



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Sepsis bij kinderen

Inhoudsopgave

Sepsis bij kinderen	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Sepsis bij kinderen	3
Vroege herkenning van sepsis bij kinderen	5
Diagnostiek bij sepsis bij kinderen	12
Lumbaalpunctie bij kinderen met een verdenking op een sepsis	13
Biomarkers voor vroege herkenning van sepsis bij kinderen	18
Behandeling van sepsis bij kinderen	28
Hemodynamische ondersteuning bij sepsis bij kinderen	29
Vasoactieve medicatie bij sepsis bij kinderen	37
Empirisch antibioticabeleid bij sepsis bij kinderen	42
Organisatie van zorg bij sepsis bij kinderen	46
Overdracht van een kind met sepsis	47
Nazorg voor kinderen na doorgemaakte sepsis	50

Startpagina - Sepsis bij kinderen

Waar gaat deze richtlijn over?

Sepsis is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en sterfte bij kinderen. Vooralsnog was er in Nederland geen kinderrichtlijn over sepsis beschikbaar. Wel was recent in het Verenigd Koninkrijk, binnen het National Institute for Health and Care Excellence (NICE), een richtlijn over sepsis beschikbaar gekomen die alle leeftijdscategorieën bespreekt (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>). Binnen deze richtlijn werd ruimschoots aandacht gegeven aan pediatrie aspecten rond sepsis waaronder vroege herkenning, diagnostiek en overwegingen voor empirische therapie bij de eerste opvang door de algemene kinderarts. Deze richtlijn leek ook voor de Nederlandse setting deels bruikbaar. Een kanttekening was dat de microbiologische aspecten niet direct te extrapoleren waren en daarom een goede inventarisatie vereisten. Gedurende de ontwikkeling van deze richtlijn is geïnventariseerd op welke manier de NICE-richtlijn Sepsis het beste kon worden verwerkt in de Nederlandse richtlijn. Tijdens het schrijven van de richtlijn kwamen enkele belangrijke rapporten en richtlijnen uit, zoals het NIVEL adviesrapport over lijnsepsis (<https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/1003638.pdf>) en de internationale richtlijn geformeerd door de 'surviving sepsis campaign' die gepubliceerd werd in Intensive Care Medicine (Weiss, 2020). De laatste inzichten uit deze rapporten en publicaties werden, indien relevant, zo goed mogelijk meegenomen. Daarnaast kwam vanuit diverse patientenorganisaties duidelijk het signaal dat er veel behoefte is aan uitleg en begrip over de diagnose sepsis en aan adviezen over hoe de follow-up na het doormaken van sepsis er uit zou moeten zien. Ook aan dit aspect wordt in deze richtlijn aandacht gegeven. De richtlijn richt zich op vroege herkenning, diagnostiek en overwegingen voor empirische therapie van sepsis bij kinderen (1 maand tot 18 jaar). Deze richtlijn heeft geen betrekking op de behandeling van sepsis bij neonaten en de behandeling op de intensive care. Wat betreft de behandeling van sepsis bij kinderen met een oncologische dan wel immunologische afwijking beperkt deze richtlijn zich tot de eerste handelingen die nodig zijn als een kind zich meldt in het ziekenhuis. Kinderen die sepsis ontwikkelen tijdens opname in het ziekenhuis worden nadrukkelijk wel meegenomen in deze richtlijn.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

De richtlijn is primair bedoeld voor algemene kinderartsen, en spoedeisende hulp artsen. Daarnaast zal de richtlijn relevant zijn voor verpleegkundigen, medisch microbiologen en ziekenhuisapothekers.

Voor patiënten

Deze richtlijn gaat over sepsis bij kinderen. Een sepsis is een ontstekingsreactie van het lichaam op een infectie die zo ernstig verloopt dat weefsels beschadigd raken en orgaanfuncties uitvallen. Allerlei soorten infecties kunnen een sepsis veroorzaken, zoals een blaasontsteking, longontsteking of hersenvliesontsteking. Deze richtlijn gaat over het herkennen van sepsis bij kinderen in het ziekenhuis en testen die kunnen worden afgenomen. Daarnaast gaat de richtlijn over de behandeling van sepsis bij kinderen en wat belangrijk is bij het opvolgen van kinderen die een sepsis in het ziekenhuis hebben doorgemaakt.

Binnenkort is er meer informatie over sepsis bij kinderen te vinden op [Thuisarts.nl](https://thuisarts.nl).

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de kinderartsen, medisch microbiologen, klinisch chemici en verpleegkundigen. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door afvaardiging van Stichting Kind en Ziekenhuis in de werkgroep. Daarnaast is de richtlijn ter commentaar opgestuurd naar Stichting Ouders Groep B Streptokokken en de Nederlandse Meningitis Stichting.

Toepassen

<https://www.sepsisnet.nl/patienten>

<https://www.sepsis-en-daarna.nl>

<https://www.sepsis-en-daarna.nl/wp-content/uploads/2020/09/ESA-Life-After-Sepsis-Brochure-Dutch-.pdf>

Status van de richtlijn

Uiterlijk in 2025 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-05-2021

Laatst geautoriseerd : 19-05-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Vroege herkenning van sepsis bij kinderen

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van een vroeg signaleringssysteem in het herkennen van sepsis bij kinderen in het ziekenhuis?

Aanbeveling

Overweeg het implementeren van een PEWS, inclusief "worried sign" van ouders/verzorgers, bij opgenomen kinderen om klinische achteruitgang vroegtijdig te kunnen detecteren. Geadviseerd wordt om daarbij het Dutch PEWS-systeem te volgen (https://nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Infographic_Dutch_PEWS.pdf).

Overweeg in academische centra om naast een PEWS tevens een rapid response team (RRT)/ medical emergency team (MET) of vergelijkbaar systeem te implementeren.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In een systematische review van Trubey (2019) is de effectiviteit van een pediatric early warning system voor het reduceren van 'adverse outcomes' in kinderen die opgenomen zijn in het ziekenhuis beoordeeld. Daarbij heeft de werkgroep specifiek gekeken naar het effect op mortaliteit, morbiditeit en opnameduur bij kinderen met sepsis. In deze systematische review is geen onderscheid gemaakt tussen diagnoses. Er is dus onvoldoende bewijs voor het gebruiken van een pediatric early warning system bij kinderen opgenomen in het ziekenhuis, met een risico op het ontwikkelen van sepsis. Met dit in ogenschouw kunnen de uitkomsten van deze systematische review wel gebruikt worden.

Bij het merendeel van de studies, geïnccludeerd in deze systematische review, werd er een rapid response team (RRT) of medical emergency team (MET) geïmplementeerd, welke geconsulteerd kon worden bij klinische achteruitgang van een patiënt. In alle geïnccludeerde studies die de mortaliteit beschreven, werd zowel een PTTT (pediatric track and trigger tools) als een RRT/MET geïmplementeerd. Hierdoor is het niet mogelijk om een conclusie te trekken met betrekking tot het effect op mortaliteit bij alleen het gebruik van een PTTT.

Twee geïnccludeerde studies, waarbij alleen een PTTT werd geïmplementeerd, waarvan één gecontroleerde studie (Sefton, 2015), beschreven de PICU mortaliteit, hierbij werd geen significante reductie gevonden. Het aantal telefonische spoedconsulten met een respiratoire specialist of kinderarts, nam in 1 prospectieve, ongecontroleerde studie (Parshuram, 2011) significant af na de implementatie van een nieuw PTTT. In dezelfde studie werd geen significante toename of afname van het aantal overplaatsingen naar specialistische afdelingen, of het aantal patiënten met een klinische achteruitgang op de afdeling voorafgaand aan de overplaatsing naar een specialistische afdeling gevonden. Eén ongecontroleerde, retrospectieve studie (Agulnik, 2017) op een oncologische kinderafdeling, vond een significante afname in ongeplande PICU opnames na de implementatie van een nieuw PTTT.

De bewijskracht voor de cruciale uitkomst is zeer laag in verband met de heterogeniteit van de in de systematische review geïnccludeerde studies. Ook kunnen de uitkomsten onvoldoende geëxtrapoleerd worden naar kinderen met sepsis, omdat er geen subgroep analyse is gedaan in de systematische review.

De implementatie van een pediatric early warning system op een kinderafdeling kan zinvol zijn voor de reductie van het aantal telefonische spoedconsulten met een respiratoire specialist of kinderarts. Ook kan het zinvol zijn voor de reductie van ongeplande PICU opnames van kinderen die opgenomen zijn op een oncologische kinderafdeling. Dit is echter in algemene zin, niet specifiek voor kinderen met sepsis.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor het afnemen van een pediatric early warning score is er geen sprake van belasting voor de patiënt en hun verzorger, echter de uitkomst van de score kan wel van belasting zijn of juist minder belastend zijn, in het geval van een reductie van het aantal ongeplande PICU opnames. Belangrijk is dat ook gevraagd wordt naar de bevindingen van ouders. Het meenemen van een "worried sign" van hulpverleners of ouders leidt tot een toegenomen gevoel van participatie van ouders.

Kosten (middelenbeslag)

Niet van toepassing.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Er zijn voor dit aspect geen noemenswaardige bezwaren vanuit het veld, die van invloed zijn op de besluitvorming.

Haalbaarheid en implementatie

Het implementeren van een PTTT vergt scholing van zowel kinderartsen als verpleegkundigen. Ook moet vooraf bespreken wat men met de uitkomsten van de PTTT gaat doen. De Dutch PEWS voorziet in een minimale set van acties die bij iedere risicocategorie moeten worden uitgevoerd. In aanvulling hierop staat het ziekenhuizen vrij om deze set per risicocategorie aan te vullen met eigen acties en moeten regels over escalatie en de-escalatie van zorg worden opgesteld. Implementatie van een waarschuwingssysteem zal de registratielast kunnen verhogen.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Aanbeveling- 1

Het implementeren van een pediatric early warning systeem voor het vroegtijdig herkennen van sepsis bij kinderen opgenomen op de kinderafdeling is niet beschreven in de literatuur. Hier kunnen dus geen aanbevelingen over worden gedaan. Wel is de implementatie van een pediatric early warning systeem in het algemeen op de kinderafdeling bestudeerd en de resultaten hiervan in een systematische review bijeengebracht. Over het reduceren van mortaliteit na implementatie van een pediatric early warning systeem kunnen geen uitspraken gedaan worden.

Aanbeveling-2

Alhoewel er geen direct bewijs is dat een PTTT, al dan niet in combinatie met een RRT/MET van voordeel is bij

kinderen met sepsis is het aannemelijk dat een eventueel voordeel gelijk is aan andere categorieën kinderen met een (potentiële) bedreiging van vitale functies. Het implementeren van een PTTT is goed mogelijk in ieder ziekenhuis in Nederland. Echter het implementeren van een RRT/MET is alleen haalbaar in de academische centra in verband met de noodzakelijke logistiek. Perifere centra kunnen, indien nodig, de regionale PICU consulteren. De PICU heeft een functie als RRT voor de regio.

Inmiddels is er een landelijk PEWS systeem ontwikkeld bestaande uit een scorekaart van vitale functies en een escalatieplan (https://nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Infographic_Dutch_PEWS.pdf).

Onderbouwing

Achtergrond

Een belangrijke factor bij de behandeling van sepsis is het zo vroeg mogelijk herkennen daarvan. Aangezien de eerste symptomen, zeker bij jonge kinderen, niet zo specifiek zijn, wordt sepsis regelmatig pas herkend als de ziekte zich al verder heeft ontwikkeld. Een manier voor vroege herkenning van sepsis (en andere vitale bedreigingen) is het gebruik maken van een systeem van vroege signalering. Dit kan een score systeem zijn zoals de "pediatric early warning score" (PEWS) maar ook ongerustheid bij ouders ("worried sign").

Er zijn meerdere versies van de PEWS in gebruik in diverse ziekenhuizen in de wereld. Deze signaleringssystemen zijn ontworpen en worden gebruikt voor het zo vroeg mogelijk herkennen van een bedreiging van vitale functies in zijn algemeenheid. Bijvoorbeeld om een cardiopulmonale reanimatie te kunnen voorkomen. Hierbij wordt niet gedifferentieerd tussen neurologische, respiratoire of circulatoire bedreiging en ook niet op een achterliggende ziekte. Het is dus onduidelijk of een vroeg signaleringssysteem wel effectief is in de vroege herkenning van sepsis. Een ander belangrijk aspect is dat vroege signalering pas gezondheidswinst kan opleveren als een signaal zal leiden tot een effectieve interventie. Een interventie kan bestaan uit opname op een kinder IC, het inzetten van een rapid respons team (medical emergency team) maar ook het waarschuwen van de dienstdoende kinderarts.

Conclusies

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect is van het gebruik van een vroegsignaleringsstelsel, vergeleken met geen vroegsignaleringsstelsel, op mortaliteit bij kinderen. <i>Bronnen: (Trubey, 2019)</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk wat de effectiviteit is van het gebruik van een vroegsignaleringsstelsel, vergeleken met geen vroegsignaleringsstelsel, op morbiditeit bij kinderen. <i>Bronnen: (Trubey, 2019)</i>
- GRADE	De effectiviteit van een vroegsignaleringsstelsel, ten opzichte van geen vroegsignaleringsstelsel, op de opnameduur bij kinderen werd niet beschreven in de systematische review van Trubey (2019).

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Trubey (2019) onderzocht in een systematische review de validiteit van bestaande 'Pediatric track and trigger tools (PTTT)' voor het voorspellen van 'adverse events' en de effectiviteit van een 'pediatric early warning system' voor het reduceren van 'adverse outcomes' in kinderen opgenomen in het ziekenhuis. Voor de literatuuranalyse voor deze richtlijnmodule worden alleen de resultaten met betrekking tot de effectiviteit van een pediatric early warning system beschreven. Trubey zocht tot mei 2019 in British Nursing Index, Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, EMBASE, Health Management Information Centre, Medline, Medline in Process, Scopus en Web of Knowledge. RCTs, non-RCTs, 'before-after studies' (gecontroleerd en ongecontroleerd) en 'interrupted time series' over de effectiviteit van een pediatric early warning system (met of zonder PTTT - inclusief implementatie van een nieuwe PTTT, rapid response team (RRT) / medical emergency team (MET), educatieve initiatieven of communicatie hulpmiddelen gericht op het verbeteren van de identificatie van patiënten die achteruitgaan) bij kinderen tussen de 0-18 jaar opgenomen in het ziekenhuis die de uitkomstmaat mortaliteit en 'critical events' rapporteerden werden geïnccludeerd. Reviews, editorials en opiniestukken over volwassenen, kinderen op spoedeisende hulp of neonatale units en/of de effectiviteit van tools voor 'acuity or triage', tools voor gebruik op de spoedeisende hulp en interventies waarvan het doel niet was om verslechtering van patiënten te identificeren, werden geëxcludeerd.

In eerste instantie werden 30 studies geïnccludeerd; 11 studies werden alsnog geëxcludeerd vanwege statistische tekortkomingen (Fenix, 2015; Mistry, 2006; Demmel, 2010; Sandhu, 2010; Randhawa, 2011; Camacho, 2011; Heyden, 2012; Somberg, 2013; Norville, 2013; Ambati, 2014; Ochoi, 2014). Uiteindelijk werden 19 studies geïnccludeerd in de analyse (zie evidence tabel).

Er werden verschillende studie designs geïnccludeerd: 15 studies voor versus na implementatie (ongecontroleerd); 1 studie voor versus na implementatie (gecontroleerd); 2 interrupted time series; en 1 cluster RCT. Er werd geen meta-analyse uitgevoerd.

Achttien studies onderzochten de effectiviteit van een nieuw PTTT (Tibballs, 2005; Brilli, 2007; Hunt, 2008; Sharek, 2007; Anwar-ul-Haque, 2010; Zenker, 2007; Hanson, 2010; Tibballs, 2009; Kotsakis, 2011; Parshuram, 2018; Bonafide, 2014; Duns, 2004; Agulnik, 2017; Selfton, 2015; Kolovos, 2018; Parshuram, 2011; Panesar, 2014; Douglas, 2016), waarvan één studie effectiviteit van het toevoegen van een verplicht activeringselement aan een bestaande PTTT onderzocht (Panesar, 2014). Tevens onderzocht één studie de effectiviteit van de introductie van een MET team (zonder details over het gebruik van PTTT) (Kutty, 2018). In totaal twaalf studies onderzochten het effect van de invoering van een nieuw MET of RRT (Tibballs, 2005; Brilli, 2007; Hunt, 2008; Sharek, 2007; Anwar-ul-Haque, 2010; Zenker, 2007; Hanson, 2010; Tibballs, 2009; Kotsakis, 2011; Parshuram, 2018; Bonafide, 2014; Kolovos, 2018), vier studies onderzochten het effect van de invoering van een nieuwe PTTT in een ziekenhuis met een bestaand MET of RRT (Duns, 2004; Panesar, 2014; Douglas, 2016; Kutty, 2018). Drie studies onderzochten het effect van een PTTT in een ziekenhuis waar geen dedicated response team aanwezig was (Agulnik, 2017; Selfton, 2015; Parshuram, 2011). Een voorlichtingsprogramma voor het personeel werd expliciet beschreven in tien studies (Tibballs, 2005; Brilli, 2007; Sharek, 2007; Hanson, 2010; Tibballs, 2009; Parshuram, 2018; Agulnik, 2017; Selfton, 2015; Parshuram, 2011; Douglas, 2016).

In de achttien studies waarin de effectiviteit van een PTTT werd beoordeeld, gebruikten zeven studies een tool

die in het verleden is beoordeeld op validiteit: drie studies de Bedside PEWS (Parshuram, 2018; Bonafide, 2014; Parshuram, 2011), twee studies de Melbourne Activation Criteria (MAC) (Haines, 2006; Tibballs, 2009), één studie de modified brighton PEWS (Douglas, 2016) en één studie Cardiac Chews (C-CHEWS) (Agulnik, 2017). Hanson (2010) rapporteerde niet welk type PTTT er werd gebruikt. Daarnaast werden er in 10 studies verschillende aanpassingen gedaan aan gevalideerde tools (Brilli, 2007; Hunt, 2008; Sharek, 2007; Anwar-al-Haque, 2010; Zenker, 2007; Kotsakis, 2011; Duns, 2014; Sefton, 2015; Kolovos, 2018; Panesar, 2014).

Resultaten

1. Mortaliteit (cruciaal)

Negen studies rapporteerden de uitkomstmaat mortaliteit op de afdeling en/of ziekenhuisbreed (Tibballs, 2009; Sharek, 2007; Tibballs, 2005; Brilli, 2007; Zenker, 2007; Kotsakis, 2011; Parshuram, 2018; Bonafide, 2014; Kutty, 2018). In de ongecontroleerde studie van Tibballs (2009) werd een significante reductie gerapporteerd (voor versus na implementatie van een nieuw PTTT en nieuw RRT/MET) van 35% in totale ziekenhuis mortaliteit per 1000 opnames (RR 0,65; 95% BI 0,57 tot 0,75) en een reductie van 65% op het overlijden op de afdeling per 1000 opnames (RR 0,35; 95% BI 0,13 tot 0,92). Tevens werd in de ongecontroleerde studie van Sharek (2007) een significante reductie van 18% (voor versus na implementatie van PTTT en RRT/MET) in ziekenhuisbrede mortaliteit per 100 ontslagen waargenomen (RR 0,82; 95% BI 0,70 tot 0,95). In zeven studies werd geen reductie in mortaliteit waargenomen (voor versus na implementatie van een nieuw PTTT en nieuw RRT/MET: Tibballs, 2005; Brilli, 2007; Zenker, 2007; Kotsakis, 2011; Parshuram, 2018; Bonafide, 2014 - voor versus na implementatie van een nieuw RRT/MET: Kutty, 2018).

Acht studies rapporteerden de uitkomstmaat mortaliteit op de PICU (Anwar-al-Haque, 2010; Kotsakis, 2011; Parshuram, 2018; Bonafide, 2014; Duns, 2014; Agulnik, 2017; Sefton, 2015; Kolovos, 2018). Een ongecontroleerde studie rapporteerde een significante reductie (voor versus na implementatie van een nieuw PTTT en nieuw RRT/MET) van 69% in PICU mortaliteit onder afdeling transfers (RR 0,31; 95% BI 0,13 tot 0,72) (Anwar-al-Haque, 2010). Tevens rapporteerde een studie een significante reductie (vergelijking voor versus na implementatie van een nieuw PTTT en nieuw RRT/MET) van 57% in het PICU sterftecijfer onder patiënten die binnen 48 uur opnieuw werden opgenomen (RR 0,43; 95% BI 0,17 tot 0,99) (Kotsakis, 2011). Zes studies rapporteerden geen significante verandering in PICU mortaliteit na de implementatie van de interventie (voor versus na implementatie van een nieuw PTTT en nieuw RRT/MET: Parshuram, 2018; Bonafide, 2014; Kolovos, 2018 - voor versus na implementatie van een nieuw PTTT: Duns, 2014; Agulnik, 2017; Sefton, 2015).

2. Morbiditeit (belangrijk)

Negen studies rapporteerden de uitkomstmaat cardiale- en respiratoir arrest situaties of het aantal reanimaties (Kotsakis, 2011; Tibballs, 2009; Hunt, 2008; Tibballs, 2005; Brilli, 2007; Hanson, 2010; Parshuram, 2018; Bonafide, 2014; Zenker, 2007). In deze studies werd de uitkomstmaat niet gerapporteerd per aandoening. Twee ongecontroleerde studies rapporteerde een significante reductie (voor versus na implementatie van een nieuw PTTT en nieuw RRT/MET) in verschillende subcategorieën van 'cardiac arrests' (Kotsakis, 2011; Tibballs, 2009). Er werd een significante reductie van 46% waargenomen in bijna cardiale en respiratoire arrest situaties of bijna reanimaties (RR 0,54; 95%BI 0,52 tot 0,57) en 55% in te voorkomen reanimaties (RR 0,45; 95%BI 0,20 tot 0,97) (Kotsakis, 2011; Tibballs, 2009). Eén ongecontroleerde studie rapporteerde een significante reductie van 73% (voor versus na de implementatie van een nieuw PTTT en nieuw RRT/MET) in het aantal respiratoire arrest op de afdeling per 1000 patiënten dagen (RR 0,27; 95%BI 0,07 tot 0,95) (Hunt, 2008).

Zeven studies vonden geen significante verandering in het aantal reanimaties (voor versus na implementatie van een nieuw PTTT en nieuw RRT/MET: Tibballs, 2005; Brilli, 2007; Hunt, 2008; Hanson, 2010; Parshuram, 2018; Bonafide, 2014) of cardiale en respiratoire arrest situaties gecombineerd (voor versus na implementatie van een nieuw PTTT en nieuw RRT/MET: Zenker, 2007).

Opnameduur (belangrijk)

Trubey (2019) rapporteerde opnameduur niet als uitkomstmaat.

Bewijskracht van de literatuur

Mortaliteit door sepsis

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit door sepsis startte laag vanwege de inclusie van observationele studies. De bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd gezien de heterogeniteit van de studies die zijn geïnccludeerd in de systematische review (inconsistentie) en de extrapolbaarheid (uitkomstmaten werden niet gerapporteerd voor kinderen met sepsis; bias ten gevolge van indirectheid). De systematische review van Trubey (2019) geeft onvoldoende informatie om de studie te beoordelen op imprecisie en/of publicatiebias. De bewijskracht komt daarmee uit op een GRADE 'zeer laag'.

Morbiditeit door sepsis

De bewijskracht voor de uitkomstmaat morbiditeit door sepsis startte laag vanwege de inclusie van observationele studies. De bewijskracht is met 2 niveaus verlaagd gezien de heterogeniteit van de studies die zijn geïnccludeerd in de systematische review (inconsistentie) en de extrapolbaarheid (uitkomstmaten werden niet gerapporteerd voor kinderen met sepsis; bias ten gevolge van indirectheid). De systematische review van Trubey (2019) geeft onvoldoende informatie om de studie te beoordelen op imprecisie en/of publicatiebias. De bewijskracht komt daarmee uit op een GRADE 'zeer laag'.

Er werden geen studies geïnccludeerd waarin de uitkomstmaat opnameduur werd bestudeerd. Hierdoor kon er geen GRADE-beoordeling plaatsvinden van de bewijskracht.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van het toepassen van een vroeg signaleringssysteem (early warning), vergeleken met geen vroeg signaleringssysteem bij kinderen met verdenking op sepsis?

P: kinderen (leeftijd > 1 maand) met verdenking op sepsis;

I: vroeg signaleringssysteem (early warning);

C: geen vroeg signaleringssysteem;

O: mortaliteit, morbiditeit, opnameduur.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit (een) voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en morbiditeit en opnameduur voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep hield de GRADE default grenzen (een verschil van 25% in het relatief risico voor dichotome uitkomstmaten en 0,5 SD voor continue uitkomstmaten) aan als een klinisch (patiënt) relevant verschil (Schünemann, 2013). Voor mortaliteit definieerde de werkgroep ieder statistisch significant verschil als klinisch relevant.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 28 mei 2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies over de effectiviteit van vroeg signaleringssystemen bij kinderen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 333 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) kinderen met verdenking op sepsis; 2) vroeg signaleringssystemen (wel versus geen); 3) mortaliteit, morbiditeit en/of opnameduur als uitkomstmaat. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 45 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 44 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 1 systematische review definitief geselecteerd (Trubey, 2019).

Resultaten

Eén systematische review is opgenomen in de literatuuranalyse (Trubey, 2019). De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-05-2021

Laatst geautoriseerd : 19-05-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Trubey, R., Huang, C., Lugg-Widger, F. V., Hood, K., Allen, D., Edwards, D., ... & Oliver, A. (2019). Validity and effectiveness of paediatric early warning systems and track and trigger tools for identifying and reducing clinical deterioration in hospitalised children: a systematic review. *BMJ open*, 9(5), e022105.

Diagnostiek bij sepsis bij kinderen

Deze module is onderverdeeld in submodules waarin de volgende uitgangsvragen worden behandeld:

1. Wat is de waarde van een lumbaalpunctie bij kinderen met een verdenking op een sepsis?
2. Wat is de diagnostische waarde van de point of care testen met biomarkers PCT, CRP, en leucocyten getal voor vroege herkenning van sepsis bij kinderen?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-05-2021

Laatst geautoriseerd : 19-05-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Lumbaalpunctie bij kinderen met een verdenking op een sepsis

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van een lumbaalpunctie bij kinderen met een verdenking op een sepsis?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de waarde van het gebruik van een vroege lumbaalpunctie, vergeleken met geen lumbaalpunctie, bij kinderen met een verdenking op een sepsis?
2. Wat is de waarde van het gebruik van een late lumbaalpunctie, vergeleken met geen lumbaalpunctie, bij kinderen met een verdenking op een sepsis?
3. Wat is de waarde van het gebruik van een vroege lumbaalpunctie, vergeleken met een late lumbaalpunctie, bij kinderen met een verdenking op een sepsis?

Aanbeveling

Deze aanbevelingen voor het uitvoeren van een lumbaalpunctie gelden voor kinderen verdacht van een sepsis; MITS er geen contra-indicatie is voor het uitvoeren van een lumbaalpunctie (zie derde aanbeveling)

Verricht een lumbaalpunctie bij de volgende kinderen:

- Kinderen met focusspecifieke klachten van een meningitis/encefalitis zoals nekstijfheid, bomberende fontanel, verminderd bewustzijn of status epilepticus.
- Kinderen zonder duidelijke focus voor de sepsis, met een leeftijd van 1 tot 3 maanden

Verricht bij tekenen van verhoogde intracranieële druk, zoals onder andere verminderd of wisselend bewustzijn, focale neurologische pathologie of papiloedeem, alleen een lumbaalpunctie nadat intracranieële pathologie door middel van beeldvorming is uitgesloten.

Verricht geen lumbaalpunctie bij de aanwezigheid van een contra-indicatie; te weten:

- Aanwezigheid van shock.
- Uitgebreide purpura.
- Stollingsafwijkingen, trombocytengetal $< 10 \times 10^9/l$ indien lumbaalpunctie onder anesthesie of $< 50 \times 10^9$ indien lumbaalpunctie zonder anesthesie.
- Aanwezigheid van lokale infectie op de beoogde punctieplaats.
- Respiratoire insufficiëntie.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er werden geen studies opgenomen in de literatuuranalyse, omdat er geen enkele studie voldeed aan de PICO. Wij zullen onze aanbevelingen formuleren op basis van internationale richtlijnen en expert opinion.

De NICE-richtlijn 'Sepsis: recognition, diagnosis and early management' uit 2016 adviseert een lumbaalpunctie te verrichten bij alle zuigelingen met verdenking op sepsis die < 1 maand oud zijn én bij zuigelingen van 1 tot 3 maanden oud die ziek zijn en/of een leucopenie hebben (leucocyten < $5 \times 10^9/l$) of een leucocytose (leucocyten > $15 \times 10^9/l$). Ze adviseren daarnaast geen lumbaalpunctie te verrichten als contra-indicaties aanwezig zijn. Zij benoemen hierbij de volgende contra-indicaties: tekenen van verhoogde intracraniale druk of verlaagd/wisselend bewustzijn, relatieve bradycardie en hypertensie, focale neurologische afwijkingen, abnormale houding, verschil in pupilgrootte, -vorm of -reactie, papiloedeem, abnormale oogbewegingen, shock, aanwezigheid van purpura, in de vroege postictale fase na convulsies, stollingsafwijkingen, trombocytengetal (< $10 \times 10^9/l$ indien lumbaalpunctie onder anesthesie of < 50×10^9 indien lumbaalpunctie zonder anesthesie), lokale oppervlakkige infectie of respiratoire insufficiëntie.

De NVK richtlijn 'Koorts bij kinderen' maakt eveneens een differentiatie per leeftijdscategorie: kinderen < 1 maand, kinderen 1 tot 3 maanden, kinderen > 3 maanden. Daarbij geven ze een aantal algemene overwegingen ten aanzien van het uitvoeren van liquorpuncties, waaronder contra-indicaties voor het uitvoeren van een lumbaalpunctie en het belang van het zo spoedig mogelijk uitvoeren van een lumbaalpunctie, bij voorkeur voordat antibiotische therapie wordt gestart.

Er is geen bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten.

Bij kinderen met een verdenking op een sepsis, kan een lumbaalpunctie nadelige gevolgen hebben zoals (verdere) hemodynamische verstoring of bloedingscomplicaties. Het voordeel van een lumbaalpunctie is het kunnen vaststellen of uitsluiten van een meningitis, wat consequenties heeft voor antibioticakeuze, behandelduur en morbiditeit.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het uitvoeren van een lumbaalpunctie is oncomfortabel en pijnlijk voor kinderen, maar het risico op complicaties is heel laag. Het stellen van een juiste diagnose, met behulp van een lumbaalpunctie, leidt tot snelle en adequate antibiotische behandeling, wat mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

Kosten (middelenbeslag)

Het verrichten van een lumbaalpunctie en daaraan verbonden diagnostiek zijn in een septisch zieke patiënt naar verhouding laag te noemen.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Niet van toepassing.

Haalbaarheid en implementatie

Bij aanwezigheid van contra-indicaties wordt het uitvoeren van een lumbaalpunctie afgeraden.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

De consequenties met betrekking tot antibioticakeuze en therapieduur zijn van belang in de behandeling van een kind verdacht van een sepsis. Echter, bij aanwezigheid van contra-indicaties, wegen deze voordelen niet op tegen de potentiële nadelige gevolgen van een lumbaalpunctie. Daarnaast dient opgemerkt te worden dat een lumbaalpunctie door zowel ouders als kind als belastend wordt ervaren.

Bij gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing is er geen sterke aanbeveling te doen omtrent dit onderwerp. Wij hebben onze aanbeveling gebaseerd op de internationale NICE-richtlijn over sepsis, de NVK-richtlijn over koorts in de tweede lijn en op de mening van de werkgroep.

Onderbouwing

Achtergrond

In de huidige richtlijn 'Koorts bij kinderen' wordt geadviseerd een lumbaalpunctie te overwegen, voornamelijk bij jonge zuigelingen < 3 maanden. Hierbij staan wel belangrijke contra-indicaties genoemd. Echter bij kinderen met een sepsis wordt een lumbaalpunctie, zeker in de eerste fase, vaak achterwege gelaten. De uitslag van de liquorkweek wordt minder betrouwbaar naarmate de patiënt langer met antibiotica behandeld wordt. Daarentegen is een definitieve diagnose van een bijkomende meningitis bij sepsis van belang voor therapieduur, antibioticakeuze en morbiditeit. Met bovengenoemde zoekvraag proberen wij een evidence based advies te geven voor het wel of niet uitvoeren van een lumbaalpunctie bij kinderen met een verdenking op een sepsis in een vroeg of laat stadium van ziekte. Hierbij richten wij ons, zoals reeds beschreven in de inleiding van de richtlijn, op kinderen van 1 maand tot 18 jaar oud.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Wat zijn de (on)gunstige effecten van het gebruik van een vroege lumbaalpunctie, vergeleken met geen lumbaalpunctie, bij kinderen met een verdenking op een sepsis?

P: kinderen (leeftijd > 1 maand) met een verdenking op een sepsis;

I: vroege (binnen 6 uur na presentatie op SEH) lumbaalpunctie;

C: geen lumbaalpunctie;

O: gevolgen van meningitis (adverse events), morbiditeit, mortaliteit, langere opnameduur, langer antibioticagebruik.

2. Wat zijn de (on)gunstige effecten van het gebruik van een late lumbaalpunctie, vergeleken met geen lumbaalpunctie, bij kinderen met een verdenking op een sepsis?

P: kinderen (leeftijd > 1 maand) met een verdenking op een sepsis;

I: late lumbaalpunctie;

C: geen lumbaalpunctie;

O: gevolgen van meningitis (adverse events), morbiditeit, mortaliteit, langere opnameduur, langer antibioticagebruik.

3. Wat zijn de (on)gunstige effecten van het gebruik van een vroege lumbaalpunctie, vergeleken met een late lumbaalpunctie, bij kinderen met een verdenking op een sepsis?

P: kinderen (leeftijd > 1 maand) met een verdenking op meningitis bij een sepsis;

I: vroege (binnen 6 uur na presentatie op SEH) lumbaalpunctie;

C: late lumbaalpunctie;

O: gevolgen van meningitis (adverse events), morbiditeit, mortaliteit, langere opnameduur, langer antibioticagebruik.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte gevolgen van meningitis (adverse events), morbiditeit, mortaliteit voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en langere opnameduur, langer antibioticagebruik voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep hield de GRADE-default grenzen (25% voor dichotome uitkomstmaten en 0,5 SD voor continue uitkomstmaten) aan als een klinisch (patiënt) relevant verschil (Schünemann, 2013).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 9 mei 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, meta-analyses, gerandomiseerde studies en observationele studies over de waarde van een lumbaalpunctie bij kinderen met een verdenking op sepsis of bacteriële meningitis. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 337 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) kinderen met een verdenking op meningitis bij een sepsis; 2) de waarde van een lumbaalpunctie (vroeg versus geen, laat versus geen en vroeg versus laat) en 3) de gevolgen van meningitis (adverse events), morbiditeit en mortaliteit.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 18 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 18 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 0 studies definitief geselecteerd voor de literatuuranalyse.

Resultaten

Omdat er geen studies werden gevonden die voldeden aan één van de PICO's werden er geen studies opgenomen in de literatuuranalyse.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-05-2021

Laatst geautoriseerd : 19-05-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Biomarkers voor vroege herkenning van sepsis bij kinderen

Uitgangsvraag

Wat is de diagnostische waarde van de point of care testen met biomarkers PCT, CRP, en leukocyten getal voor vroege herkenning van sepsis bij kinderen?

Aanbeveling

Overweeg bij kinderen met verdenking op sepsis CRP en/of PCT en leukocytengetal te bepalen. Deze biomarkers kunnen worden gebruikt ter ondersteuning van de diagnose sepsis, maar het klinisch beeld is bepalend voor het wel/niet starten van de sepsis behandeling. Overweeg om de biomarkers te gebruiken als follow-up markers.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Twee systematische reviews en twee additionele cohortstudies, die de sensitiviteit en specificiteit van PCT, CRP en/of leukocyten getal onderzochten, werden geïnccludeerd in de literatuuranalyse. Over het algemeen lijkt de specificiteit van PCT en voor het opsporen van ernstige bacteriële infectie (SBI) of invasieve bacteriële infecties (IBI) wat hoger te zijn dan de sensitiviteit bij een afkapwaarde van 0,5 ng/mL. De sensitiviteit en specificiteit van CRP lijkt ongeveer even hoog, maar de spreiding in sensitiviteit is wel wat groter. In het algemeen lijkt de sensitiviteit van PCT wat groter te zijn dan de sensitiviteit van CRP.

De bewijskracht van de diagnostische waarde is beoordeeld als redelijk of laag. Dit heeft te maken met het risico op bias, doordat veel studies niet of beperkt rapporteren hoe en op welk moment de referentietest is afgenomen, zodat onduidelijk is of de resultaten onafhankelijk van de indextest zijn beoordeeld. De heterogeniteit in de gemeten sensitiviteit en specificiteit tussen studies kan deels toegeschreven worden aan de verschillen in leeftijden of het tijdstip van afnemen van de test.

De literatuur over de diagnostische accuratesse van de biomarkers C-reactive protein (CRP), procalcitonine (PCT) en leukocyten aantal is erg heterogeen. Gezien de forse spreiding in sensitiviteit en specificiteit lijkt geen van de onderzochte biomarkers alle vormen van sepsis met grote mate van zekerheid te kunnen aantonen danwel uit te sluiten. Vergeleken met CRP en leukocytengetal lijkt PCT een hogere sensitiviteit te hebben voor het aantonen van een SBI. Dit is mede toe te schrijven aan de kinetiek van PCT en CRP. De piek in PCT release als reactie op een systemische infectie is na 12 tot 24 uur terwijl CRP en leukocyten na 48 tot 72 uur op de piekwaarde zit, waardoor de sensitiviteit van de markers sterk bepaald wordt door het tijdstip van afname van de test.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

In het geval van uitsluiten van een bacteriële infectie is een snelle terugrapportagetijd gewenst.

Kosten (middelenbeslag)

PCT is niet wijdverbreid in alle ziekenhuizen aanwezig vanwege de hogere kosten ten opzichte van CRP. Het gebruik van PCT boven CRP is afhankelijk van de lokale situatie.

Geen van de onderzochte biomarkers kan een sepsis volledig uitsluiten of aantonen. Tegen deze achtergrond is het de vraag of de iets hogere sensitiviteit van een PCT bepaling opweegt tegen de hogere kosten hiervan. Deze vraag kan niet beantwoord worden met de huidige informatie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Niet elk ziekenhuis beschikt over een PCT-test. De afgelopen jaren zijn naast de point-of-care testen voor CRP ook verschillende PCT-testen beschikbaar gekomen maar deze test is nog niet door veel laboratoria geïmplementeerd omdat de meerwaarde van deze test niet is aangetoond.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Een gemiste diagnose van een bacteriële infectie heeft ernstige gevolgen voor morbiditeit en mortaliteit door uitstel van de start van behandeling met antibiotica. Om die reden dient gestreefd te worden naar een test met een zo hoog mogelijke sensitiviteit.

Onderbouwing

Achtergrond

Point-of-care testen met biomarkers worden steeds vaker ingezet in de medische praktijk om op een gemakkelijke en snelle manier tot een diagnose te komen en er zijn steeds meer van deze testen beschikbaar. Voor de verdenking van een ernstige invasieve bacteriële infectie zoals sepsis zijn er point-of-care testen beschikbaar voor de biomarkers C-reactive protein (CRP), procalcitonine (PCT) en leukocyten aantal. Een accurate point-of-care test zou bevorderend kunnen zijn voor vroege herkenning van sepsis en daarmee een belangrijke aanvulling voor de huidige diagnostiek.

Conclusies

PCT

Laag GRADE	De sensitiviteit voor het opsporen van ernstige bacteriële infecties (SBI) bij kinderen met koorts zonder focus middels procalcitonine (PCT) met een afkapwaarde van 0,5 ng/mL varieert in de verschillende studies tussen 38% en 93% en de specificiteit varieert tussen 62% en 96%. <i>Bronnen: (Trippelli, 2017; Yo, 2012; Jacobs, 2017; Hubert-Dinon, 2018)</i>
Redelijk GRADE	De sensitiviteit voor het opsporen van invasieve bacteriële infecties (IBI) bij kinderen met koorts zonder focus middels procalcitonine (PCT) met een afkapwaarde van 0,5 ng/mL varieert in de verschillende studies tussen 73% en 87% en de specificiteit varieert tussen 72% en 93%. <i>Bronnen: (Trippelli, 2017; Hubert-Dinon, 2018)</i>

CRP

Laag GRADE	De sensitiviteit voor het opsporen van ernstige bacteriële infecties (SBI) bij kinderen met koorts zonder focus middels C-reactive protein (CRP) met een afkapwaarde van 40 mg/L varieert in de verschillende studies tussen 43% en 89%. <i>Bronnen: (Yo, 2012; Hubert-Dinon, 2018)</i>
Redelijk GRADE	De specificiteit voor het opsporen van ernstige bacteriële infecties (SBI) bij kinderen met koorts zonder focus middels C-reactive protein (CRP) met een afkapwaarde van 40 mg/L varieert in de verschillende studies tussen 65% en 82%. <i>Bronnen: (Yo, 2012; Hubert-Dinon, 2018)</i>

WBC

Laag GRADE	De sensitiviteit voor het opsporen van ernstige bacteriële infecties (SBI) bij kinderen met koorts zonder focus middels leukocyten getal (WBC) met een afkapwaarde van 15000/mm ³ varieert in de verschillende studies tussen 50% en 68%. <i>Bronnen: (Yo, 2012)</i>
Redelijk GRADE	De specificiteit voor het opsporen van ernstige bacteriële infecties (SBI) bij kinderen met koorts zonder focus middels leukocyten getal (WBC) met een afkapwaarde van 15000/mm ³ varieert in de verschillende studies tussen 53% en 79%. <i>Bronnen: (Yo, 2012; Hubert-Dinon, 2018)</i>

Samenvatting literatuurBeschrijving studies

Trippella (2017) verrichte een systematische review met meta-analyse naar de diagnostische waarde van procalcitonine (PCT) in het opsporen van ernstige bacteriële infecties (SBI) of invasieve bacteriële infecties (IBI) bij kinderen met koorts zonder focus. Door de auteurs werd in 2017 een literatuursearch verricht in Medline, en werd gezocht via PubMed tot 10 jaar terug (2007). Studies werden geïnccludeerd als ze waren uitgevoerd bij kinderen ≤ 18 jaar met koorts zonder focus, er sprake was van een ziekenhuis of ambulante setting in westerse landen, serum concentraties van PCT werden verkregen als onderdeel van de eerste patiënt evaluatie en de resultaten kwantitatief werden gerapporteerd, als SBI en/of IBI werden onderzocht als uitkomstmaat. Studies met onvoldoende data over PCT diagnostische waarde (sensitiviteit en/of specificiteit) werden geëxcludeerd. SBI werd gedefinieerd als een breed spectrum van condities: onder andere bacteriële meningitis, sepsis, bacteriëmie, urineweginfecties, pneumonie, bacteriële gastroenteritis, bot of zacht weefsel infecties. IBI werd gedefinieerd als een subgroep van de meest ernstige infecties: bacteriële meningitis, sepsis en bacteriëmie. De QUADAS-2 tool werd gebruikt om de methodologische kwaliteit van de studies te beoordelen. Eén studie werd na beoordeling van de risk of bias geëxcludeerd (Freyne, 2013) vanwege hoog risico op bias op meer dan 2 domeinen. Twaalf studies werden geïnccludeerd in de meta-analyse, met in totaal 7260 kinderen. Alle studies werden uitgevoerd op de spoedeisende hulp afdeling. De prevalentie van SBI/IBI varieerde tussen 1,0% en

45,9%. De meest gebruikte afkappunten voor PCT waren 0,5 ng/mL (9 studies) en 2 ng/mL (6 studies). Meta-analyses werden verricht waarbij gepoolde schattingen van sensitiviteit, specificiteit en diagnostische odds ratio voor PCT voor de afkapwaarden 0,5 en 2 ng/mL werden berekend.

Yo (2012) verrichtte een systematische review met meta-analyse naar de diagnostische waarden van PCT, C-reactive protein (CRP) en leukocyten getal in het opsporen van ernstige bacteriële infecties (SBI) bij kinderen die zich presenteren met koorts zonder focus op de spoedeisende hulp afdeling. In april 2011 werd gezocht in Medline, Embase en Cochrane databases. Studies werden geïnccludeerd als ze waren uitgevoerd bij kinderen tussen 7 dagen en 36 maanden, wanneer procalcitonine alleen werd onderzocht of werd vergeleken met andere laboratorium markers om ernstige bacteriële infecties bij kinderen met koorts zonder focus te detecteren, en wanneer er voldoende data was om 2 x 2 tabellen te maken. De referentietest werd niet gedefinieerd in de review. De uitkomst SBI werd verschillend gedefinieerd in de geïnccludeerde studies, bijvoorbeeld bacteriëmie, pyelonefritis, lobaire pneumonie, meningitis osteoarthritis (Lacour, 2001) of urineweginfectie, bacteriëmie, cellulitis, sepsis, bacteriële gastroenteritis, pneumonie (Olaciregui, 2009). De kwaliteit van de geïnccludeerde studies werd beoordeeld met de QUADAS tool. Acht studies werden geïnccludeerd in de meta-analyse met in totaal 1883 kinderen. Alle studies bevatten een analyse met PCT, 6 studies een analyse met CRP en 7 studies een analyse met leukocyten. De prevalentie van SBI varieerde tussen 3,2% en 29,2%. De meest gebruikte afkappunten waren 0,5 ng/mL voor PCT (5 van de 8 studies), 40 mg/L voor CRP (4 van de 6 studies) en 15.000 /mm³ voor leukocyten (6 van de 7 studies). Een bivariaat random-effect model voor diagnostische meta-analyses werd gebruikt om overall gewogen schattingen van de sensitiviteit en specificiteit te verkrijgen voor de markers voor SBI bij kinderen met koorts zonder focus. Daarbij werden de resultaten van alle afkappunten bij elkaar genomen, en werden subgroepanalyses gedaan voor de meest voorkomende afkappunten.

Jacobs (2017) verrichtte een retrospectieve cohortstudie naar de diagnostische waarde van PCT in het herkennen van SBI bij kinderen van 0 tot 18 jaar opgenomen op een PICU in Buffalo (USA) tussen 1 januari 2013 en 30 juni 2015. Patiënten waarbij een PCT-concentratie was gedocumenteerd in het patiëntendossier, voor welke reden dan ook, konden worden geïnccludeerd. Patiënten werden geëxcludeerd als ze gedurende meer dan 48 uur antibiotica therapie hadden gehad op het moment dat de PCT-concentratie werd verkregen, of als kweken (bijvoorbeeld bloed, urine, sputum) niet binnen 24 uur na de PCT werden afgenomen, of als patiënten aan de ECMO (extracorporeale membraan oxygenatie) lagen op het moment dat PCT werd afgenomen. De primaire vergelijking was de performance van PCT om patiënten met SBI te onderscheiden van patiënten zonder infectie. Voor de definitie van SBI werd verwezen naar de richtlijn van de 'Centers for Disease Control and Prevention and the National Healthcare Safety Network' (Horan, 2008). Echter, in deze publicatie is de definitie van SBI niet expliciet beschreven, waardoor onbekend is welke definitie door Jacobs werd aangehouden. De diagnostische waarde van PCT werd getest bij verschillende afkapwaarden ($\geq 0,5$; ≥ 1 ; $\geq 1,28$; $\geq 1,5$). In totaal werden 75 kinderen geïnccludeerd, waarvan 28 (37%) met een SBI. De mediane leeftijd was 5 jaar (IQR 1,1 tot 14), 49% was jongen.

Hubert-Dinon (2018) verrichtte een prospectieve cohortstudie naar de diagnostische waarde van PCT en CRP in het herkennen van SBI bij kinderen van 6 dagen tot 5 jaar oud, opgenomen op een Franse pediatrie spoedeisende hulp afdeling tussen 1 januari tot en met 31 december 2016. Kinderen die zich presenteerden met koorts zonder focus $\geq 38^\circ \text{C}$ thuis en/of op de spoedeisende hulp, konden worden geïnccludeerd. SBI werd gedefinieerd als invasieve bacteriële infecties, urineweginfecties, bot en gewricht infecties, bacteriële gastro-

enteritis, omphalitis en cellulitis met negatieve kweken. In totaal werden 1060 kinderen geïnccludeerd, waarvan 127 (11,2%) werden gediagnosticeerd met een SBI en 11 (1,0%) met een IBI. De mediane leeftijd was 17 maanden (IQR 6,6 tot 24,3), 52% was jongen.

Resultaten

1. Procalcitonine

1.1 Ernstige bacteriële infectie (SBI)

1.1.1 Diagnostische waarde: sensitiviteit en specificiteit

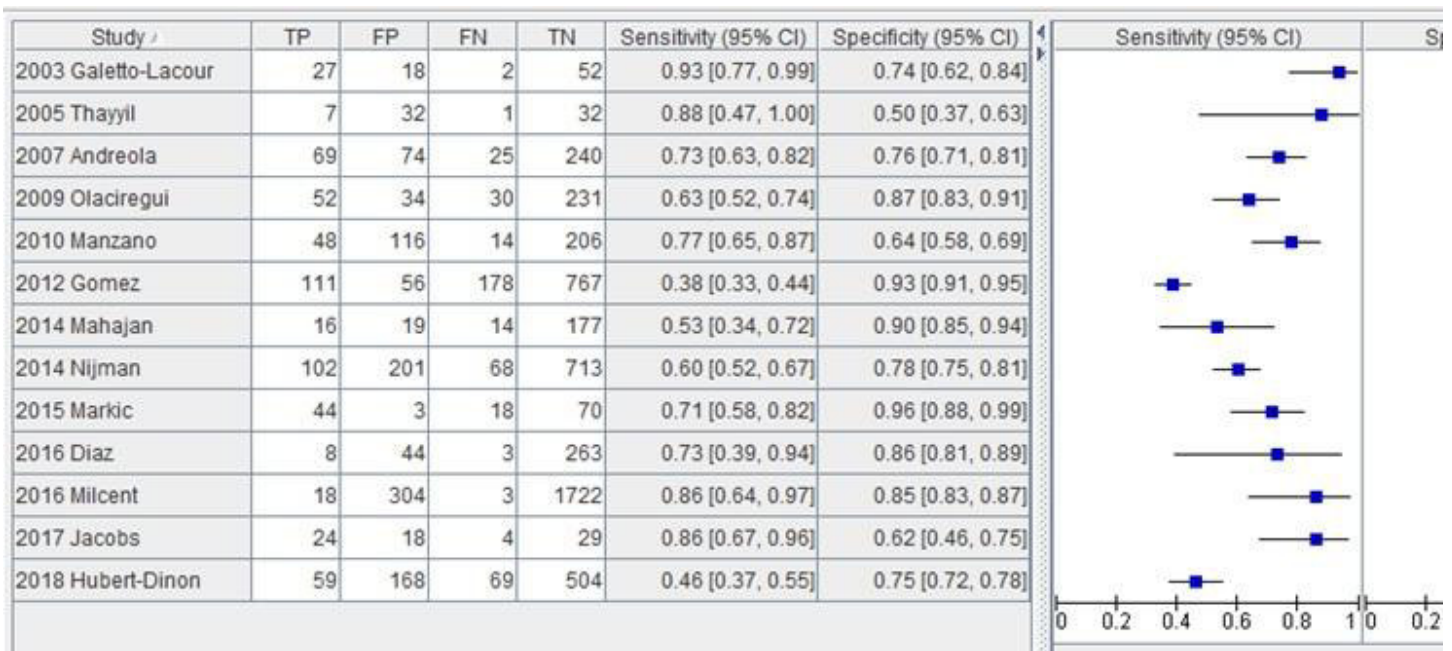
De gepoolde sensitiviteit in de review van Trippella in 7 studies met in totaal 5357 kinderen (Milcent, 2016; Markic, 2015; Nijman, 2014; Mahajan, 2014; Gomez, 2012; Olaciregui, 2009; Andreola, 2007)) voor het opsporen van SBI bij een afkappunt voor PCT van 0,5 ng/mL was 55% (95% BI 52 tot 58) en de gepoolde specificiteit was 85% (95% BI 84 tot 86).

Yo (2012) verrichtte een subgroepanalyse met de studies met een afkappunt voor PCT van 0,5 ng/mL. De gepoolde sensitiviteit in 5 studies met in totaal 1310 kinderen (Galletto-Lacour, 2003; Thayyil, 2005; Andreola, 2007; Olaciregui, 2009; Manzano, 2010) voor het opsporen van SBI bij een afkappunt voor PCT van 0,5 ng/mL was 78% (95% BI 68 tot 85) en de gepoolde specificiteit was 72% (95% BI 59 tot 82).

In de studie van Jacobs (2017) was de sensitiviteit voor het opsporen van SBI bij 75 kinderen bij een afkappunt voor PCT van 0,5 ng/mL 86% (95% BI 57 tot 96) en de specificiteit 62% (95% BI 46 tot 76).

In de studie van Hubert-Dinon (2018) was de sensitiviteit voor het opsporen van SBI bij 1060 kinderen bij een afkappunt voor PCT van 0,5 ng/mL 46% (95% BI 37 tot 56) en de specificiteit 75% (95% CI 71 tot 78). In figuur 1 zijn de sensitiviteit en specificiteit van de geïnccludeerde studies in de systematische review van Yo (2012) en de studies van Jacobs (2017) en Hubert-Dinon (2018) toegevoegd aan de sensitiviteit en specificiteit van de studies geïnccludeerd in de systematische review van Trippella.

Figuur 1 Sensitiviteit en specificiteit van procalcitonine bij een afkapwaarde van 0,5 ng/mL voor opsporen SBI (Trippella, 2017; Yo, 2012; Jacobs, 2017; Hubert-Dinon, 2018).



De gepoolde sensitiviteit in de review van Trippella (2017) in 4 studies met in totaal 4651 kinderen (Milcent, 2016; Nijman, 2014; Gomez, 2012; Olaciregui, 2009) voor het opsporen van SBI bij een afkappunt voor PCT van 2 ng/mL was 30% (95% BI 27 tot 34) en de gepoolde specificiteit was 95% (95% BI 94 tot 95).

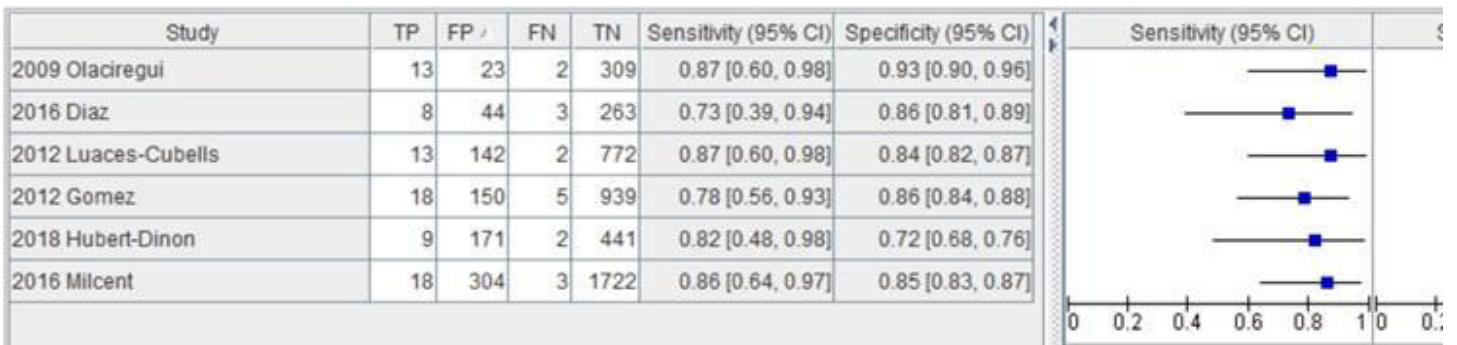
1.2 Invasieve bacteriële infectie (IBI)

1.2.1 Diagnostische waarde: sensitiviteit en specificiteit

Trippella (2017) verrichtte aparte meta-analyses naar de diagnostische waarde van PCT in de diagnose van IBI en SBI. De gepoolde sensitiviteit in 5 studies met in totaal 4692 kinderen (Diaz, 2016; Milcent, 2016; Gomez, 2012; Luaces-Dubells, 2012; Olaciregui, 2009) voor het opsporen van IBI bij een afkappunt voor PCT van 0,5 ng/mL was 82% (95% BI 73 tot 90) en de gepoolde specificiteit was 86% (95% BI 85 tot 87). De gepoolde sensitiviteit in 4 studies met in totaal 4345 kinderen (Diaz, 2016; Milcent, 2016; Gomez, 2012; Luaces-Dubells, 2012) voor het opsporen van IBI bij een afkappunt voor PCT van 2 ng/mL was 61% (95% BI 49 tot 73) en de gepoolde specificiteit 94% (95% BI 93 tot 95).

In de studie van Hubert-Dinon (2018) was de sensitiviteit voor het opsporen van IBI bij 1060 kinderen bij een afkappunt voor PCT van 0,5 ng/mL 82% (95% BI 48 tot 97) en de specificiteit 72% (95% BI 68 tot 75). In figuur 2 zijn de sensitiviteit en specificiteit van de studie van Hubert-Dinon toegevoegd aan de sensitiviteit en specificiteit van de studies geïncorporeerd in de systematische review van Trippella.

Figuur 2 Sensitiviteit en specificiteit van procalcitonine bij een afkapwaarde van 0,5 ng/mL voor opsporen IBI (Trippella, 2017; Hubert-Dinon, 2018).



2. C-reactive protein (CRP)

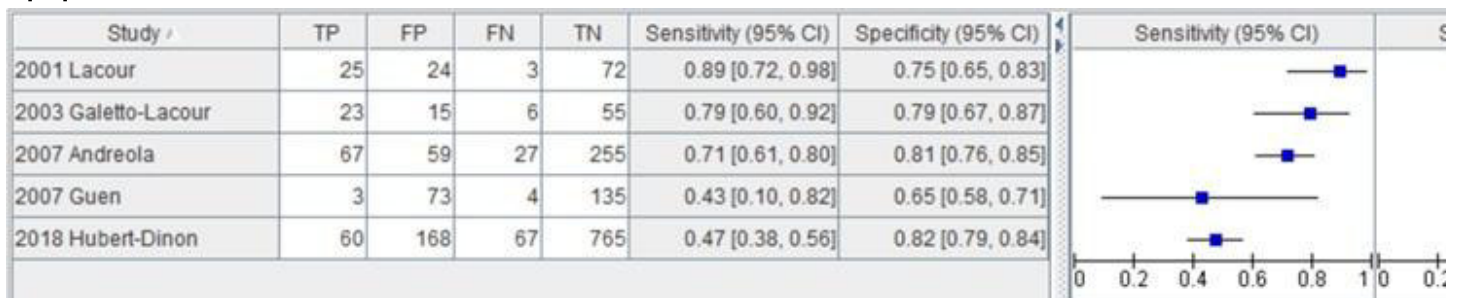
2.1 Ernstige bacteriële infectie (SBI)

2.1.1 Diagnostische waarde: sensitiviteit en specificiteit

Yo (2012) verrichtte een subgroepanalyse met de studies met een afkappunt voor CRP van 40 ng/mL. De gepoolde sensitiviteit in 4 studies met in totaal 846 kinderen (Lacour, 2001; Galetto-Lacour, 2003; Andreola, 2007; Guen, 2007) voor het opsporen van SBI bij een afkappunt voor CRP van 40 mg/L was 74% (95% BI 58 tot 85). De sensitiviteit van de individuele studies was respectievelijk 89%, 79%, 71% en 43%. De gepoolde specificiteit was 76% (95% BI 68 tot 82). De specificiteit van de individuele studies was respectievelijk 75%, 79%, 81% en 65%.

In de studie van Hubert-Dinon (2018) was de sensitiviteit voor het opsporen van SBI bij 1060 kinderen bij een afkappunt voor CRP van 40 mg/L 47% (95% BI 37 tot 57) en de specificiteit 82% (95% BI 77 tot 85). In figuur 3 zijn de sensitiviteit en specificiteit van de studie van Hubert-Dinon toegevoegd aan de sensitiviteit en specificiteit van de studies geïncludeerd in de systematische review van Yo (2012).

Figuur 3 Sensitiviteit en specificiteit van C-reactive protein bij een afkapwaarde van 40 mg/L voor opsporen SBI (Yo, 2012; Hubert-Dinon, 2018).



3. Leukocyten getal (WBC)

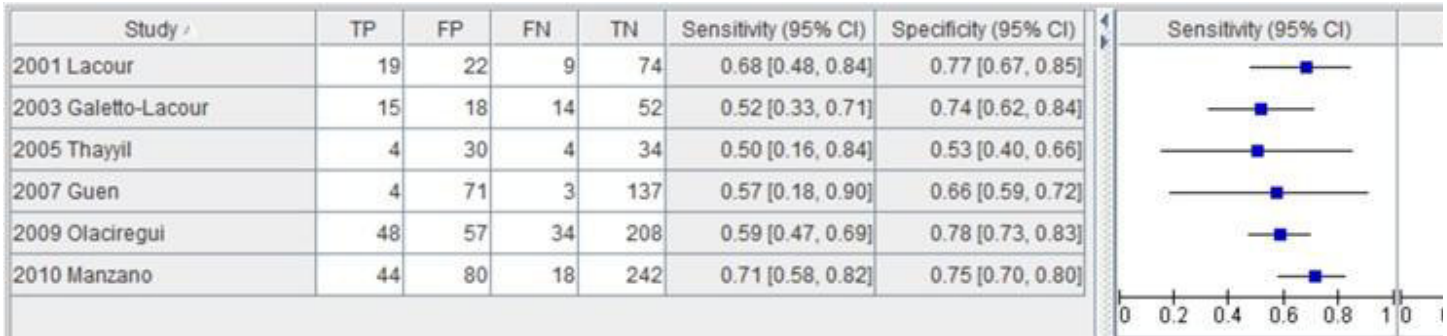
3.1 Ernstige bacteriële infectie (SBI)

3.1.1 Diagnostische waarde: sensitiviteit en specificiteit

Yo (2012) verrichtte een subgroepanalyse met de studies met een afkappunt voor WBC van 15000/mm³. De gepoolde sensitiviteit in 6 studies met in totaal 1241 kinderen (Lacour, 2001; Galetto-Lacour, 2003; Thayil, 2005; Guen, 2007; Olaciregui, 2009; Manzano, 2010) voor het opsporen van SBI bij een afkappunt voor WBC

van 15000/mm was 61% (95% BI 52 tot 70). De sensitiviteit van de individuele studies was respectievelijk 68%, 52%, 50%, 63%, 59% en 71%. De gepoolde specificiteit was 72% (95% BI 65 tot 77). De specificiteit van de individuele studies was respectievelijk 77%, 74%, 53%, 66%, 79% en 75% (figuur 4).

Figuur 4 Sensitiviteit en specificiteit van leukocyten getal bij een afkapwaarde van 15000/mm³ voor opsporen SBI (Yo, 2012).



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van vergelijkend onderzoek naar diagnostische waarde start hoog.

Sensitiviteit

De bewijskracht voor de uitkomstmaat sensitiviteit bij **SBI** voor PCT, CRP en WBC is met 2 niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias omdat het onduidelijk is of resultaten van referentiestandaard onafhankelijk van de resultaten van index test zijn beoordeeld) en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie). De bewijskracht komt daarmee uit op een GRADE 'laag'.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat sensitiviteit bij **IBI** voor PCT is met 1 niveau verlaagd naar redelijk gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias omdat het onduidelijk is of resultaten van referentiestandaard onafhankelijk van de resultaten van index test zijn beoordeeld). De bewijskracht komt daarmee uit op een GRADE 'redelijk'.

Specificiteit

De bewijskracht voor de uitkomstmaat specificiteit bij **SBI** voor PCT is met 2 niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias omdat het onduidelijk is of resultaten van referentiestandaard onafhankelijk van de resultaten van index test zijn beoordeeld) en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie). De bewijskracht komt daarmee uit op een GRADE 'laag'.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat specificiteit bij **SBI** voor CRP en WBC is met 1 niveau verlaagd naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias omdat het onduidelijk is of resultaten van referentiestandaard onafhankelijk van de resultaten van index test zijn beoordeeld). De bewijskracht komt daarmee uit op een GRADE 'redelijk'.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat specificiteit bij **IBI** voor PCT is met 1 niveau verlaagd naar redelijk gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias omdat het onduidelijk is of resultaten van referentiestandaard onafhankelijk van de resultaten van index test zijn beoordeeld). De bewijskracht komt daarmee uit op een

GRADE 'redelijk'.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de diagnostische accuratesse van point-of-care testen voor de biomarkers procalcitonine, C-reactive protein, leukocyten getal, vergeleken met positieve bloedkweken, bij kinderen met een verdenking op sepsis?

P: kinderen (leeftijd > 1 maand) met verdenking op sepsis;

I: point of care testen: procalcitonine, c-reactive protein, leukocyten getal;

C: vergelijkende testen: procalcitonine, c-reactive protein, leukocyten getal;

R: positieve bloedkweek;

O: diagnostische accuratesse (sensitiviteit (zo weinig mogelijk vals negatieven)/specificiteit);

Timing/setting: bij opname in het ziekenhuis.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte sensitiviteit van de point-of-care test een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat omdat een gemiste diagnose ernstige gevolgen kan hebben met betrekking tot morbiditeit en mortaliteit door uitstel van start met antibiotica; en specificiteit een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 29 juli 2019 met relevante zoektermen gezocht vanaf het jaar 2000 naar studies die de diagnostische waarde van de biomarkers PCT, CRP of leukocyten beschrijven in kinderen met verdenking op sepsis. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 495 treffers op. Hierbij werden vrijwel geen studies gevonden over point-of-care testen die van toepassing waren op de uitgangsvraag. Een studie onderzocht PCT als point-of-care test, maar dat betrof kinderen onder de 3 maanden waaronder ook neonaten, zonder deze groepen verder uit te splitsen (Waterfield, 2018). Een andere studie vergeleek point-of-care CRP en leukocyten testen met routine bepalingen bij kinderen met koorts op de spoedeisende hulp, maar rapporteerde niet sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose van sepsis (Ivaska, 2015).

In aanvulling op de uitgangsvraag, die gezien bovenstaande niet kon worden beantwoord, is vervolgens nog wel gekeken naar studies die de diagnostische waarde van *routinematige* PCT, CRP en leukocyten bepalingen beschrijven bij kinderen opgenomen met koorts zonder focus, ernstige bacteriële infecties (SBI) en invasieve bacteriële infecties (IBI). Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 73 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 69 studies geëxcludeerd, waaronder studies die uitsluitend meningitis behandelen (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). Uiteindelijk werden vier studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Vier publicaties zijn opgenomen in de literatuuranalyse, waarvan 2 systematische reviews en 2 cohortstudies

gepubliceerd na de zoekdatum van deze reviews. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-05-2021

Laatst geautoriseerd : 19-05-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Horan, T. C., Andrus, M., & Dudeck, M. A. (2008). CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control*, 36(5), 309-332.
- Hubert-Dibon, G., Danjou, L., Feidel-Fournial, C., Vrignaud, B., Masson, D., Launay, E., & Gras-Le Guen, C. (2018). Procalcitonin and C-reactive protein may help to detect invasive bacterial infections in children who have fever without source. *Acta Paediatrica*, 107(7), 1262-1269.
- Ivaska, L., Niemelä, J., Leino, P., Mertsola, J., & Peltola, V. (2015). Accuracy and feasibility of point-of-care white blood cell count and C-reactive protein measurements at the pediatric emergency department. *PLoS One*, 10(6), e0129920.
- Jacobs, D. M., Holsen, M., Chen, S., Fusco, N. M., & Hassinger, A. B. (2017). Procalcitonin to detect bacterial infections in critically ill pediatric patients. *Clinical pediatrics*, 56(9), 821-827.
- Trippella, G., Galli, L., De Martino, M., Lisi, C., & Chiappini, E. (2017). Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of anti-infective therapy*, 15(11), 1041-1057.
- Yo, C. H., Hsieh, P. S., Lee, S. H., Wu, J. Y., Chang, S. S., Tasi, K. C., & Lee, C. C. (2012). Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Annals of emergency medicine*, 60(5), 591-600.
- Waterfield, T., Maney, J. A., Hanna, M., Fairley, D., & Shields, M. D. (2018). Point-of-care testing for procalcitonin in identifying bacterial infections in young infants: a diagnostic accuracy study. *BMC pediatrics*, 18(1), 1-6.

Behandeling van sepsis bij kinderen

Deze module is onderverdeeld in submodules waarin de volgende uitgangsvragen worden behandeld:

1. Welke initiële vaatvulling dient toegepast te worden bij kinderen met ernstige sepsis of septische shock?
2. Wat is de waarde van vroeg starten met vasoactieve medicatie vergeleken met geen vasoactieve medicatie bij kinderen met septische shock?
3. Hoe dient het empirisch antibioticabeleid bij kinderen met sepsis eruit te zien?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-05-2021

Laatst geautoriseerd : 19-05-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Hemodynamische ondersteuning bij sepsis bij kinderen

Uitgangsvraag

Welke initiële vaatvulling dient toegepast te worden bij kinderen met ernstige sepsis of septische shock?

Aanbeveling

Dien bij kinderen met een septische shock vochtbolussen van 10 ml/kg toe op geleide van klinische tekenen van de bloedsomloop. Op basis van de huidige APLS-richtlijn en de 'surviving sepsis guideline' adviseren wij om dit in het eerste uur toe te dienen en hiervoor een gebalanceerde oplossing (zoals Ringerlactaat of PlasmaLyte) te gebruiken.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Samenvattend kunnen we stellen dat het onduidelijk is wat het effect is van een restrictieve vochtbehandeling vergeleken met een liberale vochtbehandeling op de uitkomst van kinderen met sepsis of ernstige septische shock.

Er zijn tot op heden geen goede gerandomiseerde studies naar het effect van een restrictief versus een liberaal vochtbeleid bij kinderen met sepsis of septische shock uitgevoerd. De studie met de hoogste bewijslast laat zien dat een sterk restrictief vochtbeleid een lagere mortaliteit tot gevolg heeft (Maitland, 2011). Echter, deze studie betreft een bijzondere patiëntpopulatie (onder andere veel kinderen met malaria) in een low income country en is niet goed vergelijkbaar met de Nederlandse situatie.

Het is van belang om de mogelijke bijwerkingen van een liberaal vochtbeleid in deze mee te nemen. De studies van Sethi (2018) en Flores-González (2019) laten zien dat vocht overvulling een negatief effect kan hebben op het ziektebeloop. Om die reden zou een liberaal vochtbeleid potentieel ongunstig kunnen zijn hoewel dat niet uit de literatuur analyse naar voren is gekomen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Niet van toepassing.

Kosten (middelenbeslag)

Gezien de lage kosten van infusievloeistoffen en de onduidelijke uitkomsten speelt het kostenaspect hier geen rol. (De apotheekinkoopprijs voor NaCl 0,9% is ca. € 2,60. Gebalanceerde oplossingen zijn iets duurder, Ringerlactaat €3,50 en PlasmaLyte €3,85.)

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Niet van toepassing.

Haalbaarheid en implementatie

Niet van toepassing.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Er is geen bewijs is om voor een restrictief dan wel een liberaal vochtbeleid te kiezen. Echter, er zijn wel potentiële nadelen aan een liberaal vochtbeleid verbonden. Om die reden is het logisch om een restrictief vochtbeleid te adviseren ondanks de lage bewijslast. Bij gebrek aan bewijslast kan de kennis van hemodynamische fysiologie hier extra ondersteuning bieden. Het toedienen van vochtbolussen dient om het slagvolume van het hart, en daarmee de cardiac output te vergroten. Met het ophogen van de cardiac output neemt het transport van zuurstof en nutriënten naar de weefsels toe. In geval van shock is dat de meest efficiënte therapie. Op het moment dat het slagvolume niet meer toeneemt zal een vochtbolus tot oedeem leiden en niet meer functioneel zijn. Het slagvolume kan gemeten worden maar dat is vooralsnog voorbehouden aan een intensive care omgeving gezien de complexiteit en de daarvoor noodzakelijke expertise. Klinisch kan het slagvolume (of cardiac output) moeilijk worden ingeschat en kan alleen naar verschillende parameters gekeken worden die een afgeleide vormen. Dit kunnen zijn bloeddruk, hartslag, capillaire refill, diurese en dergelijken. Het lijkt daarom efficiënt om vochtbolussen te gebruiken met een niet te groot volume en deze te sturen op geleide van de genoemde klinische parameters. Zolang er verbetering lijkt te zijn kan een volgende vochtbolus overwogen worden, indien er geen verbetering is dient er geen vochtbolus meer gegeven te worden. Onze zoekvraag was niet gericht op de soort infuusvloeistof waarmee de vulling gegeven wordt. In de literatuur worden NaCl 0.9% of gebalanceerde infuusvloeistoffen zoals Ringerlactaat of Plasmalyte het meest gebruikt. Gezien het risico op een hyperchloremische acidose wordt in de huidige Nederlandse APLS-richtlijn (Turner, 2015) en de 'surviving sepsis guideline' (Weiss, 2020) geadviseerd om bij shock vullingen met een gebalanceerde oplossing te geven.

Onderbouwing

Achtergrond

Vaatvulling wordt, tot nog toe, als eerste en makkelijk toepasbare therapie aanbevolen in zowel de APLS als ook andere richtlijnen. Echter, overvulling kan aanleiding geven tot een langer IC beloop en eventueel zelfs overlijden. De discussie in de literatuur gaat over hoe deze overvulling voorkomen kan worden. Daarom is het actueel om na te gaan welke hoeveelheid vocht initieel (circa eerste uur) toegediend moet worden. Dat wil zeggen liberaal (tot circa 60 ml/kg in 3 giften) of restrictief (< 10 ml/kg per gift) in korte tijd, met herhaling op geleide van parameters en eventueel aangevuld met continue dosering vasoactieve geneesmiddelen zoals noradrenaline of adrenaline.

Conclusies

Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect is van een restrictieve vochtbehandeling vergeleken met een liberale vochtbehandeling op mortaliteit bij kinderen met sepsis of ernstige septische shock. <i>Bronnen: (Benakatti, 2014; Inwald, 2019; Maitland, 2011; Santhanam, 2008)</i>
-------------------------------------	--

Laag GRADE	Mogelijk is er geen verschil in de opnameduur in het ziekenhuis tussen kinderen die vochtbolussen van 10 mL/kg kregen vergeleken met 20 mL/kg voor sepsis of ernstige septische shock. <i>Bronnen: (Inwald, 2019)</i> Mogelijk is er geen verschil in de opnameduur op de PICU tussen kinderen die vochtbolussen van 10 mL/kg kregen vergeleken met 20 mL/kg voor sepsis of ernstige septische shock. <i>Bronnen: (Inwald, 2019)</i>
Zeër laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect is van een restrictieve vochtbehandeling vergeleken met een liberale vochtbehandeling op het aantal beademing (vrije-) dagen bij kinderen met sepsis of ernstige septische shock. <i>Bronnen: (Benakatti, 2014; Inwald, 2019; Maitland, 2011; Santhanam, 2008)</i>
- GRADE	Er werden geen studies geïnccludeerd waarin was gekeken naar de volgende uitkomstmaten: aantal vasoactieve infusie (vrije-)dagen, acute nieraandoening of niertransplantatie, meervoudige orgaandisfunctie, cumulatieve vochtbalans en lange termijn (neurologische) uitkomsten. Het is hierdoor onbekend wat het effect van een restrictieve behandeling vergeleken met een liberale behandeling op het voorkomen van deze uitkomstmaten is bij kinderen met sepsis of ernstige septische shock.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Li (2018) verrichtte een systematische review en meta-analyse naar de effecten van een restrictieve vloeistofbehandeling vergeleken met een liberale vloeistofbehandeling bij volwassenen en kinderen met sepsis of septische shock. De search werd verricht op 16 januari 2018 in de databases Medline, Embase en CENTRAL. Er werden geen studies geïnccludeerd met volwassen deelnemers. In totaal werden 3 studies geïnccludeerd met 3402 kinderen (Benakatti, 2014; Maitland, 2011; Santhanam, 2008). Benakatti (2014) en Santhanam (2008) beschreven kinderen met septische shock, de studie van Maitland (2011) beschreef kinderen met koorts en een bedreigde bloedsomloop. De definities van een restrictieve en liberale behandeling verschilden tussen de studies. Tabel 1 presenteert een beknopt overzicht van de kenmerken van de behandelingen per studie.

Aanvullend werd één losse RCT van Inwald (2019) geïnccludeerd. De studie beschreef de resultaten van een pilotstudie waarin was gekeken naar de effecten van een restrictief vochtbeleid (10ml/kg bolussen) vergeleken met standaard beleid (20ml/kg bolussen) bij kinderen met tekenen van septische shock waarbij een infectie werd vermoed. In totaal werden 75 kinderen gerandomiseerd, in beide groepen trok 1 patiënt zich terug uit het onderzoek. Hierdoor werden 39 kinderen (mediane leeftijd 11 maanden (IQR 1 tot 35)) restrictief behandeld

(vochtbolussen van 10 mL/kg, elke 15 minuten tot maximale duur van 4 uur) en werden 34 kinderen (mediane leeftijd 2 maanden (IQR 1 tot 17)) liberaal behandeld (vochtbolussen van 20 mL/kg, elke 15 minuten tot maximale duur van 4 uur). Gemiddelde duur van follow-up was onbekend.

Tabel 1 Beschrijving van de kenmerken van de vochtbehandeling per geïnccludeerde studie in het Cochrane review van Li (2018)

Auteur (jaartal)	N totaal (leeftijd range)	Restrictieve behandeling (n (leeftijd), behandelkenmerken)	Liberaal behandeling (n (leeftijd), behandelkenmerken)	Follow-up
Benakatti (2014)	101 (3 tot 144 maanden oud)	N= onbekend (gemiddelde leeftijd onbekend) Gemiddeld 42,6 mL/kg (SD 82,6) Behandelduur onbekend	N= onbekend (gemiddelde leeftijd onbekend) Gemiddeld 339 mL/kg (SD 117) Behandelduur onbekend	12 maanden
Maitland (2011)	3141 (60 dagen tot 12 jaar oud)	Gemiddeld 1,2 mL/kg, zonder bolus controle (n=1044) Behandelduur: eerste 8 uur	Groep 1: 20 mL/kg 5% albumineoplossing (n=1050) Groep 2: 20 mL/kg 0,9% zoutoplossing (n=1047) Behandelduur: eerste 8 uur	24 weken
Santhanam (2008)	160 (1 maand tot 12 jaar oud)	20 mL/kg in 20 minuten, maximum tot 60 mL/kg in 1 uur, gevolgd door toediening dopamine bij septische shock (n = 80)	40 mL/kg in 15 minuten, gevolgd door dopamine en verdere titratie van de behandeling (n = 80)	13 maanden

Resultaten

Doordat de aantallen per groep in de studie van Benakatti (2014) onbekend waren, kunnen de resultaten uit deze studie alleen beschrijvend worden gepresenteerd.

1. Mortaliteit

Vier studies beschreven de uitkomstmaat mortaliteit (Benakatti, 2014; Inwald, 2019; Maitland, 2011; Santhanam, 2008). De uitkomst werd beschreven als het totaal aantal sterfgevallen in het ziekenhuis/ intensive care unit. Twee studies (Inwald, 2019; Maitland, 2011) beschreven daarnaast ook het aantal sterfgevallen tijdens follow-up.

Benakatti (2014) rapporteerde dat sterfte op de PICU niet verschilde tussen de groepen: 18,5% bij restrictieve behandeling (gemiddeld 42,6 mL/kg; SD 82,6) vergeleken met 23,4% bij liberale behandeling (gemiddeld 339 mL/kg; SD 117). Het exacte aantal patiënten per groep was onbekend.

Inwald (2019) rapporteerde dat er geen sterfgevallen (0%) waren in de restrictieve groep (bolussen 10 mL/kg) en geen sterfgevallen (0%) waren in de liberale groep (bolussen 20 mL/kg). Ook 30 dagen na randomisatie werden er geen sterfgevallen gerapporteerd.

Maitland (2011) rapporteerde minder sterfte bij kinderen die restrictief (gemiddeld 1,2 mL/kg, zonder bolus controle) vergeleken met liberaal (20 mL/kg met 5% albumine- of 0,9% zoutoplossing) werden behandeld. Sterfte werd gerapporteerd bij 76 van de 1044 kinderen (7,3%) in de restrictieve groep vergeleken met 221 van de 2097 kinderen (10,5%) in de liberale groep (RR 0,69 (95%BI 0,54 tot 0,89)). Ook vier weken na randomisatie was sterfte na restrictieve behandeling lager vergeleken met een liberale behandeling: 91 van de 1044 kinderen (8,7%) in de restrictieve groep vergeleken met 254 van de 2097 (12,1%) kinderen in de liberale groep waren overleden (RR 0,72; 95% BI 0,57 tot 0,90).

Santhanam (2008) rapporteerde geen verschil in sterfte tussen kinderen die restrictief (20 mL/kg) of liberaal (40 mL/kg) werden behandeld. Mortaliteit werd gerapporteerd bij 13 van de 73 kinderen (17,8%) in de restrictieve groep vergeleken met 13 van de 74 kinderen (17,7%) in de liberale groep (RR 1,01; 95% BI 0,50 tot 2,04).

2. Opnameduur

Eén studie beschreef de uitkomstmaat opnameduur (Inwald, 2019), deze uitkomst werd gedefinieerd als de verblijfsduur in het ziekenhuis. Voor de kinderen die werden opgenomen op de PICU werd ook de duur van de PICU opname gerapporteerd.

Inwald (2019) rapporteerde dat er geen verschil was in de opnameduur tussen kinderen die restrictief (bolussen 10 mL/kg) of liberaal (bolussen 20 mL/kg) werden behandeld: mediane opnameduur 4 dagen (IQR 3 tot 7) versus mediane opnameduur 5 dagen (IQR 4 tot 8)) (verschil -1 dag (95% BI -2,5 tot 0,5)). Er werden 10 kinderen (26%) in de restrictieve groep en 11 kinderen in de liberale groep (32%) opgenomen op de PICU. Er was geen verschil in PICU opnameduur tussen kinderen die restrictief (mediaan 45 uur (IQR 18 tot 143) of liberaal (mediaan 119 uur; IQR 52 tot 228) werden behandeld (verschil -65 uur; 95% BI -171 tot 4)).

3. Aantal beademing(-vrije) dagen

Drie studies rapporteerden de uitkomst het aantal beademing (-vrije) dagen (Benakatti, 2014; Inwald, 2019; Santhanam, 2008). Benakatti (2014) definieerde dit als het aantal beademing-vrije dagen bij patiënten die 28 dagen na interventie nog in leven waren. Inwald (2019) definieerde dit als het aantal dagen gebruik van mechanische beademing. Santhanam (2008) definieerde dit als het *adverse event* 'behoefte aan beademing'.

Benakatti (2014) rapporteerde dat het aantal beademing-vrije dagen in patiënten die 28 dagen na interventie nog in leven waren hoger was bij restrictieve behandeling (gemiddeld 42,6 mL/kg; SD 82,6) vergeleken met een liberale behandeling (gemiddeld 339 mL/kg; SD 117): gemiddeld 9,9 beademing-vrije dagen (SD 5,2) versus 6,3 beademing-vrije dagen (SD 5,8)). Het exacte aantal patiënten per groep was onbekend.

Inwald (2019) rapporteerde dat er geen verschil was in de duur van het gebruik van mechanische beademing tussen kinderen die restrictief (vochtbolussen 10 mL/kg) of liberaal (vochtbolussen 20 mL/kg) werden behandeld. In totaal werden 4 kinderen (11%) in de restrictieve groep (mediane duur 6 dagen; IQR 4 tot 8) en 8 kinderen (32%) in de liberale groep (mediane duur 5,5 dagen; IQR 4 tot 8,5) behandeld met mechanische beademing (verschil 0 dagen; 95% BI -5,9 tot 5,9).

Santhanam (2008) rapporteerde dat er geen verschil was in de behoefte aan beademing tussen kinderen die restrictief (20 mL/kg) of liberaal (40 mL/kg) werden behandeld. Behoefte aan beademing werd gerapporteerd bij

32 van de 73 kinderen (43,8%) in de restrictieve groep vergeleken met 38 van de 74 kinderen (51,4%) in de liberale groep (RR 0,85; 95% BI 0,61 tot 1,20).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van RCT's start hoog.

Mortaliteit

De bewijskracht voor de uitkomst mortaliteit is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias in de studie van Li, 2018 en Inwald, 2019); inconsistentie in de resultaten (imprecisie); omdat het exacte aantal patiënten per arm onbekend was in de studie van Benakatti (2014) en omdat de studie van Inwald (2019) niet gepowered was op het aantonen van verschillen in deze uitkomstmaat. De bewijskracht komt daarmee uit op een GRADE 'zeer laag'.

Opnameduur

De bewijskracht voor de uitkomst opnameduur is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias in de studie van Inwald, 2019) en omdat de studie van Inwald (2019) niet gepowered was op het aantonen van verschillen in deze uitkomstmaat. De bewijskracht komt daarmee uit op een GRADE 'laag'.

Aantal beademing(-vrije) dagen

De uitkomst aantal beademing (vrije-)dagen is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias in de studie van Li, 2018 en Inwald, 2019); inconsistentie in de resultaten (imprecisie); omdat het exacte aantal patiënten per arm onbekend was in de studie van Benakatti (2014) en omdat de studie van Inwald (2019) niet gepowered was op het aantonen van verschillen in deze uitkomstmaat. De bewijskracht komt daarmee uit op een GRADE 'zeer laag'.

Er werden geen studies geïnccludeerd waarin de volgende uitkomstmaten werden bestudeerd: aantal vasoactieve infusie (vrije-)dagen, acute nieraandoening of niertransplantatie, meervoudige orgaandisfunctie, cumulatieve vochtbalans en lange termijn (neurologische) uitkomsten. Hierdoor kon er geen GRADE-beoordeling plaatsvinden van de bewijskracht.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een restrictieve hemodynamische behandeling ten opzichte van een liberale hemodynamische behandeling bij kinderen met sepsis?

P: kinderen (leeftijd > 1 maand) met sepsis;

I: restrictieve of conservatieve hemodynamische behandeling (< 10 ml/kg bolus);

C: liberale hemodynamische behandeling (20 ml/kg bolus tot 3 keer (60 ml/kg) in het eerste uur);

O: mortaliteit, opnameduur, aantal beademing(-vrije) dagen, aantal vasoactieve infusie (vrije-) dagen, acute nieraandoening of niertransplantatie, meervoudige orgaandisfunctie, cumulatieve vochtbalans, lange termijn (neurologische) uitkomsten.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en het aantal beademing(-vrije) dagen, aantal vasoactieve infusie (vrije-)dagen, acute nieraandoening of niertransplantatie, meervoudige orgaandisfunctie, cumulatieve vochtbalans en lange termijn (neurologische) uitkomsten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep hield de GRADE-default grenzen (25% voor dichotome uitkomstmaten en 0,5 SD voor continue uitkomstmaten) aan als een klinisch (patiënt) relevant verschil (Schüneman, 2013).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is op 16 juli 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en observationele cohortstudies waarin is gekeken naar hemodynamische ondersteuning bij kinderen met ernstige sepsis of septische shock. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 114 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: studie betrof gerandomiseerd onderzoek naar restrictieve hemodynamische behandeling vergeleken met een liberale hemodynamische behandeling bij kinderen met ernstige sepsis of septische shock. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 8 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 6 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 2 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Eén systematische review met meta-analyse en één losse RCT zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-05-2021

Laatst geautoriseerd : 19-05-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Benakatti, G., Singhi, S., Jayshree, M., & Bansal, A. (2014). Conventional versus. restrictive maintenance fluid regime in children with septic shock after initial resuscitation: a randomized open label controlled pilot trial. *Pediatric Critical Care Medicine* | Society of Critical Care Medicine, 15(4_suppl), 30.

Flores-González, J. C., Valladares, C. M., Castilla, C. Y., Mayordomo-Colunga, J., Quesada, S. P., Delgado, C. M. M., ... & Romero, A. J. A. (2019). Association of Fluid Overload With Clinical Outcomes in Critically Ill Children With Bronchiolitis: Bronchiolitis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (BRUCIP) Study. *Pediatric Critical Care Medicine*, 20(3), e130-

e136.

Inwald DP, Canter R, Woolfall K, Mouncey P, Zenasni Z, O'Hara C, Carter A, Jones N, Lytle MD, Nadel S, Peters MJ, Harrison DA, Rowan KM; PERUKI (Paediatric Emergency Research in the UK and Ireland) and PICS SG (Paediatric Intensive Care Society Study Group). Restricted fluid bolus volume in early septic shock: results of the Fluids in Shock pilot trial. *Arch Dis Child*. 2019 May;104(5):426-431.

Li D, Li X, Cui W, Shen H, Zhu H, Xia Y. Liberal versus conservative fluid therapy in adults and children with sepsis or septic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 12. Art.No.: CD010593.

Maitland, K., Kiguli, S., Opoka, R. O., Engoru, C., Olupot-Olupot, P., Akech, S. O., ... & Brent, B. (2011). Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *New England Journal of Medicine*, 364(26), 2483-2495.

Santhanam, I., Sangareddi, S., Venkataraman, S., Kissoon, N., Thiruvengadamudayan, V., & Kasthuri, R. K. (2008). A prospective randomized controlled study of two fluid regimens in the initial management of septic shock in the emergency department. *Pediatric emergency care*, 24(10), 647-655.

Sethi, S. K., Raghunathan, V., Shah, S., Dhaliwal, M., Jha, P., Kumar, M., ... & Raina, R. (2018). Fluid overload and renal angina index at admission are associated with worse outcomes in critically ill children. *Frontiers in pediatrics*, 6, 118.

Turner, N. M., & Leroy, P. L. (Eds.). (2015). *Advanced paediatric life support: de Nederlandse editie*. Bohn Stafleu van Loghum.

Weiss, S. L., Peters, M. J., Alhazzani, W., Agus, M. S., Flori, H. R., Inwald, D. P., ... & Tissieres, P. (2020). Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive care medicine*, 46(1), 10-67.

Vasoactieve medicatie bij sepsis bij kinderen

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van vroeg starten met vasoactieve medicatie vergeleken met geen vasoactieve medicatie bij kinderen met septische shock?

Aanbeveling

Overweeg, in overleg met PICU, om bij kinderen met een septische shock die onvoldoende reageren op vochtbolussen vroegtijdig te starten met verdunde noradrenaline via een perifere infuus.

Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de literatuurschat is het onduidelijk wat het effect is van een behandeling met vroege behandeling met noradrenaline en vloeistofrestrictie vergeleken met meer liberale vochtbolussen op mortaliteit bij kinderen met septische shock.

Er is onvoldoende bewijskracht door gebrek aan prospectief gerandomiseerde studies naar het effect van vroege inotropische ondersteuning in combinatie met restrictief vochtbeleid vergeleken met liberaal vochtbeleid. De enige studie uit de literatuurschat betreft een observationele studie met een historisch cohort.

Met betrekking tot de uitkomstmaten opnamedagen PICU en cumulatieve vochtbalans wordt in de literatuur onvoldoende bewijskracht geleverd ten gunste van een van beide behandelingen (vroege inotropie en restrictief vochtbeleid versus liberaal vochtbeleid). Echter kan een liberaal vochtbeleid potentieel leiden tot een overvullingsbeeld en daarmee tot een ongunstiger ziektebeloop (zie uitgangsvraag 4.1).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Niet van toepassing.

Kosten (middelenbeslag)

Niet van toepassing.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

De kinderarts die in een perifere ziekenhuis een patiënt met septische shock behandelt, dient bereid te zijn om noradrenaline te starten over een perifere infuus (na overleg met de regionale PICU).

Haalbaarheid en implementatie

Het vroeg kunnen starten van noradrenaline vereist geen aanschaf van specifieke apparatuur. Monitoring van vitale parameters zoals reeds gedaan wordt is voldoende.

Voor het starten van noradrenaline adviseren wij wel om overleg te plegen met de regionale PICU ten aanzien van startdosering, oplossing, enzovoort.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Het is onduidelijk of een beleid met vroeg starten van noradrenaline en restrictieve vochtbolussen effectiever is dan een liberaler vochtbeleid. Echter overvulling is geassocieerd met een minder goede outcome en ernstige hypotensie kan veroorzaakt worden door systemische vasoplegie die niet goed reageert op volumetherapie. Daarom is bij kinderen met hypotensie, naast vochtbolussen, het vroeg starten van noradrenaline met septische shock te overwegen.

Op de intensive care worden vasoactieve middelen meestal toegediend via een centraal veneuze catheter (CVC) in verband met het risico op extravasatie. Echter in gevallen van shock kan niet altijd gewacht worden op het inbrengen van een CVC en dient snel begonnen worden via de intraveneuze toegang die wel voor handen is. Het verdient daarom aanbeveling de noradrenaline te verdunnen en toe te dienen via een goed lopend perifeer infuus. Omdat er een klein risico op extravasatie is dient het infuus regelmatig gecontroleerd te worden. Verdunning kan worden uitgevoerd door 1 mg noradrenaline op te lossen in 50 ml NaCl 0,9% of gluc 5%, zo wordt een oplossing van 20 microgram/ml verkregen. De startdosering is ongeveer 0,1 microgram/kg/min op geleide van bloeddruk.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij de acute opvang van kinderen met septische shock is volume therapie met NaCl 0,9% of Ringerlactaat de standaardbehandeling. Echter, recente literatuur laat zien dat overvulling in het verloop van sepsis aanleiding geeft tot verhoogde kans op complicaties of zelfs overlijden. Het beperken van initiële volume therapie staat in de aandacht. Daarnaast zou het vroeg starten van vasoactieve medicatie een efficiënte behandeling kunnen zijn. Ten eerste door het beperken van volume therapie en ten tweede door een mogelijk additioneel positief effect, bijvoorbeeld op de bloeddruk.

Conclusies

Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect is van een behandeling met vroege behandeling met noradrenaline en vloeistofrestrictie vergeleken met meer liberale vochtbolussen op mortaliteit bij kinderen met septische shock. <i>Bronnen: (Ranjit, 2016)</i>
Ze er laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect is van een behandeling met vroege behandeling met noradrenaline en vloeistofrestrictie vergeleken met meer liberale vochtbolussen op opnameduur op de PICU bij kinderen met septische shock. <i>Bronnen: (Ranjit, 2016)</i>

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect is van een behandeling met vroege behandeling met noradrenaline en vloeistofrestrictie vergeleken met meer liberale vochtbolussen op cumulatieve vochtbalans bij kinderen met septische shock. <i>Bronnen: (Ranjit, 2016)</i>
- GRADE	Er werden geen studies geïnccludeerd waarin werd gekeken naar de volgende uitkomstmaten: morbiditeit, opnameduur ziekenhuis en nierinsufficiëntie. Het is hierdoor onbekend wat het effect van een behandeling met vroege behandeling met noradrenaline en met vloeistofrestrictie vergeleken met meer royale vochtbolussen op het voorkomen van deze uitkomstmaten is bij kinderen met een septische shock.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden geen gerandomiseerde studies geïnccludeerd, enkel 1 prospectieve observationele studie met een historisch cohort (Ranjit, 2016). Ranjit onderzocht het effect van vroege behandeling met noradrenaline met kleinere vochtbolussen vergeleken met de benadering van de American College of Critical Care Medicine (ACCM) met meer liberale vochtbolussen en vasoactieve-inotropische middelen bij kinderen met septische shock. Alle kinderen waren tussen 1 maand en 16 jaar oud en werden behandeld in een PICU van een tertiair kinderziekenhuis in India, tussen april 2014 en oktober 2015. In totaal werden 27 kinderen geïnccludeerd in de vroege behandeling met noradrenaline groep en deze werden vergeleken met een historisch cohort van 41 kinderen die volgens de ACCM richtlijn werden behandeld. Demografische factoren zoals leeftijd en geslacht werden niet gerapporteerd. De noradrenaline groep werd geïnccludeerd als ze na 30 ml/kg vloeistof nog in shock waren en ontvingen dan 0,05 tot 0,1 mcg/kg/min noradrenaline via een perifere lijn. De perifere lijn werd gewijzigd in een centrale lijn zodra de centrale toegang veilig was. Indien de shock niet opgelost was na initiële vochtbolussen plus noradrenaline, werd verdere cardiovasculaire therapie (vloeistof, inotrope, of vasoactief) ingezet. In de historische controlegroep werd ten minste 40 ml/kg (40 tot 60ml/kg) vloeistof toegediend na eerste stabilisatie (inclusief point-of care testen, eerste uur antibiotica en ademhalingsondersteuning) en inotrope of vasoactieve therapie geïnitieerd. Beide groepen ontvingen multimodal monitoring (MMM) bestaande uit klinische beoordeling, invasieve arteriële monitoring en gefocust echocardiografie. De gemiddelde duur van follow-up was onbekend.

Resultaten

1. Mortaliteit (cruciaal)

Ranjit (2016) rapporteerde geen verschil in mortaliteit tussen de 2 groepen. Mortaliteit werd gerapporteerd bij 3 van de 27 kinderen in de groep die vroege behandeling met noradrenaline ontvingen met kleinere vochtbolussen en bij 4 van de 41 kinderen in de groep die meer liberale vochtbolussen en vasoactieve-inotropische middelen ontvingen (RR 1,14; 95% BI 0,28 tot 4,69).

2. Morbiditeit (belangrijk)

De uitkomstmaat morbiditeit werd niet als uitkomstmaat gerapporteerd in het artikel van Ranjit (2016).

3. Opnameduur ziekenhuis (belangrijk)

De uitkomstmaat opnameduur in het ziekenhuis werd niet als uitkomstmaat gerapporteerd in het artikel van Ranjit (2016).

4. Opnameduur IC (belangrijk)

Ranjit (2016) rapporteerde een statistisch significant ($P=0,002$) kortere opnameduur op de PICU bij kinderen in de groep die vroege behandeling met noradrenaline ontvingen (mediane opnameduur PICU 4 dagen; range 3 tot 6) vergeleken met de groep die meer liberale vochtbolussen en vasoactieve-inotropische middelen ontvingen (mediane opnameduur PICU 6 dagen; range 4 tot 8).

5. Nierinsufficiëntie (belangrijk)

De uitkomstmaat nierinsufficiëntie werd niet als uitkomstmaat gerapporteerd in het artikel van Ranjit (2016).

6. Cumulatieve vochtbalans (belangrijk)

Ranjit (2016) rapporteerde statistisch significant ($P=0,0001$) minder positieve vochtbalansen over 24-uur (96 mL/kg) in de groep die vroege behandeling met noradrenaline ontvingen (gemiddeld 4,8; SD 4,5) vergeleken met de groep die meer liberale vochtbolussen en vasoactieve-inotropische middelen ontvingen (gemiddeld 9,6; SD 3,8).

Bewijskracht van de literatuur

Niet gerandomiseerde experimentele studies (quasi-RCT) starten in principe op een hoog niveau van bewijs.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten mortaliteit, opnameduur PICU en cumulatieve vochtbalans is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias vanwege ontbreken randomisering en blinding) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht komt daarmee uit op een GRADE 'zeer laag'.

Er werden geen studies geïnccludeerd waarin de volgende uitkomstmaten werden bestudeerd: morbiditeit, opnameduur ziekenhuis en nierinsufficiëntie. Hierdoor kon er geen GRADE-beoordeling plaatsvinden van de bewijskracht voor deze uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van vroeg starten met vasoactieve medicatie vergeleken met niet starten van vasoactieve medicatie bij kinderen met septische shock?

P: kinderen (leeftijd > 1 maand) met septische shock;

I: vroege vasoactieve medicatie (binnen het eerste uur);

C: geen vasoactieve medicatie;

O: mortaliteit door sepsis, morbiditeit door sepsis, opnameduur ziekenhuis, opnameduur IC, nierinsufficiëntie, cumulatieve vochtbalans.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en morbiditeit, opnameduur ziekenhuis, opnameduur IC, nierinsufficiëntie en cumulatieve vochtbalans voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep hield de GRADE-default grenzen (25% voor dichotome uitkomstmaten en 0,5 SD voor continue uitkomstmaten) aan als een klinisch (patiënt) relevant verschil (Schüneman, 2013).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 16 juli 2019 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en observationeel onderzoek waarin is gekeken naar vasoactieve medicatie bij kinderen met septische shock. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 114 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: studie betrof gerandomiseerd onderzoek naar vroege vasoactieve medicatie vergeleken met geen vasoactieve medicatie bij kinderen met septische shock. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 5 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 4 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studie definitief geselecteerd.

Resultaten

Eén niet-gerandomiseerde studie werd opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-05-2021

Laatst geautoriseerd : 19-05-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Ranjit, S., Natraj, R., Kandath, S. K., Kissoon, N., Ramakrishnan, B., & Marik, P. E. (2016). Early norepinephrine decreases fluid and ventilatory requirements in pediatric vasodilatory septic shock. Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine, 20(10), 561

Empirisch antibioticabeleid bij sepsis bij kinderen

Uitgangsvraag

Hoe dient het empirisch antibioticabeleid bij kinderen met sepsis eruit te zien?

Aanbeveling

Voor de keuze van empirische antibiotische behandeling van sepsis bij kinderen wordt verwezen naar het digitale antibioticumboekje (tabblad kinderen) van de SWAB. Zo snel mogelijk toedienen van een antibioticum is van groot belang. Conform de 'surviving sepsis guideline' dient dit bij septische shock binnen 1 uur te gebeuren. Bij een verdenking sepsis dient dit binnen 3 uur gegeven te worden.

Voor doseringen wordt verwezen naar het Kinderformularium.

Overwegingen

In de eerste plaats is vaststelling van het (vermoedelijk) focus en het type infectie en de daarbij behorende meest waarschijnlijke verwekkers van sepsis van belang. Andere factoren die een rol spelen bij de empirische sepsistherapie zijn onder andere recent antibioticagebruik, eventuele allergieën, de nier- en leverfunctie, de afweerstatus van de patiënt, langdurige neutropenie, en de ernst van infectie.

Voor de keuze van antibiotische behandeling van verschillende infecties bij kinderen wordt verwezen naar het landelijke digitale antibioticumboekje, tabblad kinderen (<https://children.swabid.nl>), dat door sectie Pediatrische Infectieziekten en Immunologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde in samenwerking met de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) is samengesteld en continu onderhouden wordt.

Naast de adviezen in het digitale antibioticumboekje is het noodzakelijk om eerdere kweekuitslagen van de patiënt, epidemiologie en resistentiepatronen in het eigen centrum en voorkeur voor bepaalde middelen mee te wegen.

Voor deze richtlijn is bekeken of gegevens uit het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie (ISIS-AR) een aanvulling kunnen zijn op de adviezen van de SWAB voor de behandeling van sepsis bij kinderen. ISIS-AR verzamelt de uitkomsten van gevoeligheidsbepalingen voor antibiotica die verricht worden in de routine microbiologische diagnostiek door Nederlandse medisch microbiologische laboratoria, en voert hiermee surveillance van antimicrobiële resistentie uit. Het systeem is opgezet in 2008 in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en wordt onderhouden door het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). ISIS-AR publiceert jaarlijks gegevens in NethMap.

Voor deze richtlijn is met behulp van ISIS-AR data een analyse verricht naar isolaten uit bloedkweken en urinekweken die gelijktijdig (± 2 dagen) zijn afgenomen en waarbij de isolaten overeenkomstig zijn (determinatie en antibiogram) bij kinderen van 1 maand tot en met 17 jaar. Aanname hierbij is dat het focus voor deze positieve bloedkweken dan waarschijnlijk de urinewegen waren. Echter, deze analyse blijft een ruwe benadering

van de verwekkers van urosepsis bij kinderen, omdat ISIS-AR niet over aanvullende klinische gegevens beschikt. Vanwege het ontbreken van klinische context konden de ISIS-AR data ook niet worden gebruikt voor een analyse van verwekkers van sepsis bij kinderen met een ander focus.

De uitkomsten van deze analyse zijn weergegeven in tabel 1 en 2.

Tabel 1 Bloedkweek isolaten bij kinderen van 1 maand tot en met 17 jaar met dezelfde species in urine* Periode 2015-2019 (Bron: ISIS-AR)

Micro-organisme	Aantal	%	Opmerking
Gramnegatief			
<i>Escherichia coli</i>	180	65,0	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	6,1	
<i>Klebsiella</i> spp. anderzins	10	3,6	
<i>Proteus mirabilis</i>	4	1,4	
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	0,4	
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	12	4,3	AmpC positief
<i>Serratia marcescens</i>	3	1,1	AmpC positief
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,4	AmpC positief
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	2,2	
Subtotaal	234	84,5	
Grampositief**			
<i>Staphylococcus aureus</i>	21	7,6	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	0,4	
<i>Enterococcus faecalis</i>	14	5,1	
<i>Enterococcus faecium</i>	2	0,7	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	1,1	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0,4	
<i>Streptococcus mitis</i> groep	1	0,4	
subtotaal	43	15,5	
Totaal	277	100	

* Bloedkweek afgenomen $\pm$ 2 dagen ten opzichte van urinekweek. Het betreft poliklinisch en klinisch afgenomen kweken.

** *S. epidermidis* (n= 10) en *S. haemolyticus* (n= 1) zijn buiten beschouwing gelaten

Van 2015 tot 2019 zijn in totaal 277 bloedkweekisolaten gerapporteerd (exclusief *S. epidermidis* en *S. haemolyticus*), afgenomen bij kinderen met daarbij gelijktijdig ($\pm$ 2 dagen) hetzelfde micro-organisme in de urinekweek (tabel 1). In 65% van de gevallen betrof dit *E. coli*. Op de tweede plaats staan *Klebsiella* spp. met ongeveer 10%. Andere Enterobacterales soorten inclusief AmpC-positieve soorten komen gezamenlijk in circa 7 tot 8% van de gevallen voor, in het geval van *Pseudomonas aeruginosa* is dit 2,2%.

Grampositieve micro-organismen worden minder vaak aangetroffen, het meest nog *S. aureus* (7,6%), gevolgd door *Enterococcus* spp. (5,8%).

Tabel 2 Resistentie van *E. coli* bloedkweek isolaten* bij kinderen van 1 maand -17 jaar
Periode 2015-2019 (Bron: ISIS-AR)

Antibioticum	% R (95% CI) van <i>E. coli</i> , n = 179
amoxicilline	45 (38 tot 52)
amoxicilline/clavulaanzuur	27 (21 tot 34)
cefuroxim	6 (3 tot 10)
ceftriaxon/cefotaxim	4 (2 tot 9)
meropenem/imipenem	0
ciprofloxacin	10 (6 tot 15)
gentamicine	6 (3 tot 11)
cotrimoxazol	30 (24 tot 37)

***antibiogram van bloedkweek isolaat en urine isolaat was in > 97% van de gevallen vrijwel volledig identiek. Voor de andere micro-organismen waren de aantallen te gering om een betrouwbaar resistentie percentage te kunnen berekenen**

De SWAB adviseert bij een urosepsis met onbekende verwekker een combinatie van amoxicilline/clavulaanzuur met gentamicine of ceftriaxon met gentamicine. Het frequente voorkomen van *E. coli* (65%) en het hoge percentage amoxicilline/clavulaanzuur-resistentie (27%) ondersteunt de keuze voor een combinatie van amoxicilline/clavulaanzuur met gentamicine (6% resistentie), zie tabel 2. AmpC-positieve Enterobacterales spp. en *Pseudomonas aeruginosa* zijn altijd amoxicilline/clavulaanzuur resistent, waardoor het toevoegen van gentamicine als empirische therapie ook hiervoor meerwaarde heeft. Een potentieel nadeel van gentamicine is nefrotoxiciteit en ototoxiciteit. Echter, in de regel zal het een kortdurende behandeling betreffen, want zodra kweekuitslagen (deels) bekend zijn (meestal binnen 1 tot 2 dagen) kan de antibiotische behandeling meestal voortgezet worden met een regime zonder gentamicine. Bij een combinatie van amoxicilline/clavulaanzuur met kortdurend gentamicine wordt de potentiële toxiciteit acceptabel geacht wanneer deze wordt afgezet tegen het risico van inadequate empirische behandeling van urosepsis.

De meerwaarde van gentamicine in combinatie met ceftriaxon lijkt minder groot maar niet geheel verwaarloosbaar. *E. coli* is weliswaar meestal gevoelig voor ceftriaxon (4% resistentie), maar *Pseudomonas aeruginosa* en AmpC positieve Enterobacterales zijn dat niet. Voorafgaand antibioticagebruik, eerdere kweken, lokale epidemiologie, de mate van ziek zijn, contra-indicaties en lokale voorkeur spelen dan ook een rol spelen bij de afweging om gentamicine aan ceftriaxon toe te voegen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Geconcludeerd kan worden dat de empirische antibiotische behandeling van sepsis afhangt van het (vermoedelijk) focus en diverse andere factoren. De adviezen hiervoor zijn terug te vinden bij de SWAB. Voor urosepsis zijn de adviezen gestaafd met landelijk resistentiegegevens van ISIS-AR. Deze ondersteunen de

huidige adviezen.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij de keuze van antibiotica voor de empirische behandeling van sepsis spelen diverse factoren een rol. Het valt buiten de reikwijdte van de huidige richtlijn hier uitputtend op in te gaan, maar in deze module zullen kort een aantal algemene zaken worden benoemd.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-05-2021

Laatst geautoriseerd : 19-05-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Organisatie van zorg bij sepsis bij kinderen

Deze module is onderverdeeld in submodules waarin de volgende uitgangsvragen worden behandeld:

1. Hoe dient de overdracht van een kind met sepsis vanaf de spoedeisende hulp of kinderafdeling naar relevante behandelaars eruit te zien?
2. Hoe dient de nazorg ingericht te worden voor kinderen en het gezin na een doorgemaakte sepsis in het ziekenhuis?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-05-2021

Laatst geautoriseerd : 19-05-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Overdracht van een kind met sepsis

Uitgangsvraag

Hoe dient de overdracht van een kind met sepsis vanaf de spoedeisende hulp of kinderafdeling naar relevante behandelaars eruit te zien?

Aanbeveling

Gebruik een overdracht hulpmiddel, welke multidisciplinair is. Zorg dat de overdracht gestructureerd volgens een vaste volgorde (bijvoorbeeld met een checklist) plaatsvindt, zowel mondeling als schriftelijk.

Overwegingen

Voor de overdracht van een kind met verdenking sepsis is geen specifieke literatuur bekend, maar algemene literatuur omtrent de overdracht van een kritiek ziek kind bevat zinvolle informatie om ter overweging te nemen.

Om de overdracht van een patiënt zo effectief en volledige mogelijk te laten verlopen, dat wil zeggen dat alle informatie gestructureerd wordt overgedragen, zowel mondeling als schriftelijk, zonder verlies van informatie, waarbij de ontvanger deze informatie goed tot zich kan nemen, zijn er een aantal punten van belang.

Men dient zich ervan bewust te zijn dat een overdracht en overplaatsing van een patiënt geassocieerd zijn met een verhoogd risico op complicaties. Gebruik gestandaardiseerde overdrachtsformulieren en hulpmiddelen, zoals een checklist voor de overdracht (dat past in aanwezig elektronisch patiëntendossier). Een lokaal voorbeeld van een overdrachts-checklist is te vinden in de bijlagen. Het gebruik van deze hulpmiddelen is niet geassocieerd met een toename van overdrachtstijd. Deze hulpmiddelen verbeteren patiënt uitkomsten, gevoel van voldoening van de gebruiker, samenwerking in een team, vertrouwen, communicatie en werk flow. Daarnaast nemen het aantal technische fouten, complicaties en overdrachtsfouten af. Tevens kan een overdracht erg medisch gericht zijn, terwijl een interdisciplinaire aanpak zorgt voor een vollediger overdracht van informatie (Foronda, 2016; Mallett, 2019; VanGraafeiland, 2019).

Bij de presentatie van een kind met (verdenking) sepsis op de spoedeisende hulp, welke wordt ingestuurd door een huisarts of door de ambulancezorg, dient de spoedeisende hulp, zoals bij alle potentieel vitaal bedreigde kinderen, te overwegen op basis van de beschikbare informatie, of een (voor)waarschuwing naar een kinderarts of anderen dient te gebeuren om de klinische zorg/overdracht zo efficiënt mogelijk te laten verlopen.

Zie ook de Thuisarts website.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Gestandaardiseerde overdrachtsformulieren en hulpmiddelen verbeteren patiënt uitkomsten, gevoel van voldoening van de gebruiker, samenwerking in een team, vertrouwen, communicatie en werk flow. Daarnaast nemen het aantal technische fouten, complicaties en overdrachtsfouten af. Tevens kan een overdracht erg medisch gericht zijn, terwijl een interdisciplinaire aanpak zorgt voor een vollediger overdracht van informatie. Het gebruik van gestandaardiseerde overdrachtsformulieren en hulpmiddelen is niet geassocieerd met een toename van overdrachtstijd (Foronda, 2016; Mallett, 2019; .

In de overdracht van de patiënt dient er aandacht besteed te worden aan de sociale situatie van de patiënt, waarbij ook aan ouders/verzorgers wordt uitgelegd wat er aan de hand is, wat (verdenking) sepsis is en de behandeling daarvan.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Van belang is dat kind en ouders kunnen vertrouwen op de continuïteit van zorg.

Kosten (middelenbeslag)

Niet van toepassing.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Niet van toepassing.

Haalbaarheid en implementatie

Niet van toepassing.

Onderbouwing

Achtergrond

Wanneer een kind zich presenteert op de spoedeisende hulp met een (verdenking) sepsis en het opgenomen zal gaan worden op een kinderafdeling, zal er een overdracht van de patiënt tussen afdelingen plaatsvinden. Ook als een kind op een medium care afdeling in het ziekenhuis met een sepsis overgeplaatst moet worden naar de intensive care vindt er een overdracht plaats naar een ander behandelteam, mogelijk van een ander centrum. De overdracht van een patiënt is een proces waarbij er een hoog risico is op het ontstaan van complicaties, door het verlies van informatie of slechte communicatie. Hierbij spelen menselijke factoren een rol, zoals onduidelijkheid over taken, verschillen in waarden, professionele hiërarchie en gebrek aan samenwerking, die de overdracht beïnvloeden (Foronda, 2016).

Daarom is het van belang dat er een zo volledig mogelijke, gestructureerde en interdisciplinaire overdracht plaatsvindt, welke alle problemen van de patiënt belicht. Hierbij is het ook van belang om aandacht te hebben voor de sociale situatie van de patiënt, waarbij ook informatie wordt gegeven aan de ouders/verzorgers over (verdenking) sepsis en de behandeling daarvan.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-05-2021

Laatst geautoriseerd : 19-05-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Foronda, C., VanGraafeiland, B., Quon, R., & Davidson, P. (2016). Handover and transport of critically ill children: An integrative review. *International journal of nursing studies*, 62, 207-225.

Mallett, P., Thompson, A., Bourke, T., & Shah, S. (2019). Ssssh for Handover: protected medical handover; optimising quality and prioritising safety—a regional initiative. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 104(4), 201-204.

VanGraafeiland, B., Foronda, C., Vanderwagen, S., Allan, L., Bernier, M., Fishe, J., ... & Jeffers, J. M. (2019). Improving the handover and transport of critically ill pediatric patients. *Journal of Clinical Nursing*, 28(1-2), 56-65.

Nazorg voor kinderen na doorgemaakte sepsis

Uitgangsvraag

Hoe dient de nazorg ingericht te worden voor kinderen en het gezin na een doorgemaakte sepsis in het ziekenhuis?

Aanbeveling

- Pas de methodiek van het Medische Kindzorg Systeem toe bij het inrichten van de nazorg. Maak bij ontslag een hulpbehoeftescan waarbij ook afspraken worden gemaakt over de follow-up.
- Vraag bij iedere controle afspraak na een ziekenhuisopname, waarbij het kind is behandeld voor sepsis, specifiek na of er problemen zijn op fysiek, cognitief, emotioneel en sociaal vlak.
- Communiceer duidelijk over 'sepsis' en geef het kind en ouders mondelinge en schriftelijke informatie.
- Zorg voor een volledige informatieoverdracht naar de eerstelijns zorgverlener, zoals de huisarts. Bij de hulpbehoeftescan wordt bepaald aan welke zorgverleners een overdracht nodig is.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er werd één narratieve review geïnccludeerd in de literatuuranalyse (Syngal, 2018), die van onvoldoende kwaliteit bleek om daar resultaten uit te extraheren. Uiteindelijk kon alleen een conclusie worden getrokken over de uitkomstmaat kwaliteit van leven, gebaseerd op een enkele observationele studie. Vanwege beperkingen van deze studie was de bewijskracht zeer laag. Voor de andere uitkomstmaten werden geen of onvoldoende resultaten gevonden en kon geen conclusie worden getrokken.

Een recente studie van Killien (2019) onderzocht de gevolgen van sepsis na 2 tot 12 weken na ontslag in een cohort van 790 kinderen tussen 1 maand en 21 jaar. Echter, werd geen vergelijking gemaakt met een populatie zonder sepsis, waardoor de studie niet voldeed aan de PICO. Een kwart (23,8%) van de kinderen haalden bij de follow-up meting niet meer hun baseline kwaliteit van leven. In een multivariabele analyse waren septische shock (RR 1,79%; 95% BI 1,24 tot 2,58), oudere leeftijd (RR 1,02/jaar; 95% BI 1,01 tot 1,05), immuun gecompromitteerd (RR 1,83; 95% BI 1,40 tot 2,40) en opnameduur (RR 1,03/dag; 95% BI 1,01 tot 1,04) geassocieerd met het niet terugkomen op baseline kwaliteit van leven.

Verder is er nog een aantal observationele studies die lange termijneffecten beschrijven voor kinderen die sepsis hebben gehad. In deze studies is echter geen controlegroep of vergelijkend cohort meegenomen, zodat geen vergelijking kan worden gemaakt met een groep zonder sepsis.

Farris (2013) verrichtte een retrospectieve cohortstudie in 104 klinieken in 18 verschillende landen. Kinderen tussen 38 weken en 17 jaar werden geïnccludeerd als ze vermoedelijke of bewezen infectie en systemische ontsteking hadden, of de aanwezigheid van door sepsis geïnduceerde cardiovasculaire verstoring (ondanks adequate vloeistofreanimatie) en ademhalingsstoornissen binnen de 12 uur voorafgaand aan de inschrijving. Het was niet noodzakelijk voor inclusie dat er ernstige sepsis aanwezig was bij opname. Pediatric Overall Performance Category (POPC) score werd gemeten op baseline en 28 dagen na inclusie. De kinderen die 28

dagen na inclusie overleden waren (N=82; 17% van het cohort), werden niet geïncludeerd in de analyse. In totaal werden er 363 kinderen geïncludeerd in de analyse. De gemiddelde leeftijd van de kinderen was 3,7 jaar (range 0,1 tot 16,1) bij opname. De gemiddelde follow-up was 14 maanden (range 10 tot 28 maanden). 132 van de 384 (34%) kinderen hadden een toename in POPC score van minimaal 1 punt na 28 dagen. De meerderheid van de kinderen met deze slechte functionele uitkomst (83%) lag na 28 dagen in het ziekenhuis, terwijl de meerderheid van de kinderen met een goede functionele uitkomst (71%) na 28 dagen thuis was.

Weiss (2015) verrichtte een prospectieve cohortstudie in 128 PICU's in 26 verschillende landen naar de prevalentie van ernstige sepsis bij ernstig zieke kinderen. Kinderen tussen 42 weken en 18 jaar werden gescreend op sepsis volgens de internationale pediatrie sepsis consensus conference criteria uit 2005. Alleen kinderen met actieve ernstige sepsis werden geïncludeerd. Functionele status, gemeten met POPC score, was één van de uitkomstmaten. Deze werd gemeten op baseline en bij ontslag of na 28 dagen. 'Mild disability' werd gedefinieerd als elke toename in POPC en 'at least moderate disability' als ontslag POPC score groter dan 3 was en minimaal 1 punt toename vanaf baseline. In totaal werden 6925 kinderen gescreend, waarvan er 569 voldeden aan de criteria voor ernstige sepsis en van 567 kinderen data kon worden verzameld. De POPC score bij ontslag werd in de 422 kinderen die overleefden bepaald. 116 van de 422 (28%) kinderen een toename in POPC score vanaf baseline tot ziekenhuisontslag. Dit percentage varieerde in verschillende leeftijdsgroepen tussen 21% (leeftijd 10 tot 15 Jaar) en 31% (leeftijd 0 tot 28 dagen en 15 tot 18 jaar), maar was niet statistisch significant verschillend tussen de leeftijdsgroepen. Bij ziekenhuisontslag had 17% van de kinderen (73/422) een POPC score ≥ 3 en een toename van ≥ 1 vanaf baseline.

De systematische review van Chandran (2011) onderzocht lange termijneffecten voor kinderen met bacteriële meningitis. Van de totale groep van 1433 kinderen met bacteriële meningitis had 49% 1 of meer lange termijn restverschijnselen, voornamelijk gedrags- en/of intellectuele aandoeningen (45%).

Na het voltooien van de literatuursearch werd recent een longitudinale beschrijvende studie naar de gevolgen van septische shock bij kinderen gepubliceerd die relevant is voor deze richtlijn (Zimmerman, 2020). In deze studie werden 389 kinderen prospectief geïncludeerd bij opname op een tertiaire PICU in de VS en gedurende een jaar gevolgd. Hierbij werd naast sepsis-gerelateerde mortaliteit vooral gekeken naar gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven. Na een jaar was 13% van de patiënten overleden en haalden 35% van de kinderen die sepsis overleefden niet hun baseline kwaliteit van leven.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het is van belang dat er bij het kind en de ouders actief navraag wordt gedaan naar eventuele problemen op fysiek, cognitief, emotioneel en sociaal gebied. Het is zinvol om eventuele restklachten die de ontwikkeling van het kind (ernstig) kunnen belemmeren, tijdig aan het licht te brengen, en zo nodig te behandelen en/of aanvullende uitleg te geven. Ook wordt door actieve navraag de impact van sepsis op de kwaliteit van leven van het gezin bespreekbaar gemaakt en kan geïnventariseerd worden of extra begeleiding nodig is.

Omdat er rondom sepsis nog veel onwetendheid is onder het grote publiek, is aandacht voor informatieoverdracht en voorlichting van belang. Het actief communiceren over de term 'sepsis' en het aanbieden van informatie over het ziektebeeld, het mogelijke beloop en het herstel, kan ouders en kind

duidelijkheid en houvast bieden. In dit kader is ook de informatievoorziening en overdracht naar de eerste lijn, zoals huisarts en jeugdgezondheidszorg, inclusief het advies alert te zijn op lange termijn gevolgen, een aandachtspunt.

Het medische kindzorgsysteem (MKS) is een methodiek die kan worden gebruikt om de nazorg in te richten. In het MKS is het uitgangspunt dat er optimale zorg moet zijn voor ieder kind en dat zorgprofessionals rekening moeten houden met de rechten van het zieke kind en het gezin. Binnen het MKS krijgt elk ziek kind een overkoepelend zorgplan dat de situatie van zowel het kind als de omgeving in kaart brengt. Dat gebeurt op de vier kinderleefdomeinen: medisch, veiligheid, sociaal en ontwikkeling. Het MKS bevat vier fasen: het ontslag uit het ziekenhuis en het organiseren, uitvoeren en evalueren van kinderverpleegkundige zorg buiten het ziekenhuis tot en met het bepalen van het vervolgtraject als deze zorg niet langer nodig is. In de hulpbehoefte scan bepalen de ouders samen met de zorgprofessional welke zorg er nodig is na ontslag en hoe en door welke zorgverlener deze wordt ingevuld. Dit kunnen dus ook extramurale zorgverleners zijn.

Kosten (middelenbeslag)

Niet van toepassing.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Niet van toepassing.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Over de lange termijneffecten en de gevolgen van sepsis bij kinderen is de literatuur van een te lage kwaliteit om op basis hiervan een concrete aanbeveling over te doen. Wel is bekend dat een ziekenhuisopname op fysiek, cognitief, emotioneel en sociaal vlak effect kan hebben, op korte en lange termijn. Om problemen op een van deze vlakken tijdig te herkennen en behandelen, dient hier specifiek naar gevraagd te worden tijdens een controle afspraak bij de kinderarts van het ziekenhuis waar het kind behandeld is. Ook verdient de informatieoverdracht over sepsis naar de eerste lijn, zoals huisarts en jeugdgezondheidszorg, aandacht.

Voor het inrichten van nazorg kan gebruik gemaakt worden van het medische kindzorgsysteem (MKS), hierbij krijgt elk ziek kind een overkoepelend zorgplan dat de situatie van zowel het kind als de omgeving in kaart brengt.

Zie ook de thuisartsteksten op <https://www.thuisarts.nl/>.

Onderbouwing

Achtergrond

Een opname in het ziekenhuis is voor een kind en het gezin vaak een stressvolle en indrukwekkende gebeurtenis, waarbij deze kinderen en gezinnen het risico lopen om op korte en/of lange termijn complicaties te ontwikkelen, op bijvoorbeeld fysiek, cognitief, emotioneel en/of sociaal vlak. Om de kans op deze complicaties te verminderen, deze vroegtijdig op te sporen en de complicaties te beperken is nazorg van belang voor kinderen en gezinnen na een opname in het ziekenhuis.

Momenteel worden kinderen die een sepsis hebben doorgemaakt vaak nog teruggezien door een kinderarts, welke eventuele complicaties opspoort. Hierbij is echter sprake van praktijkvariatie en is het van belang dat deze kinderen en gezinnen allen dezelfde nazorg krijgen, om (het risico op) korte en lange termijn complicaties te reduceren.

Een factor die daarbij extra aandacht vraagt is de onbekendheid met sepsis onder het Nederlandse publiek. Het anticiperen op die onbekendheid bij ouders en kinderen met (de mogelijke impact van) sepsis vormt bij de nazorg een belangrijk aspect. Ook eerstelijns zorgverleners zijn niet altijd vanzelfsprekend bekend met eventuele lange termijnconsequenties van het doormaken van sepsis.

Conclusies

- GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over psychosociale gevolgen van het doormaken van sepsis in het ziekenhuis. Het is hierdoor onbekend wat het lange termijneffect van het doormaken van sepsis in het ziekenhuis is op psychosociale gevolgen, vergeleken met kinderen die geen sepsis hebben doorgemaakt.
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk wat het lange termijneffect is van het doormaken van sepsis in het ziekenhuis op kwaliteit van leven vergeleken met kinderen die geen sepsis hebben doorgemaakt. <i>Bronnen: (Buysse, 2008)</i>
- GRADE	Er werden geen studies geïnccludeerd waarin werd gekeken naar de uitkomstmaten functionele gezondheid en fysieke gevolgen. Het is hierdoor onbekend wat het lange termijneffect van het doormaken van sepsis in het ziekenhuis is op functionele gezondheid en fysieke gevolgen, vergeleken met kinderen die geen sepsis hebben doorgemaakt.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Syngal (2018) verrichtte een narratieve review naar de lange termijneffecten van ernstige sepsis bij kinderen. In april en mei 2018 werd een search verricht in Pubmed/Medline, waarbij beperkt werd tot de leeftijd 0 tot 18 jaar en publicaties in het Engels. Literatuur over volwassenen werd alleen geïnccludeerd als gegevens op specifieke onderdelen voor kinderen misten. In totaal werden 33 studies in de review opgenomen. Langetermijn uitkomsten en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven na ernstige sepsis werden gedefinieerd als elke uitkomst die zich voordeed na ontslag uit het ziekenhuis na een episode van ernstige sepsis die de overlevende of de familieleden van de overlevende trof. Omdat de kwaliteit van de studies niet werd beoordeeld en er geen individuele studiekarakteristieken werden gerapporteerd, werd besloten om de individuele studies uit de review die lange termijn uitkomsten na ernstige sepsis rapporteren, te beschrijven en te beoordelen. Bekeken werd of de studies

die Syngal includeerde voldeden aan de inclusiecriteria. Redenen waarom studies niet konden worden meegenomen in de literatuuranalyse waren: niet uitgevoerd onder kinderen met sepsis (Board, 2004; Drotar, 1997; Klassen, 2007; Noyes, 1999; Rees, 2004), geen controlegroep zonder sepsis meegenomen (Farris, 2013; Weiss, 2015) en geen rapportage van de gedefinieerde uitkomstmaten (Czaja, 2009; Watson, 2002).

Als (2013) verrichtte een prospectieve observationele case-control studie naar de neuropsychologische functie bij kinderen in de leeftijd tussen 5 en 16 jaar met meningoencefalitis, sepsis of andere kritieke aandoeningen in 2 PICU's in Engeland. Drie tot zes maanden na ontslag werden uitkomstmaten gemeten, en deze werden vergeleken met een gezond controlegroep (geworven via familie of vrienden van patiënt). In totaal werden 88 kinderen geïnccludeerd, waarvan 22 kinderen met sepsis. Neuropsychologische functie werd gemeten met een test batterij met bijzondere focus op de domeinen van intellectuele functie, geheugen en aandacht.

Buyse (2008) verrichtte een prospectieve cohortstudie naar de gezondheidsgevolgen en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven bij kinderen met meningokokken septische shock tot 2 jaar na ontslag van de PICU. Kinderen en hun ouders van 1 PICU in Nederland tussen de leeftijd van 1 maand en 18 jaar konden geïnccludeerd worden indien ze een klinisch beeld van meningokokken septische shock hadden. Twee jaar na ontslag werden de kinderen en hun ouders uitgenodigd voor een interview en werden vragenlijsten ingevuld. Van de 53 geschikte families deden er 47 mee aan het onderzoek. Kwaliteit van leven werd gemeten met de 'Child health questionnaire' bij de kinderen en met de 'Study 36-item Short-Form Health Survey (SF36)' bij de ouders. De 'Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL)' werd gebruikt voor de kinderen die nog niet naar school gingen (0 tot en met 3 jaar). Er werd gebruik gemaakt van verschillende normatieve samples van Nederlandse kinderen voor de 3 vragenlijsten over kwaliteit van leven.

Resultaten

1. Psychosociale gevolgen

Als (2013) rapporteerde de uitkomsten van de verschillende meetinstrumenten meegenomen in de score voor neuropsychologisch functioneren alleen voor het totale PICU cohort en niet gestratificeerd voor de meningoencefalitis en sepsis groepen. In de resultaten werd benoemd dat er een statistisch significant verschil tussen de sepsis en gezonde controlegroep was in IQ (98,19 (SD 2,85) versus 107,25 (SD 1,33); $P=0,03$) en verbale herinnering (97,04 (SD 3,24) versus 107,91 (SD 1,56); $P=0,02$), en dat de groepen verschilden in globale neuropsychologische index ($P=0,03$; geen kwantitatieve data gerapporteerd). De andere uitkomsten werden niet gerapporteerd.

2. Kwaliteit van leven

Buyse (2008) rapporteerde de uitkomsten van de items van verschillende vragenlijsten voor kwaliteit van leven die gebruikt waren voor de leeftijdsgroepen 0 tot 3 jaar (ITQOL, $N=19$) en 4 tot 17 jaar (CHQ-PF50, $N=26$) en voor de ouders (SF-36, $N=45$), en vergeleek de gemiddelden met de gemiddelden in een Nederlandse referentiepopulatie. Bij de ITQOL was er een significant verschil op de items fysieke mogelijkheden (septische shock groep SSG gemiddeld 91 (SE 5,3); referentiegroep (RG) gemiddeld 97 (SE 0,5)), algemene gezondheidperceptie (SSG gemiddeld 57 (SE 3,7); RG gemiddeld 79 (SE 0,7)), impact van ouders emotie (SSG gemiddeld 85 (SE 4,8); RG gemiddeld 92 (SE 0,5)) en verandering in gezondheid (SSG gemiddeld 97 (SE 2,6); RG gemiddeld 56 (SE 1,0)). Bij de CHQ-PF50 was er een significant verschil op de items fysiek functioneren (septische shock groep SSG gemiddeld 98 (SE 0,9); RG gemiddeld 99 (SE 0,2)), algemene gezondheidperceptie

(SSG gemiddeld 62 (SE 3,6); RG gemiddeld 83 (SE 0,7)) en fysieke samenvatting (SSG gemiddeld 52 (SE 1,2); RG gemiddeld 56 (SE 0,3)). Bij de ouders was er een significant verschil op de items rol beperkingen vanwege fysiek functioneren (SSG gemiddeld 87 (SD 4,3); RG gemiddeld 83 (SD 2,5)), lichaamspijn (SSG gemiddeld 85 (SD 2,9); RG gemiddeld 79 (SD 1,4)). Kanttekening bij deze resultaten is dat niet gecorrigeerd werd voor eventuele confounding en dat niet bekend is hoe groot de referentiegroep was en hoe deze werd samengesteld.

3. Functionele gezondheid

Geen van de studies rapporteerde functionele gezondheid als uitkomstmaat.

4. Fysieke gevolgen

Geen van de studies rapporteerde fysieke gevolgen als uitkomstmaat.

Bewijskracht van de literatuur

Vanwege onvoldoende bewijs voor de uitkomstmaat psychosociale gevolgen, kon er geen GRADE-beoordeling plaatsvinden van de bewijskracht voor deze uitkomstmaat.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is afkomstig uit een observationele studie en begint zodoende op laag. Vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias vanwege vergelijking met een met representatieve sample van kinderen die niet in het ziekenhuis hebben gelegen); en het geringe aantal patiënten (imprecisie) komt de bewijskracht uit op GRADE 'zeer laag'.

Vanwege het ontbreken van studies die de uitkomstmaten functionele gezondheid en/of fysieke gevolgen onderzochten, kon er geen GRADE-beoordeling plaatsvinden van de bewijskracht voor deze uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de lange termijneffecten bij kinderen na een doorgemaakte sepsis in het ziekenhuis?

P: kinderen (leeftijd > 1 maand) die in het ziekenhuis hebben gelegen;

I: doorgemaakte sepsis;

C: geen doorgemaakte sepsis;

O: lange termijneffecten: psychosociale gevolgen, kwaliteit van leven, functionele gezondheid, fysieke gevolgen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte lange termijneffecten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde geen grenzen voor klinische besluitvorming.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is in eerste instantie op 31 juli 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews gepubliceerd vanaf 2000 over de lange termijneffecten bij kinderen na een doorgemaakte sepsis in het ziekenhuis. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 74 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) kinderen die in het ziekenhuis hebben gelegen; 2) de lange termijneffecten vergeleken bij kinderen die een sepsis hadden doorgemaakt met kinderen die geen sepsis hadden doorgemaakt.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 2 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 1 studie geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studies definitief geselecteerd. Aanvullend werd op 8 oktober 2019 met relevante zoektermen gezocht naar RCT's en observationele studies gepubliceerd na de zoekdatum van de geïnccludeerde SR van Syngal (2018). Deze zoekverantwoording is ook weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 74 treffers op. Op basis van titel en abstract werd 1 studie voorgeselecteerd (Killien, 2019), maar na raadpleging van de volledige tekst, werd vervolgens deze studie geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Resultaten

Eén narratieve review is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van de individuele studies geïnccludeerd in deze review zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 19-05-2021

Laatst geautoriseerd : 19-05-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Als, L. C., Nadel, S., Cooper, M., Pierce, C. M., Sahakian, B. J., & Garralda, M. E. (2013). Neuropsychologic function three to six months following admission to the PICU with meningoencephalitis, sepsis, and other disorders: a prospective study of school-aged children. *Critical care medicine*, 41(4), 1094-1103.

Buyse, C. M., Raat, H., Hazelzet, J. A., Hop, W. C., Maliepaard, M., & Joosten, K. F. (2008). Surviving meningococcal septic shock: health consequences and quality of life in children and their parents up to 2 years after pediatric intensive care unit discharge. *Critical care medicine*, 36(2), 596-602.

Chandran, A., Herbert, H., Misurski, D., & Santosham, M. (2011). Long-term sequelae of childhood bacterial meningitis: an underappreciated problem. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(1), 3-6.

Farris, R. W., Weiss, N. S., & Zimmerman, J. J. (2013). Functional outcomes in pediatric severe sepsis; further analysis of the RESOLVE Trial. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 14(9), 835.

Killien, E. Y., Farris, R. W., Watson, R. S., Dervan, L. A., & Zimmerman, J. J. (2019). Health-Related Quality of Life Among Survivors of Pediatric Sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*, 20(6), 501-509.

Syngal, P., & Giuliano, J. S. (2018, September). Health-Related Quality of Life after Pediatric Severe Sepsis. In *Healthcare* (Vol. 6, No. 3, p. 113). Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

Weiss, S. L., Fitzgerald, J. C., Maffei, F. A., Kane, J. M., Rodriguez-Nunez, A., Hsing, D. D., ... & Nadkarni, V. M. (2015).

Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Critical care*, 19(1), 1-10.

Zimmerman, J. J., Banks, R., Berg, R. A., Zuppa, A., Newth, C. J., Wessel, D., ... & Sapru, A. (2020). Trajectory of Mortality and Health-Related Quality of Life Morbidity Following Community-Acquired Pediatric Septic Shock. *Critical Care Medicine*, 48(3), 329-337.