

# Sneldiagnostiek en epidemiologie van respiratoire virussen

Catching the Common Cold – rapid detection and epidemiology of respiratory viruses

Dr. A.H.L. Bruning

## SAMENVATTING

Op 12 mei 2017 promoveerde mw. dr. A.H.L. Bruning aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift getiteld 'Catching the Common Cold – rapid detection and epidemiology of respiratory viruses'. Het onderzoek werd verricht onder begeleiding van promotores prof. dr. M.D. de Jong (hoogleraar Klinische Virologie, afdeling Medische Microbiologie, AMC, Amsterdam) en prof. dr. T.W. Kuijpers (hoogleraar Kinderimmunologie, afdeling Kinderhematolo-

gie, immunologie, infectieziekten, reumatologie, Emma Kinderziekenhuis, AMC, Amsterdam) en co-promotores dr. K.C. Wolthers (klinisch viroloog, afdeling Medische Microbiologie, AMC, Amsterdam) en dr. D. Pajkrt (kinderarts-infectioloog-immunoloog, afdeling Kinderhematologie, immunologie, infectieziekten, reumatologie, Emma Kinderziekenhuis, AMC, Amsterdam). Hieronder worden de belangrijkste bevindingen van het proefschrift beschreven.

(TIJDSCHR INFECT 2017;12(5):173-5)

## INLEIDING

Luchtweginfecties komen wereldwijd veel voor en zijn één van de voornaamste redenen om een dokter te consulteren.<sup>1</sup> De meeste luchtweginfecties worden door virussen veroorzaakt.<sup>2</sup> Toch wordt er vaak, ondanks het feit dat antibiotica niet tegen virusinfecties werkzaam zijn, antibiotica voorgeschreven. Dit draagt bij aan de ontwikkeling en toename van antibioticaresistentie. Het is niet alleen van groot belang voor de individuele patiënt, maar ook voor de algemene gezondheidszorg, om snel duidelijk te krijgen welk micro-organisme de luchtweginfectie veroorzaakt, zodat onnodig antibioticagebruik kan worden voorkomen en de juiste isolatiemaatregelen genomen kunnen worden.<sup>3</sup>

In de afgelopen jaren zijn de diagnostische mogelijkheden voor het aantonen van micro-organismen sterk toegenomen. De diagnostiek wordt steeds beter en er worden steeds meer sneltesten ontwikkeld die niet in een gespecialiseerd laboratorium, maar direct bij de patiënt kunnen worden uitgevoerd.

Deze sneltesten worden ook wel 'point-of-care'-testen genoemd. Ook voor de detectie van de virussen die luchtweginfecties kunnen veroorzaken – de zogenoemde respiratoire virussen, zoals bijvoorbeeld het influenza virus (griepvirus) en het respiratoir syncytieel virus (RSV) – zijn recent veel nieuwe sneltesten ontwikkeld.

Het doel van dit proefschrift was om 1) de diagnostische accuratesse en het gebruik van sneltesten voor respiratoire virussen in zowel het ziekenhuis als de huisartsenpraktijk te evalueren en 2) onze kennis van de epidemiologie en de klinische relevantie van respiratoire virussen te vergroten.

## SNELDIAGNOSTIEK VOOR RESPIRATOIRE VIRUSSEN

In een 'systematic review' en meta-analyse werd onderzocht welke sneltesten voor respiratoire virussen op dit moment beschikbaar zijn en wat de gemiddelde diagnostische accu-

Correspondentie richten aan: mw. dr. A.H.L. Bruning, arts-microbioloog i.o., afdeling Medische Microbiologie, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, e-mailadres: a.h.bruning@amc.uva.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

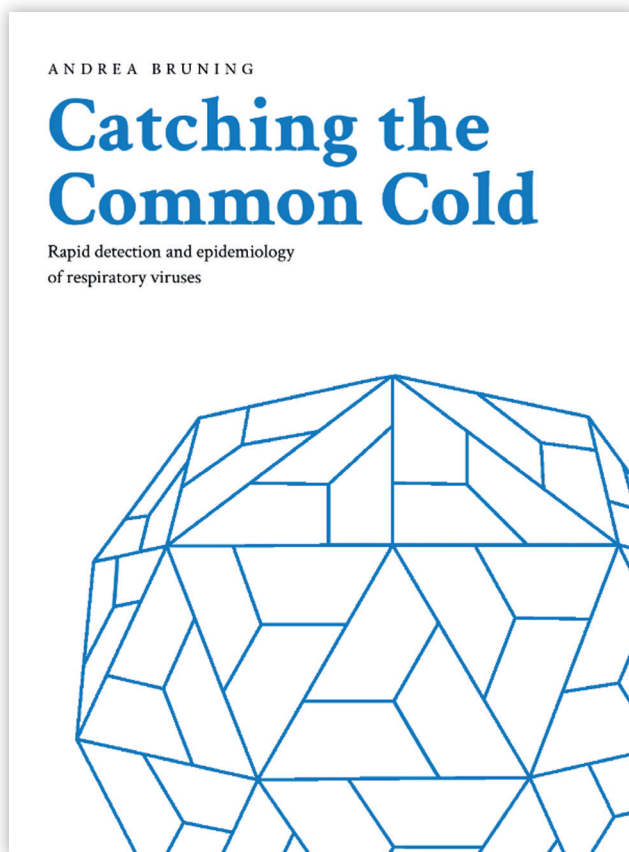
**Trefwoorden:** luchtweginfecties, sneldiagnostiek, respiratoire virussen.

**Keywords:** rapid detection, respiratory tract infections, respiratory viruses.

ratesse van deze testen is.<sup>4</sup> De meeste sneltesten blijken dusdanig ontwikkeld te zijn dat ze ofwel influenza ofwel RSV kunnen detecteren. De gemiddelde sensitiviteit en specificiteit van sneltesten voor influenza is 61,1% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 53,3 tot 68,3) en de specificiteit 98,9% (95% BI, 98,4 tot 99,3). Sneltesten voor RSV zijn over het algemeen accuratere testen, met een gemiddelde sensitiviteit van 75,3 % (95% BI, 72,6 tot 77,8), en een gemiddelde specificiteit van 98,7% (95% BI, 97,3 tot 99,4). Hoewel alle sneltesten in principe bedoeld zijn om als ‘point-of-care’-test te fungeren, was maar een klein deel van deze testen ook daadwerkelijk uitgevoerd op de ‘point-of-care’. Ook de manier waarop de onderzoeksresultaten zijn geanalyseerd werd vaak niet duidelijk beschreven, wat het risico op bias kan vergroten. Hoewel de nieuwere sneltesten een betere sensitiviteit lijken te hebben, ontbreekt het aan kwalitatief goed uitgevoerde evaluaties van deze nieuwere testen.

Uit de review bleek dat Quidels’ Sofia Fluorescent Immunoassay één van de sneltesten was die het beste presteerde. Deze test werd nader onderzocht op de kinderafdeling van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Hoewel de sensitiviteit van de test lager was dan verwacht, werd de mogelijkheid om de sneltest op de ‘point-of-care’ uit te voeren, dus op de kinderafdeling zelf, door artsen als erg prettig ervaren.<sup>5</sup>

Voor het evalueren van de kwaliteit en het gebruik van een test is niet alleen een laboratoriumvalidatie van belang. Ook de praktische bruikbaarheid van de test moet worden onderzocht. In een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met luchtwegklachten in een huisartsenpraktijk in de buurt van Amsterdam werd daarom niet alleen de diagnostische accuratesse, maar werden ook de klinische en praktische toepasbaarheid van de test onderzocht door zowel patiënten als huisartsen te interviewen over de aanvullende waarde van de sneltest.<sup>6</sup> Eén of meer respiratoire virussen werden gedetecteerd bij 54,9% van de patiënten. Het rhinovirus en influenzavirus type A waren de meest voorkomende virussen. Zowel huisartsen als patiënten vonden het prettig dat er een sneltest als extra hulpmiddel werd gebruikt, waarbij meer dan twee-derde van de patiënten het een waardevolle tot zeer waardevolle toevoeging voor de huisartsenpraktijk vond. Patiënten rapporteerden dat ze na de uitslag van de test meer overtuigd waren van het zelflimiterende aspect van hun ziekte en de huisartsen vonden de test met name behulpzaam ter verduidelijking aan patiënten dat hun klachten veroorzaakt werden door een virus en dat een antibiotische behandeling niet nodig was. Of het gebruik van deze test ook daadwerkelijk invloed heeft op het voorschrijven van antibiotica door de huisarts zal in een vervolgstudie moeten worden onderzocht.



Uit de studie blijkt dat op dit moment de kwaliteit van de sneltest nog niet goed genoeg is en verbeterd moet worden. Daarnaast is het belangrijk dat er ook sneltesten ontwikkeld worden die niet alleen virale verwekkers van luchtweginfecties, maar ook bacteriële verwekkers en zelfs de immunrespons van de patiënt kunnen weergeven, zodat een eventuele bacteriële superinfectie uitgesloten kan worden.

## EPIDEMIOLOGIE VAN RESPIRATOIRE VIRUSSEN

In het tweede deel van het proefschrift worden de epidemiologie en klinische relevantie van respiratoire virussen, in het bijzonder de rhinovirussen, beschreven. Rhinovirussen komen veel voor en zijn de belangrijkste veroorzaker van verkoudheid ofwel ‘common cold’. Hoewel rhinovirussen meestal milde klachten veroorzaken, kunnen ze ook ernstige lage luchtweginfecties, zoals een longontsteking, veroorzaken. Rhinovirussen behoren tot de familie van de *Picornavirussen* en tot het genus *Enterovirus* en kunnen onderverdeeld worden in drie soorten, RV-A, RV-B, en RV-C. Deze bestaan vervolgens weer uit meer dan 150 subtypes. Het is onduidelijk in hoeverre de verschillende soorten, en de verschillende subtypes, klinisch verschillende klachten kunnen geven. Sommige onderzoeken suggereren dat RV-C ernstigere klachten zou kunnen veroorzaken dan de andere RV-species.

In een studie die uitgevoerd werd in het AMC, onderzochten we het voorkomen van de verschillende rhinovirus subtypes door van alle rhinovirus-positieve patiënten materialen tussen 2007 en 2012 te genotypen.<sup>7</sup> Van alle rhinovirus-monsters (n=637) behoorde 52,4% tot RV-A, 11,3% tot RV-B, en 36,2% tot RV-C. We constateerden dat het overgrote deel van de monsters de momenteel bekende rhinovirustypes omvatte. Ook werd er specifiek gekeken naar de klinische, virologische en epidemiologische kenmerken van rhinovirus-infecties bij jonge kinderen zonder of met milde luchtwegklachten in vergelijking met kinderen die waren opgenomen in het ziekenhuis vanwege hun luchtweginfectie.<sup>8</sup> De verdeling van de rhinovirus-species was vergelijkbaar tussen de twee groepen. In deze studie vonden we geen overheersend rhinovirustype in de ernstig zieke kinderen. We concludeerden daarom dat het klinisch beloop waarschijnlijk niet het gevolg is van de aanwezigheid van een bepaald rhinovirus-species of -subtype, maar beïnvloed wordt door een aantal andere factoren, zoals leeftijd, onderliggend lijden, virus load en het wel of niet aanwezig zijn van een bacteriële co-infectie.

## CONCLUSIE

Er is een groeiende behoefte aan betere en snellere diagnostiek van luchtweginfecties. Sneltesten voor respiratoire virussen kunnen voorzien in deze behoefte, maar op dit moment blijkt over het algemeen de kwaliteit, en met name de gevoeligheid van de sneltesten nog te laag. Daarnaast is gebleken dat veel van deze sneltesten die bedoeld zijn om als 'point-of-care'-test te gebruiken niet in de juiste setting worden onderzocht. Het is dus belangrijk dat er nieuwe sneltesten worden ontwikkeld. Bij voorkeur zouden dit sneltesten moeten zijn die tegelijkertijd meerdere - bacteriële en virale - ziekteverwekkers kunnen aantonen, maar die ook informatie zouden kunnen verschaffen over hoe (het immuunsysteem van) de patiënt

zelf reageert op de luchtweginfectie. Deze sneltesten zouden vervolgens geëvalueerd moeten worden in goed opgezette studies die bij voorkeur uitgevoerd zijn op de 'point-of-care' zelf, zodat een representatief beeld ontstaat van de kwaliteit, maar ook van de klinische toepasbaarheid van deze sneltesten.

## REFERENTIES

1. Dekker AR, Verheij TJ, Van der Velden AW. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: most prominent in adult patients. *Fam Pract* 2015;32(4):401-7.
2. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015;373(5):415-27.
3. Mills JM, Harper J, Broomfield D, et al. Rapid testing for respiratory syncytial virus in a paediatric emergency department: benefits for infection control and bed management. *J Hosp Infect* 2011;77(3):248-51.
4. Bruning A, Leeflang M, Vos J, et al. Rapid tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017. Epub ahead of print.
5. Bruning AH, Van Dijk K, Van Eijk HW, et al. Evaluation of a rapid antigen detection point-of-care test for respiratory syncytial virus and influenza in a pediatric hospitalized population in the Netherlands. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 80(4):292-3.
6. Bruning AH, De Kruijf WB, Van Weert HC, et al. Diagnostic performance and clinical feasibility of a point-of-care test for respiratory viral infections in primary health care. *Fam Pract* 2017. Epub ahead of print.
7. Van der Linden L, Bruning AH, Thomas XV, et al. A molecular epidemiological perspective of rhinovirus types circulating in Amsterdam from 2007 to 2012. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(12):1002.e9-14.
8. Bruning AH, Thomas XV, Van der Linden L, et al. Clinical, virological and epidemiological characteristics of rhinovirus infections in early childhood: A comparison between non-hospitalised and hospitalised children. *J Clin Virol* 2015;73:120-6.

ONTVANGEN 31 MEI 2017, GEACCEPTEERD 28 JUNI 2017.