensie	Wells 2001	30 ^a	> 20%	9,4	(1,99-44,7)	0,74	(0,56-0,99)
Elke abnormale bevinding [†]	McCarthy 1987	9	5-20%	4,42	(2,87-6,80)	0,18	(0,71-0,44)

a = Meningokokkeninfectie. b = Gastro-enteritis met dehydratie. c = Meningitis. d = Pneumonie.

* Diameter >2 mm.

† Tijdens anamnese of lichamelijk onderzoek.



Tabel 5 Potentiële alarmsignalen ($LR+ > 5$) of uitsluiters ($LR- < 0,2$): beslisregels

Test	Onderzoek	Ref	Prevalentie	LR+	(95%-BI)	LR-	(95%-BI)
Alle ernstige infecties							
- Yale Observation Scale	McCarthy 1982	10*	5-20%	6,7	(4,0-11,1)	0,16	(0,13-0,53)
	Hsiao 2006	8*	5-20%	1,1	(0,62-1,98)	0,97	(0,82-1,15)
	Thayyil 2005	12†	5-20%	2,7	(1,72-4,13)	0,19	(0,03-1,17)
	Baker 1990	2*	< 5%	2,3	(1,32-3,9)	0,68	(0,50-0,93)
	Andreola 2007	1†	< 5%	1,8	(1,38-2,35)	0,68	(0,55-0,85)
	Galetto-Lacour 2001	5*	< 5%	1,6	(0,66-3,78)	0,91	(0,74-1,12)
	Galetto-Lacour 2003	6*	< 5%	1,3	(0,58-2,92)	0,93	(0,74-1,18)
- Yale Observation Scale of elke abnormale bevinding [§]	McCarthy 1987	9	5-20%	2,33	(1,79-3,04)	0,17	(0,06-0,51)
- Beslisregel**	Van den Bruel 2007	15	< 5%	8,4	(6,67-8,19)	0,04	(0,0-0,26)
Pneumonie							
- Dyspneu of ongerustheid ouders	Van den Bruel 2007	15	< 5%	11,3	(9,59-13,3)	0,07	(0,01-0,46)
- Dyspneu en niet-pluisgevoel arts	Van den Bruel 2007	15	< 5%	13,8	(11,6-16,3)	0,07	(0,01-0,45)
Meningitis							
- Elke abnormale bevinding† of zocht hulp binnen 48 uur	Joffe 1983	24	5-20%	3,32	(2,65-4,16)	0,05	(0,003-0,77)
- Petechiën of nekstijfheid of coma	Offringa 1992	25	5-20%	395†	(24,4-6377)	0,31	(0,17-0,57)
Dehydratie door gastro-enteritis							
- Beslisregel††	Gorelick 1997	22	5-20%	6,1	(3,8-9,8)	0,24	(0,15-0,39)

* Afkappunt > 10.

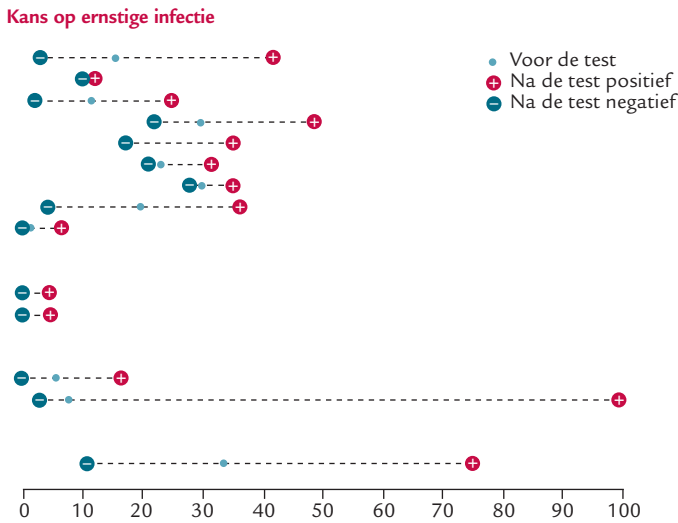
† Afkappunt > 8.

‡ Afkappunt > 9.

§ Tijdens anamnese of lichamelijk onderzoek.

** Minstens één van de volgende kenmerken: 1) niet-pluisgevoel arts; 2) dyspneu; 3) temperatuur > 39,5 °C; 4) diarree bij leeftijd 15-29 maanden.

†† Minstens twee van de volgende kenmerken: 1) afwezigheid tranen; 2) droge slijmvliezen; 3) ziek uiterlijk. 4) verminderde perifere circulatie.



Tabel 6 Tests die minder nuttig zijn voor aantonen ($LR+ > 5$) of uitsluiten ($LR- < 0,2$) van een ernstige infectie

	Onderzoek	Ref	Prevalentie	LR+	LR-
Globale evaluatie					
Geen duidelijke oorzaak van de koorts	Hsiao 2006	8	5-20%	3,04	0,87
Beslisregel*	Bleeker 2007	4	> 20%	2,7	0,38
NICE-verkeerslichtsysteem†	Thompson 2009	13	> 20%	1,20	0,50
Manchester-triagesysteem	Thompson 2009	13	> 20%	1,35	0,43
Beslisregel‡	Thompson 2009	13	> 20%	1,31	0,52
Gedrag					
- Kind lacht niet meer	Van den Bruel 2007	15	< 5%	4,24	0,64
- Kind is prikkelbaar	Nademi 2001, Van den Bruel 2007	11,15	< 5% en > 20%	1,33-2,34	0,57-0,86
- Kind is slaperig	Van den Bruel 2007	15	< 5%	2,25	0,81
- Kind is reactief§	Berger 1996	3	> 20%	1,33-1,97	0,56-0,79
Respiratoire tekenen					
- Veranderd ademhalingspatroon	Van den Bruel 2007	15	< 5%	4,43	0,67
- Hoesten	Van den Bruel 2007	15	< 5%	1,30	0,73
- Teken van bovensteluchtweginfectie	Trautner 2006, Van den Bruel 2007	14,15	< 5% en 5-20%	0,46-0,99	1,01-2,21
Gastro-intestinale tekenen					
- Diarree	Berger 1996, Trautner 2006, Van den Bruel 2007	3,14,15	< 5%, 5-20% en > 20%	0,99-2,91	0,69-1,00
- Braken	Bleeker 2007, Nademi 2001, Trautner 2006, Van den Bruel 2007	4,11,14,15	< 5%, 5-20% en > 20%	0,83-1,60	0,69-1,10
- Teken van dehydratie**	Van den Bruel 2007, Bleeker 2007	4,15	< 5% en > 20%	1,07-2,49	0,98
- Verminderde eetlust	Nademi 2001, Van den Bruel 2007	11,15	< 5% en > 20%	1,37-1,54	0,51-0,83
Andere tekenen					
- Leeftijd	Berger 1996, Hsiao 2006, Trautner 2006	3,8,14	5-20% en > 20%	0,98-2,49	0,77-1,01
- Onderliggende aandoening	Trautner 2006	14	5-20%	2,42	0,76
- Duur van de koorts/ziekte	Andreola 2007, Berger 1996, Bleeker 2007, Trautner 2006, Van den Bruel 2007	1,3,4,14,15	< 5%, 5-20% en > 20%	0,76-2,18	0,74-1,53
- Abnormale huidskleur	Berger 1996, Bleeker 2007, Van den Bruel 2007	3,4,15	< 5% en > 20%	1,59-1,95	0,61-0,97
- Buikpijn	Van den Bruel 2007	15	< 5%	0,41	1,15
- Hoofdpijn	Van den Bruel 2007	15	< 5%	0,23	1,20
- Tachycardie††	Thompson 2009	13	> 20%	1,49-2,05	0,65-0,85

* Meer dan één kenmerk: 1) duur van de koorts (dagen); 2) braken; 3) ziek uiterlijk; 4) thoraxwandretracties met of zonder tachypneu; 5) verminderde perifere circulatie.

† Meer dan één kenmerk rood of oranje.

± Meer dan één van de volgende kenmerken: 1) temperatuur $\geq 39^{\circ}\text{C}$; 2) zuurstofsaturatie $\leq 94\%$; 3) tachycardie; 4) tachypneu.

§ Ledematen bewegen, naar voorwerpen reiken, rondkijken, enkel of in combinatie.

** Andere dan huidinelasticiteit

†† APLS leeftijds specifieke afkappunten voor hartritme > 90e percentiel.

Tabel 7 Tests die minder nuttig zijn voor het aantonen (LR+ > 5) of uitsluiten (LR- < 0,2) van bepaalde infecties					
	Onderzoek	Ref	Prevalentie	LR+	LR-
Bacteriëmie					
- Kind is prikkelbaar	Crocker 1985	16	5-20%	1,48	0,61
- Kind is lethargisch	Crocker 1985	16	5-20%	0,64	1,10
- Functionele status*	Waskerwitz 1981	21	5-20%	1,21-2,57	0,26-0,55
- Leeftijd (verschillende afkappunten)	Teele 1975	20	< 5%	0,33-1,83	0,66-1,13
- Verwijzing	Haddon 1999	17	< 5%	1,74	0,79
Meningitis					
- Kind is prikkelbaar	Oostenbrink 2001	26	> 20%	0,76	1,05
- Braken	Offringa 1992	25	5-20%	2,53	0,64
- Duur van de koorts/ziekte	Offringa 1992	25	5-20%	1,43	0,81
- Zocht hulp in voorgaande 48 uur	Joffe 1983, Offringa 1992	24,25	5-20%	2,28-2,92	0,64-0,73
- Parese of paralyse	Offringa 1992	25	5-20%	3,48	0,76
Meningokokkeninfectie					
- Hoesten	Nielsen 2001	29	5-20%	0,41	1,35
- Braken	Nielsen 2001	29	5-20%	1,08	0,94
Pneumonie					
- Kreunen	Mahabee-Gittens 2005	27	5-20%	0,56	1,02
- Wheezing	Mahabee-Gittens 2005	27	5-20%	1,25	0,95
- Duur	Mahabee-Gittens 2005	27	5-20%	1,03	0,93
Dehydratie door gastro-enteritis					
- Abnormale ademhaling	Gorelick 1997	22	> 20%	3,10	0,66
- Tachycardie	Gorelick 1997	22	> 20%	2,18	0,68
- Abnormale pols	Gorelick 1997	22	> 20%	3,10	0,66
- Diepliggende ogen	Gorelick 1997	22	> 20%	3,71	0,47
- Droge slijmvliezen	Gorelick 1997	22	> 20%	3,62	0,26
- Verminderde urineproductie	Gorelick 1997	22	> 20%	1,82	0,27
* Met of zonder klinische indruk van bacteriëmie					

Literatuur

1

Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. 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* 2007;26:672-7.

2

3

Baker MD, Avner JR, Bell LM. Failure of infant observation scales in detecting serious illness in febrile, 4- to 8-week-old infants. *Pediatrics* 1990;85:1040-3.

4

5

Berger RM, Berger MY, Van Steensel-Moll HA, Dzoljic-Danilovic G, Derksen-Lubsen G. A predictive model to estimate the risk of serious bacterial infections in febrile infants. *Eur J Pediatr* 1996;155:468-73.

6

7

Bleeker SE, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Donders AR, Moons KG, Moll HA. Validating and updating a prediction rule for serious bacterial infection in patients with fever without source. *Acta Paediatr* 2007;96:100-4.

8

9

Galetto-Lacour A, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, 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* 2001;160:95-100.

10

11

Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervaix A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003;112:1054-60.

12

13

Grupo de Trabajo sobre el Niño Febril de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. [The young febrile child: Results of a multi-center survey]. *An Esp Pediatr* 2001;55:5-10.

14

15

Hsiao AL, Chen L, Baker MD. Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57- to 180-day-old infants. *Pediatrics* 2006;117:1695-701.

16

17

McCarthy PL, Lembo RM, Fink HD, Baron MA, Cicchetti DV. Observation, history, and physical examination in diagnosis of serious illnesses in febrile children less than or equal to 24 months. *J Pediatr* 1987;110:26-30.

18

19

McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982;70:802-9.

20

21

Nademi Z, Clark J, Richards CG, Walshaw D, Cant AJ. The causes of fever in children attending hospital in the north of England. *J Infect* 2001;43:221-5.

22

23

Thayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J, Verber IG. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* 2005;94:155-8.

24

25

Thompson MJ, Coad N, Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Mant D. How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care? *Arch Dis Child* 2009;94:888-93.

26

27

Trautner BW, Caviness AC, Gerlacher GR, Demmler G, Macias CG. Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106 degrees F or higher). *Pediatrics* 2006;118:34-40.

28

29

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* 2007;57:538-46.

30

31

Crocker PJ, Quick G, McCombs W. Occult bacteremia in the emergency department: diagnostic criteria for the young febrile child. *Ann Emerg Med* 1985;14:1172-7.

32

33

Haddon RA, Barnett PL, Grimwood K, Hogg GG. Bacteraemia in febrile children presenting to a paediatric emergency department. *Med J Aust* 1999;170:475-8.

34

35

Jaffe DM, Fleisher GR. Temperature and total white blood cell count as indicators of bacteremia. *Pediatrics* 1991;87:670-4.

36

37

Osman O, Brown D, Beattie T, Midgley P. Management of febrile children in a paediatric emergency department. *Health Bull (Edinb)* 2002;60:33-9.

38

39

Teele DW, Pelton SI, Grant MJ, Herskowitz J, Rosen DJ, Allen CE, et al. Bacteremia in febrile children under 2 years of age: Results of cultures of blood of 600 consecutive febrile children seen in a 'walk-in' clinic. *J Pediatr* 1975;87:227-30.

40

41

Waskerwitz S, Berkelhamer JE. Outpatient bacteremia: clinical findings in children under two years with initial temperatures of 39.5 degrees C or higher. *J Pediatr* 1981;99:231-3.

42

43

Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics* 1997;99:E6.

44

45

Shavit I, Brant R, Nijssen-Jordan C, Galbraith R, Johnson DW. A novel imaging technique to measure capillary-refill time: Improving diagnostic accuracy for dehydration in young children with gastroenteritis. *Pediatrics* 2006;118:2402-8.

46

47

Joffe A, McCormick M, DeAngelis C. Which children with febrile seizures need lumbar puncture? A decision analysis approach. *Am J Dis Child* 1983;137:1153-6.

48

49

Offringa M, Beishuizen A, Derksen-Lubsen G, Lubsen J. Seizures and fever: Can we rule out meningitis on clinical grounds alone? *Clin Pediatr (Phila)* 1992;31:514-22.

50

51

Oostenbrink R, Moons KG, Donders AR, Grobbee DE, Moll HA. Prediction of bacterial meningitis in children with meningeal signs: Reduction of lumbar punctures. *Acta Paediatr* 2001;90:611-7.

52

53

Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, Donnelly LF, Bracey SE, Duma EM, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:427-35.

54

55

Taylor JA, Del Beccaro M, Done S, Winters W. Establishing clinically relevant standards for tachypnea in febrile children younger than 2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:283-7.

56

57

Nielsen HE, Andersen EA, Andersen J, Bottiger B, Christiansen KM, Daugbjerg P, et al. Diagnostic assessment of haemorrhagic rash and fever. *Arch Dis Child* 2001;85:160-5.

58

59

Wells LC, Smith JC, Weston VC, Collier J, Rutter N. The child with a non-blanching rash: how likely is meningococcal disease? *Arch Dis Child*. 2001 Sep;85(3):218-22.

60