

Vermindering van diagnostiek en overbehandeling bij RS-virus-bronchiolitis na geprotocolleerde behandeling

E.A. Croonen, G. Weijers, P.M.V. van Wieringen, R.A. Holl, J.C.M. Hendriks, G.P.J.M. Gerrits, B.A. Semmekrot

Wegens het overlijden van dr. P.M.V. van Wieringen en zijn stimulerende rol bij dit onderzoek, wordt dit artikel speciaal aan hem opgedragen.

Samenvatting

Doel: Evalueren of invoering van een protocol 'Diagnostiek en behandeling van RS-virus-bronchiolitis' leidt tot minder thoraxfoto's, minder C-reatieve proteïne (CRP-) en leukocytenbepalingen en minder antibioticavoorschriften bij opgenomen kinderen met respiratoir syncytiaal (RS-)bronchiolitis.

Opzet: Retrospectieve 'vóór-ná'-cohortstudie.

Plaats: Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen.

Patiënten: Opgenomen kinderen met bewezen RS-virusinfectie.

Methoden: Het protocol, met duidelijke restricties voor wat betreft het maken van een thoraxfoto en het bepalen van CRP en leukocyten, werd in februari 2003 ingevoerd. Data van kinderen met RS-virusinfectie opgenomen in de periode 1997 t/m 1999 (cohort A) werden vergeleken met die van kinderen opgenomen van 2003 t/m april 2006 (cohort B).

Resultaten: Cohort A omvatte 155 kinderen en cohort B 170. Na invoering van het protocol nam het aantal CRP- en leukocytenbepalingen af met respectievelijk 49,0% en 48,2% (beide $p < 0,001$) en het aantal thoraxfoto's met 30,3% ($p = 0,020$). Antibioticatoediening nam af met 55% ($p < 0,001$). De kans op het krijgen van antibiotica nam significant toe zodra een thoraxfoto werd gemaakt (OR=5,2), een CRP-bepaling werd gedaan (OR=5,4) of een leukocytenbepaling werd verricht (OR=4,2). De mediane opnameduur nam na invoering van het protocol significant af van 8,0 naar 6,0 dagen ($p < 0,001$; range 1-13 dagen en 2-23 dagen, respectievelijk). Het verrichten van CRP- en leukocytenbepalingen, het maken van een thoraxfoto of antibioticatoediening hadden geen significante invloed op de opnameduur.

Conclusie: Invoering van het protocol leidde tot significante afname van het aantal thoraxfoto's, CRP- en leukocytenbepalingen en antibioticavoorschriften. Onze gegevens ondersteunen een restrictief beleid met betrekking tot het verrichten van thoraxfoto's, CRP- en leukocytenbepalingen bij in het ziekenhuis opgenomen kinderen met RS-virus-bronchiolitis.

Inleiding

Het respiratoir syncytiaal (RS-)virus is bij jonge kinderen het belangrijkste respiratoire pathogeen en het veroorzaakt in ongeveer 75% van de gevallen een bronchiolitis.¹⁻³ Ongeveer 80% van alle kinderen raakt tijdens het eerste levensjaar geïnfecteerd met het RS-virus.¹⁻⁴ Naar schatting moeten 30 van de 1000 kinderen jonger dan een jaar met RS-infectie worden opgenomen.¹ Op de leeftijd van 2-3 jaar heeft bijna 100% van de kinderen antilichamen tegen het RS-virus ontwikkeld.¹⁻⁶

RS-virusinfecties zijn seizoensgebonden en treden vooral op van eind oktober tot april. Besmetting geschiedt door direct contact via handen, voorwerpen en door druppelcontact.⁶

De infectie begint meestal met rhinorroe, faryngitis, matige koorts, vaak vergezeld met hoesten en niezen.³⁻⁶ Indien het virus door aspiratie de onderste luchtwegen bereikt, ontstaan klachten van droge hoest, tachypneu, subcostale en intercostale intrekkingen, eindinspiratoir crepiteren, piepen (vooral expiratoir), tachycardie, apneu en/of cyanose.^{1-3,6}

Differentiaaldiagnostisch moet worden gedacht aan een infectie met rinovirus, influenzavirus, para-influenzavirus type 1-3, coronavirus of adenovirus, die een soortgelijk beeld kan geven.^{7,8} Sinds de ontdekking in 2001 door Nederlandse onderzoekers moet hierbij ook het humane metapneumovirus (hMPV) genoemd worden.⁹ Van het hMPV is inmiddels duidelijk dat het een belangrijke rol speelt bij bovenste en onderste luchtweginfecties op de kinderleeftijd met sterk op RS-virus gelijkende epidemiologische en klinische kenmerken.^{9,10}

Het klinische beeld van een RS-virusinfectie varieert van mild tot ernstig. Bij een ernstige infec-

tie heeft het kind koorts en maakt het een zodanig zieke indruk, dat gedacht wordt aan een bacteriële (super)infectie. Dit nodigt uit tot het verrichten van aanvullende onderzoeken zoals C-reactieve proteïne (CRP), leukocyten met differentiatie en thoraxfoto. Het probleem dat zich voordoet is dat afwijkingen die dan worden gevonden, niet specifiek zijn voor bacteriële superinfectie, maar ook bij 'gewone' RS-bronchiolitis kunnen passen. Het verrichten van deze onderzoeken leidt zo gemakkelijk tot onterechte antibiotische behandeling indien de afwijkingen worden geïnterpreteerd als passend bij bacteriële pneumonie.¹¹

Literatuurgegevens laten zien dat de kans op een bacteriële superinfectie erg klein is, namelijk ongeveer 2%.^{7,13} Persistierend hoge koorts is de belangrijkste aanwijzing voor de aanwezigheid van een bacteriële superinfectie.¹³⁻¹⁵ Het op onze afdeling in 2003 ingevoerde protocol 'Diagnostiek en behandeling van RS-virus-bronchiolitis' gaat uit van terughoudendheid in het verrichten van aanvullend onderzoek (CRP, leukocyten, thoraxfoto) en het geven van antibiotica, omdat het immers om een virale aandoening gaat. In dit onderzoek willen wij aantonen dat het volgen van een protocol leidt tot minder diagnostische bepalingen, afname van antibiotische behandeling en (mogelijk) afname van de opnameduur.

Methoden

Bronchiolitisprotocol

Het protocol 'Diagnostiek en behandeling van RS-virus-bronchiolitis' is gebaseerd op het hoofdstuk Bronchiolitis uit het *Werkboek kindlongziekten*.³ Het protocol is desgewenst bij de auteurs op te vragen (via e-mail). Doel van het protocol is het waarborgen van een optimale behandeling met minimale inzet van (diagnostische en therapeutische) middelen.

Bij verdenking op een RS-virusinfectie wordt een RS-sneltest afgenomen. Dit is een immunochromatografische test voor opsporing van het RS-virus in het nasofaryngeale secreet. Een kind dat met verdenking op een RS-virusinfectie wordt opgenomen, krijgt direct een RS-sneltest (binnen kantooruren). Bij opname buiten kantooruren wordt uitsluitend onmiddellijk een RS-sneltest verricht indien dit consequenties heeft voor isolatie of plaatsing voor opname. In overige gevallen wordt deze meteen de volgende dag verricht. De uitslag is doorgaans bin-

nen twee uur bekend. Indien de eerste test negatief is wordt er een tweede afgenomen.

Studiepopulatie

Er werd gekozen voor een retrospectieve studieopzet waarbij twee cohorten werden gedefinieerd: een vóór en een na invoering van het protocol. Hoewel het protocol in 2003 werd ingevoerd, werd als cohort vóór invoering ervan gebruikgemaakt van gegevens van kinderen met een RS-virusinfectie uit de jaren 1997 t/m 1999 (cohort A). Dit werd gedaan omdat er vanaf 2000 al vaak discussies hadden plaatsgevonden tijdens overdrachten en visites over het nieuw in te voeren protocol en men dus hiervan fragmentarisch al kennis had kunnen nemen. De tweede cohort werd samengesteld uit kinderen met RS-virusinfectie na invoering van het protocol in 2003 t/m april 2006 (cohort B).

De kinderen met acute bronchiolitis veroorzaakt door het RS-virus werden verzameld door raadpleging van de diagnosecodes 466.1 en 480.1 van de Stichting Medische Registratie (SMR), waarbij code 466.1 codeert voor acute bronchiolitis en code 480.1 voor pneumonie door RS-virus. Tevens werd de schriftelijke notatie van kinderen met acute bronchiolitis, al dan niet door RS-virus, geraadpleegd (eigen administratie). Binnen de cohorten werden patiënten onderverdeeld in drie leeftijdsgroepen: <3 maanden, 3-12 maanden en >12 maanden. Uit onderzoek blijkt namelijk dat kinderen jonger dan twee maanden het grootste risico op aan het RS-virus geassocieerde apneu hebben.¹⁴ Zekerheidshalve namen wij drie maanden als leeftijdsgrens. De grens van 12 maanden komt voort uit het feit dat 80% van de kinderen al tijdens het eerste levensjaar een RS-infectie heeft doorgemaakt en deze zich na die tijd dus minder frequent zal voordoen. Het onderzoek kan dan tevens informatie geven over de vraag of leeftijd van invloed is op het beloop en behandeling van kinderen met een RS-virusinfectie.

Exclusiecriteria waren:

- geen RS-virus aangetoond tijdens opname, maar kind wel als zodanig behandeld;
- kind overgeplaatst van/naar een ander ziekenhuis;
- complicatie door andere infectie (niet pulmonaal) of opname om andere reden.

Overplaatsing naar een ander ziekenhuis vond plaats wegens respiratoire insufficiëntie of plaatsgebrek in het eigen ziekenhuis. Als gevolg

hiervan kon de behandeling van deze kinderen niet nauwkeurig worden geëvalueerd.

Geregistreeerde data

Uit medische dossiers en verpleegkundige rapportages van geïncludeerde kinderen werden de volgende variabelen genoteerd: geboortedatum, opnamedatum, geslacht, opnameduur; geboorte bij amenorroeduur <34 weken; aanwezigheid van chronische longziekte (CLD) of congenitale hartziekte; klinisch beeld: tachypneu, cyanose, crepitaties, dyspneu, intrekkingen; bloedbeeld: leukocyten, CRP, bloedgasanalyse; RS-sneltest, nasofarynxkweek; thoraxfoto (ja/nee), antibiotica.

Deze parameters werden gekozen omdat jonge leeftijd, verhoogde CRP-waarden, leukocytose en op een thoraxfoto waargenomen afwijkingen volgens onze ervaring in het verleden, al dan niet terecht, eerder aanleiding gaven tot het voorschrijven van antibiotica.

Statistische analyse

De verschillen tussen de cohorten werden getoetst op significantie met behulp van de toets van Mann-Whitney in geval van metrische variabelen en verder de chi-kwadraattoets in geval van categorische variabelen in het algemeen

en de Fisher-exacttoets bij 2×2 -tabellen in het bijzonder.

Multivariabele logistische regressieanalyse is gebruikt om verschillen in de kans op, respectievelijk het verrichten van aanvullend onderzoek en het geven van antibiotica tussen de cohorten te corrigeren voor de leeftijd. De afhankelijke variabele was achtereenvolgens CRP (ja/nee), leukocyten (ja/nee), thoraxfoto (ja/nee) en antibiotica (ja/nee). De onafhankelijke categorische variabelen in elk model waren cohort (A, B), leeftijd (<3, 3-12, >12 maanden) en de interactieterm tussen beide. Omdat de interactieterm nergens het niveau van statistische significantie bereikte, is deze term uit het uiteindelijke model weggelaten. De geadjusteerde oddsratio's met 95% betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) zijn gepresenteerd.

Een tweevoudige variantieanalyse werd gebruikt om verschillen in de opnameduur tussen de cohorten te corrigeren voor de leeftijd. Om de varianties te stabiliseren is vooraf aan de analyse de logaritme van de opnameduur berekend. De afhankelijke variabele in de variantieanalyse was de log-getransformeerde waarde van de opnameduur en de onafhankelijke categorische variabelen waren dezelfde als bij bovenstaande analyse. Ook hier is om dezelfde reden de interactieterm weggelaten. Door het gemiddelde van de log-getransformeerde waarden terug te transformeren, wordt het geometrische gemiddelde van de ongetransformeerde opnameduur verkregen. De geschatte geometrische gemiddelden met 95%-BI zijn gepresenteerd als schatting voor de medianen en de daarbij behorende relatieve verschillen. Een p-waarde van <0,05 werd beschouwd als statistisch significant.

Tabel 1: Demografische en klinische gegevens van de kinderen per cohort

| | 1 jan. 1997- 31 dec. 1999 (n=155) | 1 jan. 2003- 30 april 2006 (n=170) | p* |
|------------------------|---|--|--------|
| Jongens | 78 (56%) | 103 (61%) | 0,432 |
| Leeftijd (maanden) | | | |
| <3 | 64 (41%) | 65 (38%) | |
| 3-12 | 67 (43%) | 75 (44%) | |
| >12 | 24 (15%) | 30 (18%) | 0,805 |
| BPD | 2 | 2 | |
| CHD | 0 | 1 | |
| Zwangerschap <34 weken | 3 | 12 | |
| Ziekte duur (dagen) | 3 (1-10) | 4 (0-18) | 0,490 |
| Diagnostiek | | | |
| leukocyten bepaald | 146 (94%) | 83 (49%) | <0,001 |
| CRP bepaald | 152 (98%) | 85 (50%) | <0,001 |
| X-thorax verricht | 64 (41%) | 49 (29%) | <0,001 |
| Behandeling | | | |
| antibiotica | 75 (48%) | 37 (22%) | 0,020 |
| opnameduur (dagen) | 8,0 (1-13) | 6,0 (2-23) | <0,001 |

* p-waarde voor verschil tussen de protocollen volgens de Fisher-exacttoets in het geval van 2×2 -tabellen, de chi-kwadraattoets in het geval van 2×2 -tabellen en de Wilcoxon-toets in het geval van dagen.

BPD: bronchopulmonale dysplasie; CHD: congenitale hartziekte.

Resultaten

Studiepopulatie

Tijdens de periode 1997-2006 werden in totaal 419 kinderen in de studie opgenomen. Hiervan werden 94 kinderen geëxcludeerd: 55 wegens 'RS-virus niet aangetoond tijdens opname, maar wel als zodanig behandeld', 11 wegens 'overplaatsing wegens respiratoire insufficiëntie', 11 wegens 'overplaatsing van/naar ander ziekenhuis wegens plaatsgebrek' en 17 wegens 'complicatie door andere infectie of opname om andere reden'.

In totaal werden 325 kinderen met acute bronchiolitis door een RS-virusinfectie geïncludeerd: 155 in cohort A en 170 in cohort B.

Demografische gegevens

In tabel 1 staan de demografische gegevens, de diagnostiek en de behandeling van de twee cohorten weergegeven. Er was geen significant verschil in de verdeling tussen het aantal jongens en meisjes tussen de twee cohorten. De ratio jongens-meisjes bedroeg 1,4:1. De mediane opnameduur voor de RS-virusinfectie daalde significant van 8,0 dagen in cohort A naar 6,0 dagen in cohort B ($p < 0,001$, range 1-13 dagen en 2-23 dagen, respectievelijk). Nagegaan werd of de leeftijd een effectmodifier is voor de verschillen in diagnostiek tussen de protocollen, middels het toetsen van de interactieterm tussen protocol en leeftijdsgroep (<3, 3-12, >12 maanden) op statistische significantie in het multivariate lineaire model. Het zou kunnen dat de afname zich bijvoorbeeld alleen afspeelt in de jongste leeftijdsgroep. De interactieterm bleek nergens significant te zijn ($p = 0,08-0,81$), wat betekent dat de verschillen tussen de protocollen in alle leeftijdsgroepen vergelijkbaar groot zijn.

Diagnostiek en behandeling

Tabel 1 laat zien dat in cohort B significant minder diagnostiek en significant minder behandeling plaatsvond.

Tabel 2 toont de geadjusteerde oddsratio met 95% betrouwbaarheidsinterval van de diagnostische tests voor de kans op het krijgen van antibiotica, met behulp van multivariate logistische regressie.

Tabel 2: De geadjusteerde oddsratio met 95% betrouwbaarheidsinterval van de diagnostische tests voor de kans op het krijgen van antibiotica, met behulp van multivariate logistische regressie

| | OR _{adj} (95%-BI) | Cohort | OR _{adj} (95%-BI) |
|--------------------|----------------------------|--------|----------------------------|
| CRP gedaan | | | |
| ja | 5,44 (2,35-12,60) | A | 1,00 (referentie) |
| nee | 1,00 (referentie) | B | 0,55 (0,32-0,95) |
| X-thorax verricht | | | |
| ja | 5,21 (3,10-8,76) | A | 1,00 (referentie) |
| nee | 1,00 (referentie) | B | 0,31 (0,19-0,52) |
| Leukocyten gedaan | | | |
| ja | 4,21 (2,02-8,80) | A | 1,00 (referentie) |
| nee | 1,00 (referentie) | B | 0,50 (0,29-0,85) |
| Leeftijd (maanden) | | | |
| <3 | 0,59 (0,29-1,19) | A | 1,00 (referentie) |
| 3-12 | 0,90 (0,46-1,76) | B | 0,29 (0,18-0,47) |
| >12 | 1,00 (referentie) | | |

Merk op: elke horizontale indeling is één bivariaat logistisch model en de interactieterm tussen beide was nergens significant. Geadjusteerd: geadjusteerd voor de andere variabele in het model; OR: oddsratio; BI: betrouwbaarheidsinterval; CRP: C-reactieve proteïne; A: 1 jan. 1997-31 dec. 1999; B: 1 jan. 2003-30 april 2006.

Zoals de tabel laat zien, verhoogt het verrichten van CRP, X-thorax en leukocyten de kans op het gebruik van antibiotica. Dit effect is vergelijkbaar groot in beide cohorten. Wel is er in cohort B in vergelijking met cohort A een statistisch verlaagde kans op gebruik van antibiotica. Ten aanzien van de leeftijdsgroepen zijn er geen significante verschillen in de kans op gebruik van antibiotica. De kans op gebruik van antibiotica is niet significant verschillend voor de leeftijdsgroepen.

Opnameduur

Er zijn zowel voor CRP, X-thorax als voor leukocytenbepaling geen statistisch significante verschillen in de opnameduur (tabel 3). De mediane opnameduur is in cohort A met bijna een kwart verlengd in vergelijking met cohort B (23% met 95%-BI 14-34%). Bovendien is de mediane opnameduur in de leeftijdsgroepen <3 maanden en 3-12 maanden statistisch significant langer dan boven de 12 maanden (respectievelijk 19%, 95%-BI 6-35%, en 16%, 95%-BI 3-31%) en deze verschillen zijn vergelijkbaar in beide protocollen (tabel 3).

RS-infectie ging in beide cohorten niet gepaard met mortaliteit.

Discussie

In deze studie werden de effecten van de invoering van een protocol voor diagnostiek en behandeling van RS-virus-bronchiolitis bestudeerd. We wilden vooral weten wat de invloed is van het verrichten van CRP en X-thorax op het verstrekken van antibiotica. Hiertoe werden cohorten vergeleken vóór en na invoering van het protocol.

RS-opnamen betroffen vaker jongens dan meisjes (1,4:1), overeenkomend met eerder retrospectief onderzoek.¹⁶ Voorkeur voor jongens wordt verklaard door hogere vatbaarheid bij jongens door een geslachtsspecifieke respons op een RS-virusinfectie¹⁷ en/of achterlopende groei van de luchtwegen ten opzichte van het longparenchym bij jongens.¹⁸

Het aantal kinderen bij wie een thoraxfoto werd gemaakt, nam significant af met 30%. Eerdere studies met een vergelijkbare studieopzet, waarin kinderen jonger dan één jaar werden opgenomen met een eerste episode van bronchiolitis, toonden een significante afname ($p < 0,001$),^{19,20} respectievelijk een niet-significante afname^{21,22} van het aantal verrichte thoraxfoto's voor en na invoering van het protocol.

In ons onderzoek leidde het maken van een thoraxfoto tot een significant hogere kans op antibiotica ($p < 0,001$). Dit werd ook in eerdere onderzoeken gezien.²³

Het aantal CRP-bepalingen nam met bijna de helft af ($p < 0,001$). Een CRP-bepaling kan niet differentiëren tussen een virale en bacteriële pneumonie²⁴ en is onvoldoende sensitief en specifiek om een infiltraat op een thoraxfoto en een bacteriële etiologie van onderste luchtweginfecties uit te sluiten. CRP-bepaling is dus geen goede gids voor antibiotische behandeling.²⁵ Wij stellen dan ook dat er geen toegevoegde waarde is van het gebruik van CRP-bepalingen bij bewezen RS-virus-bronchiolitis.

Het aantal leukocytenbepalingen daalde met 48% ($p < 0,001$). In eerder onderzoek werd leukocytose- en CRP-verhoging waargenomen bij ongeveer 30% van de kinderen met RS-virus-bronchiolitis zonder bacteriële (super)infectie.²⁶ Ons onderzoek toont aan dat CRP-bepaling leidt tot een significant hogere kans op antibiotica, wat de opnameduur kan verlengen. Het laatste kwam in ons onderzoek niet significant naar voren, wellicht doordat de totale opnameduur na invoering van het protocol significant afnam (zie verder).

Het aantal kinderen met antibiotica nam na invoering van het protocol significant af met 55%. Dit komt niet overeen met eerdere studies, waarin een niet-significante afname van 6%,²¹ res-

pectievelijk geen significant verschil²² werd gevonden. In een andere studie¹⁹ vond men aanvankelijk geen significant verschil in antibioticagebruik tussen twee met onze studie vergelijkbare cohorten (1993-1996 en 1997), maar een significante afname ($p < 0,001$) in een vervolgstudie, mogelijk doordat hier werd vergeleken met een groter cohort (1997-1999).²⁰ De afname van het antibioticagebruik in ons onderzoek schrijven we toe aan gedragsveranderingen bij de artsen ten gevolge van het ingevoerde protocol.

De gemiddelde opnameduur nam na de invoering van het protocol significant af met 25%. Eerdere studies toonden afnamen van 17% ($p < 0,001$),^{19,20} 7% ($p = 0,02$)²¹ of geen significant verschil.^{22,27} De gemiddelde opnameduur in die studies was echter met 2-3 dagen veel lager dan in ons onderzoek. Internationale variatie in opnameduur werd eerder gerapporteerd en lijkt samen te hangen met risicofactoren zoals zuurstofondersaturatie, jonge leeftijd en prematuriteit.²⁸ Wij vonden geen significante invloed van het maken van een thoraxfoto en het op basis hiervan geven van antibiotica op de opnameduur, dit kwam overeen met een eerdere studie.²³ De mediane tijd voor herstel (7 dagen) verschilde in die studie niet significant tussen kinderen met en zonder thoraxfoto.²³ De daling van de totale opnameduur in onze studie na invoering van het protocol kan een eventuele verlenging van opnameduur door antibiotica na verrichten van CRP, leukocytenaantal en thoraxfoto hebben gemaskeerd.

Ons onderzoek betrof een retrospectief cohort-onderzoek van dossiers van kinderen opgenomen in de jaren 1997-1999 en 2003-2006. Afhankelijk van de invullende arts kan de verslaglegging variëren in eenduidigheid en compleetheid, waardoor een zekere mate van interbeoordelaars-bias ontstaat. Omdat deze bias echter optrad in beide cohorten, is het absolute effect ervan naar ons idee verwaarloosbaar.

Subtype A van het RS-virus geeft doorgaans een ernstiger klinisch beeld dan subtype B. Indien de studiepopulatie samenvalt met een type B-seizoen zullen de resultaten dus gunstiger uitvallen. Omdat ons onderzoek meerdere seizoenen per cohort omvat, zal het absolute effect van subtypen in beide cohorten naar verwachting gelijk zijn.

In de onderzoeksgroepen kan sprake zijn van selectie. Kinderen met een klinisch ernstig beeld (respiratoire insufficiëntie) werden overge-

Tabel 3: De geadjusteerde mediane opnameduur (dagen) met 95% betrouwbaarheidsinterval per cohort en per diagnostische test en leeftijd, met behulp van een tweevoudige variantieanalyse

| | 1 jan. 1997-31 dec. 1999 mediaan (95%-BI) | 1 jan. 2003-30 april 2006 mediaan (95%-BI) |
|--------------------|--|---|
| CRP gedaan | | |
| ja | 7,3 (6,9-7,6) | 6,1 (5,7-6,6) |
| nee | 6,7 (5,9-7,6) | 5,6 (5,2-6,1) |
| X-thorax verricht | | |
| ja | 7,5 (6,8-8,1) | 6,1 (5,6-6,6) |
| nee | 7,1 (6,7-7,7) | 5,8 (5,4-6,2) |
| Leukocyten gedaan | | |
| ja | 7,3 (6,9-7,7) | 5,9 (5,4-6,4) |
| nee | 7,3 (6,5-8,2) | 5,9 (5,4-6,4) |
| Leeftijd (maanden) | | |
| <3 | 7,4 (6,8-8,0) | 6,0 (5,5-6,4) |
| 3-12 | 7,6 (7,0-8,2) | 6,1 (5,7-6,6) |
| >12 | 6,4 (5,7-7,1) | 5,1 (4,6-5,7) |

Merk op: elke horizontale indeling is één tweevoudig variantieanalysemodel en de interactieterm tussen beide was nergens significant.

Geadjusteerd: geadjusteerd voor de andere variabele in het model; BI: betrouwbaarheidsinterval; CRP: C-reactieve proteïne.

plaatst naar een academisch ziekenhuis in verband met behoefte aan intensieve zorg. Eventueel hierdoor ontstane selectie gold echter voor beide groepen die bovendien uit hetzelfde algemene ziekenhuis voortkwamen. Wij achten daarom het effect van selectie gering. Wij includeerden ook kinderen met risicofactoren voor een ernstiger beloop, zoals prematuriteit (<34 weken), chronische longziekte en congenitale hartziekte (zie tabel 1). Deze kinderen kregen significant vaker een infuus en antibiotica. Omdat meer kinderen met risico in cohort B zaten dan in cohort A, zouden de gevonden verschillen ten gunste van groep B bij homogene verdeling wellicht groter zijn geweest.

Summary

Purpose: Evaluating the guideline 'Diagnosis and treatment of respiratory syncytial (RS) virus bronchiolitis' on the number of chest X-rays, C-reactive protein (CRP) counts, leukocyte counts, and antibiotic prescriptions in infants admitted to hospital with RS bronchiolitis.

Design: Retrospective 'before-after' cohort study.

Location: Canisius-Wilhelmina Hospital, Nijmegen, The Netherlands.

Patients: Infants admitted with proven RS virus infection.

Methods: Guidelines, including sound restriction of performance of X-rays, CRP and leukocytes, were introduced in February 2003. Data from infants admitted with RS virus infection during 1997-1999 (cohort A) were compared with those admitted from 2003-April 2006 (cohort B).

Results: There were 155 infants in cohort A and 170 in cohort B. Implementation of guidelines led to significant reductions of CRP and leukocyte determinations: 49.0% and 48.2%, respectively (both $p < 0.001$) and X-rays: 30.3% ($p = 0.020$). Numbers of antibiotic prescriptions decreased with 55% ($p < 0.001$). The chance of antibiotic prescription increased significantly when X-rays (OR=5.2), CRP (OR=5.4), or leukocytes (OR=4.2) were done. After implementation of the guidelines, the median stay in hospital decreased significantly from 8.0 to 6.0 days ($p < 0.001$; ranges 1-13 days and 2-23 days, respectively). Performing X-ray, CRP or leukocytes, or antibiotic prescription did not significantly alter the total duration of hospital stay.

Conclusion: Implementation of the guidelines led to significant decreases in numbers of X-rays, CRP and leukocytes determinations, and antibiotic prescriptions. Our data support the restrictive use of chest X-rays, CRP and leukocyte determinations in infants, admitted to hospital with RS virus bronchiolitis.

Conclusie

Deze studie toont aan dat diagnostiek en behandeling van kinderen met RS-virus-bronchiolitis met een gericht protocol effectief kunnen worden gereduceerd. Het verrichten van een thoraxfoto, en bepalingen van CRP of leukocyten werken (onterechte) antibioticatoediening in de hand. Wij bepleiten dan ook terughoudendheid met betrekking tot het verrichten van aanvullende diagnostiek bij patiënten met RS-bronchiolitis. Dit zal tevens tot kostenreductie leiden.

Dankwoord

De auteurs zijn dank verschuldigd aan mw. M.L. Brouwer, kinderarts-kinderpulmonoloog, voor het kritisch doorlezen van het manuscript

Auteurs

Mw. E.A. Croonen, destijds medisch student LUMC, dhr. G. Weijers, destijds medisch student, thans arts-assistent Cardiologie, dhr. dr. P.M.V. van Wieringen, kinderarts, dhr. dr. G.P.J.M. Gerrits, kinderarts-kinderpulmonoloog, dhr. dr. B.A. Semmekrot, kinderarts-neonatoloog, afdeling Kindergeneeskunde, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen. Dhr. dr. R.A. Holl, kinderarts, Willem-Alexander Kinderen Jeugdcentrum, LUMC, Leiden. Dhr. dr. J.C.M. Hendriks, statisticus, afdeling Epidemiologie en Biostatistiek, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Correspondentieadres: Dr. B.A. Semmekrot, afdeling Kindergeneeskunde, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Postbus 9015, 6500 GS Nijmegen, tel: 024-3658708, fax: 024-3657999, b.semmekrot@cwz.nl.

Literatuur

- 1 Smyth RL, Openshaw PJM. Bronchiolitis. *Lancet*. 2006;368:312-22.
- 2 Woensel JBM van, Aalderen WMC van, Kimpen JLL. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. *BMJ*. 2003;327:36-40.
- 3 Gerrits GPJM, Woensel J van, Brand PLP. Bronchiolitis. In: Brand PLP, Hoekstra MO, Merkus PJFM, Schilte PPM (red.). *Werkboek kinderlongziekten*. Amsterdam: VU Uitgeverij, 2001. p. 135-40.
- 4 Leader S, Kohlhase K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2003;143:S127-32.
- 5 Kneyber MCJ, Groot R de, Moll HA. Lage incidentie van nosocomiale infecties met respiratoir syncytieel virus onder kinderen jonger dan 12

- maanden op de afdeling Kindergeneeskunde van het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam, 1992/ '95. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144:24-7.
- 6 Rothbarth PhH, Kimpen JLL, Roord JJ, Neijens HJ. Infectie met respiratoir syncytiaal virus en mogelijkheden voor preventie. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144:15-9.
 - 7 Hayden FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol.* 2004;14: 17-31.
 - 8 Meissner HC. Reducing the impact of viral respiratory infections in children. *Pediatr Clin N Am.* 2005;52:695-710.
 - 9 Hoogen BG van den, Jong JC de Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001;7:719-24.
 - 10 Principi N, Bosis S, Esposito S. Human metapneumovirus in paediatric patients. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:301-8.
 - 11 Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:119-26.
 - 12 Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, et al. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr.* 1988;133:266-71.
 - 13 Kneyber MCJ, Brandenburg AH, Groot R de, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr.* 1998;157:331-5.
 - 14 Levine DA, Platt SL, Dayan PS, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* 2004;113:1728-34.
 - 15 Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 912 infants and children hospitalized for treatment of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:267-9.
 - 16 La Via WV, Grant SW, Stutman HR, Marks MI. Clinical profile of pediatric patients hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Clin Pediatr.* 1993;32(8):461-2.
 - 17 Nagayama Y, Tsubaki T, Nakayama S, et al. Gender analysis in acute bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(1):29-36.
 - 18 Boezen HM, Jansen DF, Postma DS. Sex and gender differences in lung development and their clinical significance. *Clin Chest Med.* 2004;25(2): 237-45.
 - 19 Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C, et al. Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Pediatrics.* 1999;104(6):1334-41.
 - 20 Perlstein PH, Kotagal UR, Schoettker PJ, et al. Sustaining the implementation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:1001-7.
 - 21 Kotagal UR, Robbins JM, Kini NM, et al. Impact of a bronchiolitis guideline: a multisite demonstration project. *Chest.* 2002;121(6):1789-97.
 - 22 Harrison AM, Boeing NM, Domachowske JB, et al. Effect of RSV bronchiolitis practice guideline on resource utilization. *Clin Pediatr.* 2001;40(9): 489-95.
 - 23 Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet.* 1998;351(9100):404-8.
 - 24 Hopstaken RM, Stobberingh EE, Knottnerus JA, et al. Clinical items not helpful in differentiating viral from bacterial lower respiratory tract infections in general practice. *J Clin Epidemiol.* 2005;35:175-83.
 - 25 Meer V van der, Neven AK, Broek PJ van de, Assendelft WJ. Diagnostic value of C-reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ.* 2005;331:26-9.
 - 26 Brand PLP, Vaessen-Verberne AAPH. Diagnostiek en behandeling van kinderen met acute bronchiolitis door infectie met respiratoir syncytiaal virus; resultaten van een enquête onder alle Nederlandse kinderartsenpraktijken in 1998. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144(1):20-3.
 - 27 Adcock PM, Sanders CL, Marshall GS. Standardizing the care of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152(8):739-44.
 - 28 Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH; International RSV Study Group. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. *Eur J Pediatr.* 1998;157:215-20.