

Richtlijn Koorts in de tweede lijn  
bij kinderen van 0 - 16 jaar

Versie 11, na autorisatieronde  
December 2013

Deze richtlijn is tot stand gekomen door financiering van Stichting Kwaliteitsgelden Medisch  
Specialisten (SKMS)



Evidence Based RichtlijnOntwikkeling

<b>1. SAMENVATTING.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Doelstelling .....</b>	<b>7</b>
1.1.1 Toelichting.....	7
<b>1.2 Samenvatting van de aanbevelingen.....</b>	<b>7</b>
1.2.1 Aanbevelingen uitgangsvraag 1: Het meten van de lichaamstemperatuur bij het kind met koorts .....	7
1.2.2 Aanbevelingen uitgangsvraag 2: De eerste beoordeling van het kind met koorts op de SEH.....	7
1.2.3 Aanbevelingen uitgangsvragen 3-5: De voorspellende waarde van klinische symptomen bij het kind met koorts .....	8
1.2.4 Aanbevelingen uitgangsvraag 6: De voorspellende waarde van infectieparameters bij het kind met koorts	10
1.2.5 Aanbevelingen uitgangsvragen 7-10: Aanvullende diagnostiek bij het kind met koorts.....	11
1.2.6 Aanbevelingen uitgangsvraag 11: Virale luchtwegdiagnostiek bij het kind met koorts .....	13
1.2.7 Aanbevelingen uitgangsvraag 12: Virale diagnostiek bij het kind met koorts met een verdenking op meningitis .....	14
1.2.8 Aanbevelingen uitgangsvraag 13: Indicatie voor empirische antibiotische behandeling bij het kind met koorts .....	14
1.2.9 Aanbevelingen uitgangsvraag 14: Indicatie voor empirische antivirale behandeling bij het kind met koorts	15
1.2.10 Aanbevelingen uitgangsvraag 15: Antipyretica bij het kind met koorts .....	16
1.2.11 Aanbevelingen uitgangsvragen 16-19: Het vervolgen van het kind met koorts na het SEH bezoek	17
<b>1.3 Zorgprotocol (zie ook Samenvattingskaart) .....</b>	<b>19</b>
1.3.1 Eerste handelingen.....	19
1.3.2 Differentiaaldiagnose.....	20
1.3.3 Anamnese en lichamelijk onderzoek .....	20
1.3.4 Diagnostiek.....	23
1.3.5 Vervolg praktische handelingen .....	25
1.3.6 Voorlichting.....	27
<b>1.4 Patiënteninformatie .....</b>	<b>29</b>
1.4.1 Koorts .....	29
1.4.2 Alarmsymptomen .....	29
1.4.3 Koortsverlagende medicijnen .....	29
1.4.4 Overige informatie.....	30
<b>2 ALGEMENE INLEIDING .....</b>	<b>31</b>
<b>2.1 Samenstelling werkgroep .....</b>	<b>31</b>
<b>2.2 Aanleiding.....</b>	<b>31</b>
<b>2.3 Doelstelling .....</b>	<b>32</b>
<b>2.4 Definities en afbakening .....</b>	<b>33</b>
2.4.1 Definitie koorts .....	33
2.4.2 Onderscheid koorts met en zonder focus .....	33
2.4.3 Definities uitkomst diagnose .....	33
2.4.4 Leeftijdsgroepen/ bijzondere patiëntengroepen.....	34
2.4.5 Kinderen met koorts na vaccinatie .....	34
2.4.6 Andere relevante documenten .....	35
<b>2.5 Uitgangsvragen.....</b>	<b>35</b>
<b>2.6 Werkwijze van de werkgroep .....</b>	<b>36</b>
<b>2.7 Patiëntenperspectief.....</b>	<b>37</b>

<b>2.8</b>	<b>Implementatie en indicatorontwikkeling .....</b>	<b>37</b>
<b>2.9</b>	<b>Juridische betekenis van richtlijnen.....</b>	<b>37</b>
<b>2.10</b>	<b>Herziening van richtlijn.....</b>	<b>38</b>
<b>2.11</b>	<b>Tabel 4. Veel gebruikte afkortingen .....</b>	<b>38</b>
<b>3</b>	<b>RESULTATEN .....</b>	<b>39</b>
<b>3.1</b>	<b>Uitgangsvraag 1: Het meten van de lichaamstemperatuur bij het kind met koorts .....</b>	<b>39</b>
3.1.1	Beschrijving evidence uitgangsvraag 1 .....	39
3.1.2	Overige overwegingen.....	39
3.1.3	Aanbevelingen uitgangsvraag 1.....	40
<b>3.2</b>	<b>Uitgangsvraag 2: De eerste beoordeling van het kind met koorts op de SEH .....</b>	<b>40</b>
3.2.1	Beschrijving evidence uitgangsvraag 2 .....	40
3.2.2	Overige overwegingen.....	40
3.2.3	Aanbevelingen uitgangsvraag 2.....	41
<b>3.3</b>	<b>Uitgangsvragen 3-5: De voorspellende waarde van klinische symptomen bij het kind met koorts</b>	<b>41</b>
3.3.1	Beschrijving evidence uitgangsvraag 3 .....	41
3.3.2	Conclusies uitgangsvraag 3 .....	43
3.3.3	Beschrijving evidence uitgangsvraag 4 .....	45
3.3.4	Conclusies uitgangsvraag 4 .....	46
3.3.5	Beschrijving evidence uitgangsvraag 5 .....	47
3.3.6	Conclusies uitgangsvraag 5 .....	50
3.3.7	Overige overwegingen uitgangsvragen 3-5 .....	51
3.3.8	Aanbevelingen uitgangsvragen 3-5 .....	52
<b>3.4</b>	<b>Uitgangsvraag 6: De voorspellende waarde van infectieparameters bij het kind met koorts .....</b>	<b>56</b>
3.4.1	Beschrijving evidence uitgangsvraag 6 .....	56
3.4.2	Conclusies .....	60
3.4.3	Overige overwegingen.....	61
3.4.4	Aanbevelingen uitgangsvraag 6.....	62
<b>3.5</b>	<b>Uitgangsvragen 7-10: Aanvullende diagnostiek bij het kind met koorts .....</b>	<b>63</b>
3.5.1	Beschrijving evidence uitgangsvraag 7 .....	63
3.5.2	Conclusies uitgangsvraag 7 .....	66
3.5.3	Beschrijving evidence uitgangsvraag 8 .....	66
3.5.4	Conclusies uitgangsvraag 8 .....	67
3.5.5	Beschrijving evidence uitgangsvraag 9 .....	68
3.5.6	Conclusies uitgangsvraag 9 .....	71
3.5.7	Beschrijving evidence uitgangsvraag 10 .....	72
3.5.8	Conclusies uitgangsvraag 10 .....	74
3.5.9	Overige overwegingen uitgangsvragen 7-10 .....	74
3.5.10	Aanbevelingen uitgangsvragen 7-10.....	75
<b>3.6</b>	<b>Uitgangsvraag 11: Virale luchtwegdiagnostiek bij het kind met koorts .....</b>	<b>77</b>
3.6.1	Beschrijving evidence uitgangsvraag 11 .....	78
3.6.2	Conclusies uitgangsvraag 11 .....	79
3.6.3	Overige overwegingen.....	80
3.6.4	Aanbevelingen uitgangsvraag 11.....	80
<b>3.7</b>	<b>Uitgangsvraag 12: Virale diagnostiek bij het kind met koorts met een verdenking op meningitis</b>	<b>80</b>
3.7.1	Beschrijving evidence uitgangsvraag 12a.....	81
3.7.2	Beschrijving evidence uitgangsvraag 12b .....	85
3.7.3	Conclusies uitgangsvraag 12 .....	89
3.7.4	Overige overwegingen.....	91

3.7.5	Aanbevelingen uitgangsvraag 12.....	91
<b>3.8</b>	<b>Uitgangsvraag 13: Indicatie voor empirische antibiotische behandeling bij het kind met koorts..</b>	<b>92</b>
3.8.1	Beschrijving evidence uitgangsvraag 13 .....	92
3.8.2	Conclusies uitgangsvraag 13 .....	92
3.8.3	Overwegingen.....	93
3.8.4	Aanbevelingen uitgangsvraag 13.....	93
<b>3.9</b>	<b>Uitgangsvraag 14: Indicatie voor empirische antivirale behandeling bij het kind met koorts .....</b>	<b>94</b>
3.9.1	Beschrijving evidence uitgangsvraag 14 .....	94
3.9.2	Overige overwegingen.....	94
3.9.3	Aanbevelingen uitgangsvraag 14.....	95
<b>3.10</b>	<b>Uitgangsvraag 15: Antipyretica bij het kind met koorts .....</b>	<b>95</b>
3.10.1	Beschrijving evidence uitgangsvraag 15 .....	96
3.10.2	Conclusies uitgangsvraag 15 .....	98
3.10.3	Overige overwegingen .....	99
3.10.4	Aanbevelingen uitgangsvraag 15 .....	99
<b>3.11</b>	<b>Uitgangsvragen 16-19: Het vervolgen van het kind met koorts na het SEH bezoek .....</b>	<b>100</b>
3.11.1	Beschrijving evidence uitgangsvragen 16-19.....	101
3.11.2	Aanbevelingen uitgangsvragen 16 - 19 .....	102
<b>4</b>	<b>VOORSTELLEN VOOR VERDER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK ....</b>	<b>103</b>
<b>5</b>	<b>INDICATOREN.....</b>	<b>104</b>
<b>5.1</b>	<b>Gecombineerd gebruik van leukocytengetal en serum CRP bij kinderen met koorts.....</b>	<b>104</b>
5.1.1	Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg (AIRE 2.2.3):.....	104
5.1.2	Mogelijkheden tot verbetering (AIRE 2.2.4):.....	104
5.1.3	Validiteit (AIRE 2.2.2; 5.14):.....	104
5.1.4	Betrouwbaarheid (AIRE 5.15).....	104
5.1.5	Discriminerend vermogen (AIRE 5.16): .....	105
5.1.6	Minimale bias/beschrijving relevante case-mix (AIRE 5.19):.....	105
5.1.7	Registreerbaarheid/haalbaarheid registratie/tijdsinvestering (AIRE 2.2.5; 5.18): .....	105
<b>5.2</b>	<b>Informatie aan ouders van kinderen met koorts.....</b>	<b>105</b>
5.2.1	Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg (AIRE 2.2.3):.....	105
5.2.2	Mogelijkheden tot verbetering (AIRE 2.2.4):.....	106
5.2.3	Validiteit (AIRE 2.2.2; 5.14):.....	106
5.2.4	Betrouwbaarheid (AIRE 5.15).....	106
5.2.5	Discriminerend vermogen (AIRE 5.16): .....	106
5.2.6	Minimale bias/beschrijving relevante case-mix (AIRE 5.19):.....	106
5.2.7	Registreerbaarheid/haalbaarheid registratie/tijdsinvestering (AIRE 2.2.5; 5.18): .....	106
<b>6</b>	<b>BIJLAGE 1. EVIDENCE-TABELLEN.....</b>	<b>107</b>
<b>6.1</b>	<b>Tabel 5. Evidence-tabellen voor systematische reviews behorende bij uitgangsvragen 3 – 5 .....</b>	<b>107</b>
<b>6.2</b>	<b>Tabel 6. Aanvullende observationele diagnostische studies: uitgangsvragen 3 - 5.....</b>	<b>111</b>
6.2.1	Tabel 7. Resultaten van systematische review van Van den Bruel et al. ....	117
6.2.2	Tabel 8. Resultaten van systematische review van Curtis et al.....	121
6.2.3	Tabel 9. Resultaten van systematische review van Huppler et al. ....	123
6.2.4	Tabel 10. Externe validatie van diverse klinische beslisregels door Thompson et al. ....	125
<b>6.3</b>	<b>Tabel 11. Evidence-tabellen voor systematische reviews behorende bij uitgangsvraag 6 .....</b>	<b>126</b>

6.4	Tabel 12. Aanvullende observationele diagnostische studies uitgangsvraag 6 .....	128
6.5	Tabel 13. Evidence-tabellen voor systematische reviews behorende bij uitgangsvragen 7 - 10 ....	135
6.6	Tabel 14. Aanvullende observationele diagnostische studies: uitgangsvragen 7 – 10 .....	138
6.7	Tabel 15. Evidence-tabellen voor systematische reviews behorende bij uitgangsvraag 11 .....	145
6.8	Tabel 16. Aanvullende observationele diagnostische studies: uitgangsvraag 11 .....	146
6.9	Tabel 17. Aanvullende observationele diagnostische studies: uitgangsvraag 12a .....	148
6.10	Tabel 18. Evidence-tabellen voor systematische reviews behorende bij uitgangsvraag 13 .....	153
6.11	Tabel 19. Aanvullende observationele diagnostische studies: uitgangsvraag 13 .....	154
6.12	Tabel 20. Aanvullende observationele diagnostische studies: uitgangsvragen 12b en 14 .....	156
6.13	Tabel 21. Evidence-tabellen voor systematische reviews behorende bij uitgangsvraag 15 .....	161
<b>7</b>	<b>BIJLAGE 2. REFERENTIEWAARDEN VITALE PARAMETERS.....</b>	<b>164</b>
7.1	Figuur 1. Referentiewaarden hartfrequentie.....	164
7.2	Figuur 2. Referentiewaarden ademhalingsfrequentie .....	165
<b>8</b>	<b>APPENDIX A. AANBEVELINGEN UIT DE NICE-RICHTLIJN .....</b>	<b>166</b>
8.1	Appendix A1. Aanbevelingen uit de NICE-richtlijn bij uitgangsvragen 3 - 5 .....	166
8.2	Appendix A2. Aanbevelingen uit de NICE-richtlijn bij uitgangsvraag 6 .....	168
8.3	Appendix A3. Aanbevelingen uit de NICE richtlijn bij uitgangsvragen 7 – 10.....	168
8.3.2	Aanbevelingen van de richtlijn van de American Academy of Emergency Care Physicians: uitgangsvraag 7 .....	171
8.3.3	Aanbevelingen van de richtlijn van de American Academy of Emergency Care Physicians: uitgangsvraag 10.....	171
8.3.4	Aanbevelingen van de richtlijn van de American College of Radiology voor het maken van een thoraxfoto: uitgangsvraag 10 .....	171
8.4	Appendix A4. Aanbevelingen uit de NICE-richtlijn bij uitgangsvraag 9 .....	172
8.5	Appendix A5. Aanbevelingen uit de NICE-richtlijn bij uitgangsvragen 11 en 12.....	172
8.5.1	Aanbevelingen van Thompson et al. bij uitgangsvragen 12b en 14 .....	172
8.6	Appendix A6. Aanbevelingen uit de NICE-richtlijn bij uitgangsvraag 13 .....	173
<b>9</b>	<b>APPENDIX B. ZOEKSTRATEGIE EN -TERMEN PER PICO MET FLOWDIAGRAMMEN .....</b>	<b>174</b>
9.1	Appendix B1. Zoektermen bij uitgangsvragen 3 - 5.....	174
9.2	Appendix B2. Zoektermen bij uitgangsvraag 6.....	175
9.3	Appendix B3 Zoektermen bij uitgangsvragen 7 - 10.....	176
9.4	Appendix B4 Zoekstrategie bij uitgangsvragen 11 - 12 .....	177

<b>9.5</b>	<b>Appendix B5. Zoektermen bij uitgangsvragen 13 – 14.....</b>	<b>178</b>
<b>9.6</b>	<b>Appendix B6. Zoekstrategie bij uitgangsvraag 15 .....</b>	<b>179</b>
<b>9.7</b>	<b>Appendix B1.2 Flowdiagram uitgangsvragen 3 - 5 .....</b>	<b>181</b>
<b>9.8</b>	<b>Appendix B2.2. Flowdiagram uitgangsvraag 6 .....</b>	<b>182</b>
<b>9.9</b>	<b>Appendix B3.2 Flowdiagram uitgangsvragen 7 - 10 .....</b>	<b>183</b>
<b>9.10</b>	<b>Appendix B4.2 Flowdiagram uitgangsvraag 11 .....</b>	<b>184</b>
<b>9.11</b>	<b>Appendix B4.3. Flowdiagram uitgangsvraag 12a .....</b>	<b>185</b>
<b>9.12</b>	<b>Appendix B4.4. Flowdiagram uitgangsvragen 12b en 14 .....</b>	<b>186</b>
<b>9.13</b>	<b>Appendix B5.2 Flowdiagram uitgangsvraag 13 .....</b>	<b>187</b>
<b>9.14</b>	<b>Appendix B6.2. Flowdiagram uitgangsvraag 15 .....</b>	<b>188</b>
<b>10</b>	<b>APPENDIX C. INDELING VAN ONDERZOEKSRESULTATEN NAAR MATE VAN BEWIJSKRACHT.....</b>	<b>189</b>
<b>10.1</b>	<b>Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggende bewijs .....</b>	<b>189</b>
<b>11</b>	<b>APPENDIX D. RICHTLIJNEN KOORTS BIJ KINDEREN.....</b>	<b>190</b>
<b>11.1</b>	<b>Tabel 25. Richtlijnen waarvan AGREE-domeinscores zijn berekend [18].....</b>	<b>190</b>
<b>11.2</b>	<b>Tabel 26. Richtlijnen waarvan geen domeinscores zijn berekend .....</b>	<b>192</b>
<b>11.3</b>	<b>Zoekresultaten bestaande richtlijnen .....</b>	<b>193</b>
11.3.1	Inclusiecriteria.....	193
11.3.2	Exclusiecriteria.....	193
11.3.3	Zoekstrategie.....	194
<b>11.4</b>	<b>Tabel 27. Resultaten zoekstrategie: geïncludeerde richtlijnen.....</b>	<b>195</b>
<b>11.5</b>	<b>Tabel 28. Resultaten zoekstrategie: geëxcludeerde richtlijnen .....</b>	<b>196</b>
<b>12</b>	<b>REFERENTIES.....</b>	<b>203</b>

## 1. SAMENVATTING

### 1.1 Doelstelling

Evidence-based onderbouwing van de beoordeling en de eerste behandeling van het kind met koorts in de tweedelijnszorg teneinde enerzijds ernstige infecties vroegtijdig te herkennen en anderzijds overdiagnostiek te beperken.

#### 1.1.1 Toelichting

In deze richtlijn verstaan we onder ‘ernstige infecties’ die infecties die interventie behoeven, zoals ernstige bacteriële infecties (meningitis, sepsis, pneumonie, urineweginfectie, septische arthritis, osteomyelitis) en encefalitis (HSV). Bij de samenvatting van de aanbevelingen dient te worden opgemerkt dat de brede differentiaal diagnose bij het kind met koorts raakvlakken vertoont met specifieke ziektebeelden, welke in deze algemene richtlijn voor het kind met koorts niet volledig zijn uitgediept.

### 1.2 Samenvatting van de aanbevelingen

#### 1.2.1 Aanbevelingen uitgangsvraag 1: Het meten van de lichaamstemperatuur bij het kind met koorts

1. *Wat is de optimale methode om temperatuur te meten bij kinderen met koorts?*

De hoogte van de lichaamstemperatuur zonder bijkomende alarmsymptomen geeft geen doorslaggevende bevestiging van de aan- of afwezigheid van een ernstige infectie.

Gouden standaard voor temperatuurmeting is rectale wijze.

Andere meetmethoden, zoals infrarode tympanometing of orale temperatuurmeting zijn ook redelijk betrouwbaar.

Door ouders gerapporteerde perceptie van koorts (al dan niet gemeten) is een belangrijk signaal in de evaluatie bij het kind met koorts.

#### 1.2.2 Aanbevelingen uitgangsvraag 2: De eerste beoordeling van het kind met koorts op de SEH

2. *Welke criteria zijn van belang bij de eerste beoordeling van het kind met koorts?*

Zoals bij alle kinderen die gezien worden bij acute opvang, geldt ook voor kinderen met koorts het belang van ABCD-beoordeling (luchtweg, ademhaling, circulatie en bewustzijn) en handelswijze.

De volgende vitale kenmerken dienen gemeten en geregistreerd te worden:

- Temperatuur
- Hartfrequentie
- Capillaire refill-tijd

- Ademhalingsfrequentie

Constance monitoring van hartfrequentie en ademhaling is een vast onderdeel van de observatie van het kind met koorts < 3 maanden.

Een bloeddrukmeting is geïndiceerd bij abnormale hartfrequentie (> 160/min bij < 1 jr; > 150/min bij 1-2 jr en > 140/min bij 2-5 jr, > 120/min bij  $\geq$  5 jr) of abnormale capillaire refill-tijd (3 seconden of langer).

Bij de beoordeling van vitale kenmerken kan het bijdragend zijn de invloed van temperatuur mee te nemen. ([#Bijlage 2. Referentiewaarden vitale parameters](#))

### 1.2.3 Aanbevelingen uitgangsvragen 3-5: De voorspellende waarde van klinische symptomen bij het kind met koorts

3. *Welke (combinatie van) anamnestiche gegevens en symptomen bij het lichamelijk onderzoek zijn bij kinderen met koorts geassocieerd met een verhoogd risico op de aanwezigheid van een ernstige infectie (in de tweede lijn)?*
4. *Welke (combinatie van) anamnestiche gegevens en symptomen bij het lichamelijk onderzoek zijn bij kinderen met koorts geassocieerd met zelflimiterende infectieuze aandoeningen (in de tweede lijn)?*
5. *Zijn er predictiemodellen die op basis van klinische kenmerken en aanvullende diagnostiek de kans op ernstige infecties voorspellen bij kinderen met koorts tijdens een bezoek aan de SEH?*

Deze aanbevelingen gelden voor de beoordeling van het kind verdacht van een ernstige infectie (ernstige bacteriële infectie of virale encefalitis), d.w.z. voor het kind met koorts zonder focus, of voor het kind met koorts met een focus, bij wie de aanwezige alarmsymptomen niet passen bij het betreffende focus.

Deze aanbevelingen gelden in principe voor voorheen gezonde kinderen op basis van de afweging van risico's en kansen op ernstige infecties en hun complicaties. Bij kinderen met een belaste voorgeschiedenis of onvolledige vaccinatiestatus dient de grotere a priori kans op infectie dan wel de grotere kans op een gecompliceerd beloop te worden meegewogen.

Kinderen < 28 dagen hebben een aanzienlijk grotere kans op ernstige bacteriële infecties dan kinderen > 28 dagen; bovendien kent elke leeftijdsgroep specifieke onderliggende oorzaken. Bij kinderen < 7 dagen spelen voornamelijk perinatale verwekkers een rol.

Voor kinderen > 28 dagen met koorts is leeftijd geen krachtige voorspeller van een ernstige bacteriële infectie. De noodzaak voor beoordeling van de alarmsymptomen bij kinderen > 28 dagen is voor alle leeftijden gelijk.

De hoogte en duur van de koorts zijn geen krachtige voorspellers van ernstige bacteriële infecties in de tweede lijn.

Kinderen met koorts met de volgende symptomen hebben een hoog risico op ernstige infecties:



- Wordt niet alert of blijft niet alert
- Zwak, op hoge toon of continu huilen
- (Lijk)bleek/vlekken, vlekkelig/gemarmerd
- Petechiën/purpura
- Verminderde turgor van de huid
- Matige of ernstige intrekkingen van de (hulp)ademhalingsspieren
- Ademhalingsfrequentie > 60/min
- Bomberende fontanel
- Kreunen, ontroostbaar zijn

Kinderen met koorts met de volgende symptomen hebben een matig risico op ernstige infecties:

- Alleen alert na stimulering
- Verminderde activiteit
- Verminderde voedselinname bij zuigelingen
- Niet normale reactie op sociale prikkels/niet lachen
- Een zieke indruk volgens de zorgverlener
- Droge slijmvliezen
- Verminderde urineproductie
- Door de ouders of verzorgers gerapporteerde bleekheid
- Neusvleugelen
- Capillaire refill-tijd  $\geq 3$  seconden, verminderde perifere circulatie
- Crepitaties bij auscultatie

Bij kinderen <60 dagen met koorts zonder focus dragen de laagrisicocriteria van Rochester bij aan de voorspelling van ernstige infecties; deze criteria zijn echter niet krachtig genoeg om ernstige bacteriële infecties volledig uit te sluiten, noch zijn ze allen even goed wetenschappelijk onderbouwd. De Rochestercriteria zijn:

- A terme geboren
- Geen onverklaarde hyperbilirubinemie
- Geen voorgaande antibiotica behandeling
- Geen comorbiditeit
- Niet eerder opgenomen geweest
- Klinisch niet zieke indruk (o.b.v. voedselinname, activiteit, alertheid, spiertonus, affect, perifere circulatie, ademhaling)
- Geen infectiefocus (huid, middenoor, weke delen, bot/gewrichten)
- Geen afwijkingen bij aanvullendonderzoek:
  - Leukocytengetal  $5-15 \times 10^9/L$
  - Staafkernigen granulocyten  $< 1,5 \times 10^9/L$
  - Trombocytengetal  $> 150 \times 10^9/L$
  - Urinesediment bevat  $< 10$  leukocyten per veld
  - Urine leukocytanestasetest negatief
  - Urine nitrietreactie negatief

Bij kinderen met koorts dient de hydratiestatus in de gaten gehouden te worden. Zorgprofessionals dienen te letten op:

- Verlengde capillaire refill-tijd
- Afwijkende turgor van de huid

- Afwijkende ademhaling
- Zwakke pols of een versnelde hartfrequentie
- Koude extremiteiten
- Ingezonken ogen
- Droge slijmvliezen
- Verminderde urineproductie

Een stoplichtsysteem kan worden gebruikt om de symptomen van ernstige aandoeningen bij kinderen met koorts vast te stellen ([#Tabel 1. Samenvatting van symptomen van ernstige bacteriële infecties. Stoplichttabel: gemodificeerd naar voorbeeld van NICE](#)).

In [#Tabel 3. Samenvatting van symptomen van specifieke aandoeningen](#) staan kenmerken voor specifieke aandoeningen: indien deze kenmerken aanwezig zijn bij kinderen met koorts dient aanvullende diagnostiek voor specifieke aandoeningen te worden overwogen.

#### 1.2.4 Aanbevelingen uitgangsvraag 6: De voorspellende waarde van infectieparameters bij het kind met koorts

6. *Wat is, ten opzichte van de anamnese en lichamelijk onderzoek, de aanvullende diagnostische waarde van onderstaande biomarkers bij het stellen van de diagnose ‘ernstige bacteriële infectie’ bij kinderen van 0 - 16 jaar:*
- *C-Reactief proteïne*
  - *Leukocytengetal + differentiatie*
  - *Procalcitonine*

CRP en PCT hebben een vergelijkbare diagnostische waarde en kunnen onafhankelijk worden gebruikt als marker voor infectie.

Voor het vaststellen van een ernstige infectie wordt aanbevolen om de afkapwaarden > 80 mg/L voor CRP en > 2,0 ng/mL voor PCT aan te houden (‘rood’ alarmsymptoom). Voor het uitsluiten van ernstige infecties wordt aanbevolen om < 20 mg/L voor CRP en < 0,5 ng/mL voor PCT aan te houden (‘groen’ alarmsymptoom)

Geadviseerd wordt om bij alle kinderen met een verhoogd risico op een ernstige bacteriële infectie (uitgangsvraag 1-3, kinderen met  $\geq 2$  ‘oranje’ of 1 ‘rode’ alarmsymptomen volgens [#Tabel 1](#)) een CRP te bepalen ter ondersteuning of ter uitsluiting van de diagnose.

Ook bij kinderen met koorts zonder focus zonder verhoogd risico op een ernstige bacteriële infectie kan een CRP- of PCT-bepaling bijdragend zijn.

De diagnostische waarde van het leukocytengetal is beperkt en bepaling van het leukocytengetal en differentiatie (staafkernigen) draagt bij kinderen > 2 maanden met koorts niet bij om het risico op een ernstige bacteriële infectie in te schatten.

Biomarkers zijn niet sterk genoeg om ernstige bacteriële infecties bij kinderen met koorts volledig aan te tonen of uit te sluiten en uitslagen moeten worden geïnterpreteerd in het kader van verdere klinische bevindingen. Vooral bij kinderen < 7 dagen is de rol van

biomarkers niet doorslaggevend in de besluitvorming.

Bij kinderen <60 dagen met koorts zonder focus dragen de laagrisicocriteria van Rochester bij aan de voorspelling op ernstige infecties; deze criteria zijn echter niet krachtig genoeg om ernstige bacteriële infecties volledig uit te sluiten, noch zijn ze allen even goed wetenschappelijk onderbouwd. De Rochestercriteria voor normaal laboratoriumonderzoek zijn:

- Leukocytengetal  $5 - 15 \times 10^9/L$
- Staafkernigen granulocyten  $< 1,5 \times 10^9/L$
- Trombocytengetal  $> 150 \times 10^9/L$
- Urinesediment bevat  $< 10$  leukocyten per veld
- Urine leukocytenesterasetest negatief
- Urine nitrietreactie negatief

### 1.2.5 Aanbevelingen uitgangsvragen 7-10: Aanvullende diagnostiek bij het kind met koorts

7. *Wat is de indicatie voor het afnemen van een bloedkweek bij kinderen met koorts die mogelijk een bacteriële systemische infectie (i.e. sepsis, meningitis) hebben als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?*
8. *Wat is de indicatie voor het afnemen van een urinekweek bij kinderen met koorts verdacht van een urineweginfectie als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?*
9. *Wat is de indicatie voor het verrichten van een liquorpunctie bij kinderen met koorts verdacht van bacteriële/virale meningitis (of encefalitis) als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?*
10. *Wat is de indicatie voor het maken van een thoraxfoto bij kinderen met koorts verdacht van een bacteriële lagereluchtweginfectie als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?*

Deze aanbevelingen voor aanvullende diagnostiek gelden voor het kind verdacht van een ernstige infectie (ernstige bacteriële infectie of virale encefalitis), d.w.z. voor het kind met koorts zonder focus, of voor het kind met koorts met een focus, bij wie de aanwezige alarmsymptomen niet passen bij het betreffende focus.

#### **Kinderen $\leq 1$ maand met koorts ( $T > 38,0^\circ C$ ) of hypothermie ( $T < 36,0^\circ C$ )**

- Bloedkweek
- Urinekweek (via catheter of via blaaspunctie)

Liquoronderzoek (celgetal, chemie, bacteriële kweek en PCR op HSV, entero- en parechovirus) moet laagdrempelig worden overwogen bij ontbreken van een focus voor de koorts en is in ieder geval geïndiceerd bij:

- Leeftijd  $\leq 13$  dagen
- Rode' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) of afwijkende Rochestercriteria ([Tabel 2](#))
- Leukopenie (leukocytengetal  $< 5 \times 10^9/L$ ) of leukocytose (leukocytengetal  $> 15 \times 10^9/L$ )
- CRP  $> 80$  mg/L of PCT  $> 2.0$  ng/L

Overweeg de volgende onderzoeken:

- PCR entero- en parechovirus (faeces, keelwat, serum)
- PCR Influenza (keelwat, liquor) in endemisch seizoen
- Bacteriële faeceskweek indien er sprake is van bloederige diarree

### **Kindereen 1-3 maanden**

Indien één of meer kenmerken die wijzen op een hoog risico op een ernstige aandoening (één of meer 'rode' alarmsymptomen' ([#Tabel 1](#)) of afwijkende Rochestercriteria (leeftijd < 2 mnd [Tabel 2](#)):

- Urinekweek (via catheter of via blaaspunctie) indien afwijkingen bij algemeen urineonderzoek of vóór start antibiotica
- Bloedkweek vóór start antibiotica

Overweeg bovenstaande diagnostiek indien

- Twee of meer 'oranje' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) en/of afwijkende Rochestercriteria (leeftijd < 2 mnd [Tabel 2](#))
- Eén oranje alarmsymptoom ([#Tabel 1](#)) EN een CRP > 20 mg/L / PCT > 0,5 ng/L

Liquoronderzoek (chemie, celgetal, bacteriële kweek en PCR op HSV, entero- en parechovirus) moet laagdrempelig worden overwogen bij ontbreken van een focus voor de koorts, vooral bij:

- Eén of meer 'rode' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#))
- Focusspecifieke symptomen voor meningitis/encefalitis ([#Tabel 3](#)).
- Leukopenie (leukocytengetal < 5 x 10<sup>9</sup>/L) of leukocytose (leukocytengetal > 15 x 10<sup>9</sup>/L)
- CRP > 80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L

Overweeg de volgende onderzoeken:

- Bacteriële faeceskweek indien er sprake is van bloederige diarree
- PCR op enterovirus/parechovirus (met name indien een sepsis/meningitis-achtig beeld ([#Tabel 3](#)) of ten tijde van enterovirus seizoen).
- PCR Influenza (keelwat) in endemisch seizoen.

### **Kindereen met koorts > 3 maanden**

Indien één of meer kenmerken die wijzen op een hoog risico op een ernstige aandoening (één of meer 'rode' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#))):

- Urinekweek (via gewassen midstream, via catheter of via blaaspunctie) indien afwijkingen bij algemeen urineonderzoek of vóór start antibiotica
- Bloedkweek vóór start antibiotica

Overweeg bovenstaande diagnostiek indien

- Twee of meer 'oranje' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#))
- Eén oranje alarmsymptoom ([#Tabel 1](#)) EN een CRP > 20 mg/L / PCT > 0,5 ng/L

Liquoronderzoek (chemie, celgetal, bacteriële kweek en HSV) dient te worden overwogen bij:

- Eén of meer 'rode' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)).
- Focusspecifieke symptomen voor meningitis/encefalitis ([#Tabel 3](#))

- CRP > 80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L

### Algemeen

Er is geen indicatie voor routinematig maken van thoraxfoto's bij kinderen met koorts zonder focus en zonder alarmsymptomen voor ernstige infecties. Wel kan het worden overwogen als aanvullend focus onderzoek bij:

- Eén of meer 'rode' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) OF een CRP-waarde van >80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L
- Twee of meer 'oranje' alarmsymptomen EN een CRP-waarde van > 20 mg/L / PCT > 0,5 ng/L

Vanwege de kans op bijkomende infecties behoren ook kinderen met koorts met een klinische verdenking van een virale luchtweginfectie (al dan niet met diagnostiek bevestigd) een volledige klinische beoordeling van eventuele alarmsymptomen te ondergaan en dient men overeenkomstig te handelen ([#Tabel 1](#)).

Overwegingen bij liquorpuncties:

- Contraïndicatie zijn o.a. verhoogde bloedingsneiging, neurologische symptomen van verhoogde druk, gestoord bewustzijn en pustuleuze huidafwijking ter plaatse van de punctie (zie ook richtlijn Bacteriële meningitis, NVN).
- Een liquorpunctie dient zo spoedig mogelijk te worden uitgevoerd, en bij voorkeur voordat antibiotische therapie wordt gestart.
- Bij jonge kinderen kunnen infecties met enterovirus, HSV en parechovirus ook via PCR in het bloed worden aangetoond.

### 1.2.6 Aanbevelingen uitgangsvraag 11: Virale luchtwegdiagnostiek bij het kind met koorts

11. *Wat is de indicatie voor het verrichten van virale luchtwegdiagnostiek bij kinderen met koorts verdacht van een lagereluchtweginfectie als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?*

Routinematig verrichten van virale luchtwegdiagnostiek wordt niet aanbevolen, omdat het geen invloed heeft op de beslissing om aanvullende diagnostiek aan te vragen of antibiotica voor te schrijven.

Vanwege de kans op bijkomende infecties behoren ook kinderen met koorts met een bevestigde virale verwekker van luchtweginfectie een volledige klinische beoordeling van eventuele alarmsymptomen te ondergaan en dient men overeenkomstig te handelen ([#Tabel 1](#)).

Diagnostiek naar influenza ten tijde van het endemisch influenzaseizoen heeft wel diagnostische waarde: bij jonge niet zieke kinderen met koorts is er in geval van een positieve influenzasneltest geen indicatie voor het routinematig afnemen van urine- en bloedkweken.

### 1.2.7 Aanbevelingen uitgangsvraag 12: Virale diagnostiek bij het kind met koorts met een verdenking op meningitis

12. *Wat is de indicatie voor het verrichten van virale diagnostiek in de liquor bij kinderen met koorts verdacht van meningitis (of encefalitis) tijdens het bezoek aan de SEH?*
- Welk effect heeft het verrichten van sneldiagnostiek in de liquor naar enterovirussen en parechovirussen bij deze kinderen?*
  - Wat is de indicatie voor het verrichten van diagnostiek naar HSV bij deze kinderen?*

Bij kinderen < 3 maanden met koorts en verdenking van sepsis/meningitis ([#Tabel 3](#) of oranje/rode alarmsymptomen tav circulatie of activiteit)), dient ook diagnostiek naar HSV-encefalitis te worden verricht.

Bij kinderen < 3 maanden met koorts en verdenking van sepsis/meningitis ([#Tabel 3](#) of oranje/rode alarmsymptomen tav circulatie of activiteit) dient ook de diagnostiek naar enterovirus/parechovirusinfectie te worden overwogen. Uit de literatuur is nog niet duidelijk of bij deze kinderen antibiotica achterwege gelaten kunnen worden.

Bij kinderen met koorts > 3 maanden dient de diagnose HSV-encefalitis te worden overwogen in geval van focale neurologische symptomen of sufheid, eventueel gecombineerd met meningeale prikkelingsverschijnselen of bomberende fontanel, en dient diagnostiek hiernaar te worden verricht. De aanwezigheid van mucocutane lesies ondersteunt deze diagnose.

### 1.2.8 Aanbevelingen uitgangsvraag 13: Indicatie voor empirische antibiotische behandeling bij het kind met koorts

13. *Wat is de indicatie voor het empirisch starten van parenterale antibiotica bij kinderen met koorts verdacht van een onderliggende systemische bacteriële infectie (i.e. sepsis, meningitis) tijdens het bezoek aan de SEH?*

Empirische antibiotische behandeling is geïndiceerd bij:

- Alle kinderen met koorts met presentatie van
  - shock
  - niet wekbaar
  - tekenen van meningococceninfectie
- Kinderen met koorts  $\leq$  1 maand EN
  - een leeftijd  $\leq$  13 dagen OF
  - met één of meer 'rode' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) of Rochestercriteria ([#Tabel 2](#)) OF
  - afwijkingen bij algemeen urineonderzoek OF
  - CRP-waarde > 80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L
- Kinderen tussen 1 en 3 maanden, met koorts zonder duidelijk focus ([#Tabel 3](#)) EN
  - één of meer 'rode' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) of Rochestercriteria (leeftijd < 2 mnd, [#Tabel 2](#)) OF
  - CRP > 80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L

Empirische antibiotische behandeling dient laagdrempelig te worden overwogen bij:

- Alle kinderen die zich presenteren met koorts en een verminderd bewustzijn. Deze kinderen moeten worden beoordeeld op tekenen van meningitis of HSV-encefalitis.
- Kinderen < 1 maand met koorts zonder focus EN
  - een ‘oranje’ alarmsymptoom ([#Tabel 1](#)) OF
  - CRP > 20 mg/L
- Kinderen tussen 1-3 maanden met koorts zonder focus EN
  - twee of meer ‘oranje’ alarmsymptomen OF
  - één ‘oranje’ alarmsymptoom EN CRP > 20 mg/L / PCT > 0,5 ng/L
- Kinderen > 3 maanden met koorts zonder duidelijk focus ([#Tabel 3](#)) EN één of meer ‘rode’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#))

Verder is empirische antibiotische behandeling een overweging bij:

- Kinderen > 3 maanden met koorts zonder focus EN
  - twee of meer ‘oranje’ alarmsymptomen
  - CRP > 80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L

Als parenterale antibiotica zijn geïndiceerd, is een derde generatie cefalosporine het antibioticum van eerste keuze (b.v. cefotaxim of ceftriaxon). Aan kinderen  $\leq$  1 maand moet een antibioticum worden toegevoegd dat dekkend is voor *Listeria monocytogenes* (b.v. amoxicilline). Wegens hoge incidentie van hyperbilirubinaemie bij de pasgeborene is ceftriaxon in deze situaties gecontraïndiceerd. Indien gebruik van een 3e generatie cefalosporine geïndiceerd is, gaat de voorkeur uit naar een veiliger alternatief, bijv. cefotaxim. In deze leeftijdsgroep  $\leq$  7 dagen is de combinatie penicilline-gentamicine ook een alternatief.

### 1.2.9 Aanbevelingen uitgangsvraag 14: Indicatie voor empirische antivirale behandeling bij het kind met koorts

14. *Wat is de indicatie voor het empirisch starten van antivirale medicatie (i.e. aciclovir) bij kinderen met koorts verdacht van een virale (HSV-geïnduceerde) meningitis (of encefalitis) tijdens het bezoek aan de SEH?*

Kinderen met koorts en verdacht van een HSV-encefalitis dienen aciclovir intraveneus te krijgen. De diagnose HSV-encefalitis dient te worden overwogen bij:

- Kinderen < 1 maand met koorts bij wie therapie voor (bacteriële) meningo-encefalitis wordt gestart
- Kinderen  $\leq$  3 maanden met koorts en prikkelbaarheid/meningeale prikkeling/bomberende fontanel OF verminderd bewustzijn OF focale convulsies/focale neurologische afwijkingen tenzij een evident bacterieel focus.
- Kinderen > 3 maanden met koorts EN met een progressieve vermindering van het bewustzijn OF focale convulsies OF andere focale neurologische afwijkingen (tenzij een evident bacterieel focus of andere aanwijsbare oorzaak).

Er is geen indicatie voor aciclovir:

- Bij kinderen met eenvoudige convulsies bij koorts.
- Bij kinderen met convulsies zonder koorts (gedocumenteerde koorts of koorts

in de anamnese), indien normale immuunstatus en leeftijd > 1 maand.

- Als er een duidelijk andere oorzaak voor de symptomen is (o.a. verstopte VP drain, bekende epilepsie, een hoofdtrauma, of een intoxicatie).

Overwegingen om aciclovir te staken zijn:

- Als klinische verdenking van HSV-encefalitis laag is bij een voorspoedig klinisch herstel in de eerste dagen na opname, er normaal bewustzijn is, er geen afwijkingen bij neurologische beeldvormende diagnostiek en  $< 5 \times 10^6/L$  leukocyten in de liquor zijn.
- Als klinische verdenking van virale encefalitis laag is EN een negatieve PCR voor HSV in de liquor is die > 72 uur na het beginnen van de neurologische afwijkingen afgenomen is.
- Als er een alternatieve diagnose kan worden gesteld.

Een negatieve PCR-uitslag voor HSV in de liquor geeft geen indicatie tot staken van aciclovir bij kinderen met klinische symptomen die persistent zijn en passend bij een HSV-encefalitis (vooral wanneer er afwijkingen worden gezien op EEG of beeldvormende diagnostiek, of bij afwijkingen in de liquor die kunnen passen bij een HSV-encefalitis).

In het beginstadium van HSV-encefalitis wordt soms geen celverhoging in de liquor gezien en kunnen vals-negatieve PCR-uitslagen voor HSV voorkomen.

Om meer diagnostische zekerheid te krijgen kan de liquorpunctie herhaald worden als de eerste liquorpunctie gedaan is binnen 72 uur na het ontstaan van de symptomen.

### 1.2.10 Aanbevelingen uitgangsvraag 15: Antipyretica bij het kind met koorts

*15. Welke therapie met antipyretica (duur, toedieningsvorm, dosering, bijwerkingen, kosten) is het meest effectief bij kinderen met koorts om de lichaamstemperatuur te verlagen en het welzijn van het kind te verbeteren, in vergelijking met een placebo, geen behandeling of een alternatieve behandeling?*

Het gebruik van antipyretica is alleen geïndiceerd bij kinderen met koorts die onwel of ongemakkelijk overkomen. Er is geen indicatie voor routinematig voorschrijven van antipyretica met als enige doel de temperatuur te verlagen bij kinderen met koorts die niet ziek overkomen.

Zowel paracetamol als ibuprofen kunnen worden gebruikt om de temperatuur te verlagen bij kinderen met koorts.

Voor de dosering van paracetamol en ibuprofen wordt verwezen naar het Kinderformulier, NKFk.

Antipyretica voorkomen koortsconvulsies niet en antipyretica horen niet gegeven te worden ter preventie van koortsconvulsies.

De wensen en overtuigingen van de ouders dienen te worden meegenomen in de overwegingen om antipyretica voor te schrijven.



Alternatieve manieren, zoals het afsponzen met lauw water, werken niet om de temperatuur te verlagen; deze maatregelen vergroten daarnaast het ongemak van de kinderen. Advies over kleding moet gericht zijn op comfort van het kind, niet gericht op het beïnvloeden van de lichaamstemperatuur.

Er wordt bij voorkeur één antipyretisch middel tegelijk gegeven.

Er is geen indicatie voor routinematig alternerend voorschrijven van paracetamol en ibuprofen aan kinderen met koorts. Het geven van een ander antipyreticum kan worden overwogen als het antipyreticum van eerste keus geen effect heeft. Alternerend gebruik van paracetamol en ibuprofen is echter wel veilig en kan op indicatie gebruikt worden indien de klinische presentatie persisteert of recidiveert voor de volgende dosis.

Vanwege mogelijke verergering van huidcomplicaties is het advies NSAIDs en acetylsalicylzuur te vermijden bij varicella infecties (waterpokken of gordelroos). Acetylsalicylzuur dient vermeden te worden bij waterpokken of influenza vanwege de kans op optreden van het syndroom van Reye.

In het geval dat een kind antipyretica heeft gekregen:

- Dienen zorgverleners, bij het maken van onderscheid tussen ernstige en niet-ernstige aandoeningen, niet te vertrouwen op (gebrek aan) temperatuurverlaging na 1-2 uur.
- Dient het beloop van ‘oranje’ of ‘rode’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) bij kinderen te worden geëvalueerd te worden na 1-2 uur.

### **1.2.11 Aanbevelingen uitgangsvragen 16-19: Het vervolgen van het kind met koorts na het SEH bezoek**

16. *Welke factoren zijn geassocieerd met een verhoogd risico op achteruitgang van het klinisch beeld en met de noodzaak van een nieuw zorgcontact, na een eerste contact op de SEH bij kinderen met koorts?*
17. *Welke factoren zijn geassocieerd met een achteruitgang van het klinisch beeld op korte termijn (i.e. < 6 uur) of geassocieerd met een onzeker verloop van het klinische beeld bij kinderen met koorts?*
18. *Welke informatie met betrekking tot het omgaan met kinderen met koorts moet aan ouders van kinderen met koorts worden meegegeven als zij het ziekenhuis verlaten?*
19. *Welke informatie met betrekking tot het opnieuw opzoeken van een zorgverlener moet aan ouders van kinderen met koorts worden meegegeven als zij het ziekenhuis verlaten?*

Voorlichting aan ouders dient te bestaan uit informatie over:

- Alarmsymptomen voor verslechtering van klinische toestand (zieke indruk, petechiën, dehydratie, niet goed reageren, kreunende of steurende ademhaling).
- Hoe te handelen bij dehydratie.
- Het te verwachten beloop van het ziektebeeld.
- De onzekerheid van de diagnose op het moment van ontslag.
- Hoe hulp te zoeken bij alarmsymptomen of bij een beloop anders dan verwacht.

Ouders moeten worden geïnstrueerd over tekenen van dehydratie: ingevallen fontanel, droge mond, ingezonken ogen, geen tranen, algehele zieke indruk.

Er is geen reden voor het thuis meten van lichaamstemperatuur bij een kind met koorts in een klinisch goede conditie.

Bij dehydratie moeten ouders hun kind stimuleren tot vocht-intake en hulp zoeken.

Bij voorkeur wordt voorlichting schriftelijk gegeven.

Een essentieel onderdeel van het geven van goede instructie is de controle of ouders de instructies begrepen hebben en of zij in staat zijn adviezen op te volgen.

### 1.3 Zorgprotocol (zie ook Samenvattingskaart)

Dit zorgprotocol is een toelichting bij de samenvattingskaart en vat de overwegingen en aanbevelingen van de richtlijn Koorts bij kinderen samen. Het zorgprotocol is bedoeld voor alle zorgverleners in de tweede en derde lijn, betrokken bij de opvang van het kind van 0-16 jaar met koorts, verdacht van een infectie, met uitsluiting van de neonatale sepsis en gehospitaliseerde neonaat.

De brede differentiaal diagnose bij het kind met koorts vertoont raakvlakken met specifieke ziektebeelden. Deze algemene richtlijn voor het kind met koorts bespreekt niet alle aspecten van diagnostiek naar en behandeling van deze specifieke ziektebeelden. In deze situaties kan men de beschikbare richtlijnen voor specifieke diagnoses raadplegen, of een infectioloog/medisch microbioloog consulteren.

#### 1.3.1 Eerste handelingen

##### 1.3.1.1 Definitie koorts en het meten van temperatuur

We spreken van koorts bij een rectale temperatuur  $> 38,0^{\circ}\text{C}$ . Vanwege gebruiksgemak en patiëntvriendelijkheid kan de voorkeur worden gegeven aan andere meetmethoden zoals infrarode tympanometrie of orale temperatuurmeting. Gouden standaard voor temperatuurmeting is rectale wijze. De hoogte van de lichaamstemperatuur zonder bijkomende alarmsymptomen geeft geen doorslaggevende bevestiging van de aan- of afwezigheid van een ernstige infectie. Door ouders gerapporteerde perceptie van koorts (al dan niet gemeten) is een belangrijk signaal bij de evaluatie bij het kind met koorts.

##### 1.3.1.2 Eerste beoordeling

Ook voor kinderen met koorts geldt het belang van de ABCD-beoordeling (luchtweg, ademhaling, circulatie en bewustzijn) en de handelwijze bij de acute opvang.

De behandeling van complicaties, zoals shock, verschilt niet van andere kinderen (zonder koorts):

- Bij kinderen met shock is er een indicatie voor een intraveneuze vochtbolus 20 ml/kg; als eerste gift wordt NaCl 0.9% aanbevolen.
- Er is in ieder geval een indicatie voor zuurstoftoediening bij tekenen van shock of bij een zuurstofsaturatie  $< 92\%$ .

De volgende vitale kenmerken dienen gemeten en geregistreerd te worden:

- Temperatuur
- Hartfrequentie
- Capillaire refill-tijd
- Ademhalingsfrequentie

Een bloeddrukmeting is geïndiceerd bij abnormale hartfrequentie of abnormale capillaire refill-tijd.

Constance monitoring van hartfrequentie en ademhaling is een vast onderdeel van de observatie van het kind met koorts  $\leq 3$  maanden.

Bij de beoordeling van vitale kenmerken kan de beschouwing van de invloed van temperatuur een bijdrage leveren ([#Figuur 2. Referentiewaarden ademhalingsfrequentie \(leeftijdsspecifiek en temperatuur-afhankelijk\) \[25\]](#)).

### 1.3.2 Differentiaaldiagnose

Ernstige bacteriële infecties (o.a. meningitis, sepsis, pneumonie, urineweginfectie, septische artritis, osteomyelitis) komen bij 10-15% van de kinderen met koorts voor. Daarnaast zijn er ernstige virale infecties die interventie behoeven, zoals HSV-encefalitis. Kawasaki omvat per definitie een koortsduur > 5 dagen, welke maar een klein deel van de kinderen met koorts betreft. Het overgrote deel van de kinderen met koorts heeft een (onschuldige of zelf-limiterende) virale infectie. Virale luchtweginfecties kunnen een klinisch beeld geven dat overlapt met eventuele niet-infectieuze oorzaken van luchtwegklachten, zoals een astmaexacerbatie.

Bij een kind met koorts dienen factoren die bijdragen aan een hogere kans op ernstige infecties of complicaties, zoals onvolledige vaccinatiestatus, (verworven) immuundeficiëntie of onderliggend pulmonaal, cardiaal lijden, in de besluitvorming te worden betrokken.

### 1.3.3 Anamnese en lichamelijk onderzoek

Op basis van voorspellers van de aan- of afwezigheid van ernstige infecties is de volgende tabel samengesteld ([#Tabel 1](#)), die de aandachtspunten bij anamnese en lichamelijk onderzoek aangeeft en de relatie met de kans op ernstige infecties weergeeft. Voor de leesbaarheid zijn deze kenmerken gerangschikt onder subkopjes, maar ze zijn alle als afzonderlijke kenmerken te beschouwen. Tevens staan de Rochester criteria vermeld, die aanvullend gelden voor kinderen < 60 dagen ([#Tabel 2](#)).

#### 1.3.3.1 Tabel 1: Samenvatting van symptomen van ernstige infecties. Stoplichttabel: gemodificeerd naar voorbeeld van NICE

	Groen – laag risico	Oranje – matig risico	Rood – hoog risico
Kleur	Normale kleur van de huid, lippen en tong	Door ouders gerapporteerde bleekheid	(Lijk)bleek/vlekken, vlekkelig/gemarmerd
Activiteit	Reageert normaal op sociale prikkels Tevreden/lachen Blijft alert of wordt snel alert Op een krachtige en gebruikelijke wijze huilen/niet huilen	Reageert niet normaal op sociale prikkels Wordt alleen alert na stimulering Verminderde activiteit Niet lachen Ziektebeloop volgens ouders anders dan eerdere ziekte-episoden Maakt zieke indruk volgens de zorgverlener	Reageert niet op sociale prikkels Wordt niet alert of blijft niet alert na stimulering Zwak, op hoge toon of continu huilen
Respiratoir		Neusvleugelen Tachypneu:	Kreunen Tachypneu: AH > 60

		AH > 50/minuut bij leeftijd 6 – 12 maanden; AH > 40/minuut bij leeftijd > 12 maanden Zuurstofsaturatie $\leq$ 95% bij kamerlucht Crepitatie bij auscultatie	/minuut  Matige of ernstige in- trekkingen van de ademhalingspijpen
Circulatie en Hydratiestatus	Normale huid en ogen Vochtige slijmvliezen	Tachycardie: HF > 160 /minuut, $\leq$ 1 jaar > 150/minuut, 1 – 2 jaar > 140/minuut, 2 – 5 jaar Droge slijmvliezen Verminderde voedingsinname door zuigelingen Verminderde urineproductie Capillaire refill-tijd $\geq$ 3 seconden	Verminderde turgor van de huid
Anders	Geen oranje of rode symptomen	Zwelling van een gewricht of ledemaat Geen gewicht kunnen dragen of niet gebruiken van een ledemaat Koorts > 5 dagen Koude rillingen	Petechiën Bomberende fontanel Nekstijfheid Status epilepticus Focale neurologische tekenen Focale convulsies Leeftijd < 1 maand met koorts zonder focus

### 1.3.3.2 Tabel 2: Rochester criteria voor kinderen <2 maanden

<b>Normale bevindingen bij klinische criteria</b>
A terme geboren Geen onverklaarde hyperbilirubinemie Geen voorgaande antibiotica behandeling Geen comorbiditeit Niet eerder opgenomen geweest Klinisch niet zieke indruk (obv voedselinname, activiteit, alertheid, spiertonus, affect, perifere circulatie, ademhaling) Geen infectiefocus (huid, middenoor, weke delen, bot/gewrichten)
<b>Geen afwijkingen bij aanvullend onderzoek:</b>
Leukocytengetal $5-15 \times 10^9/L$ Staafkernigen granulocyten $< 1,5 \times 10^9/L$ Trombocytengetal $> 150 \times 10^9/L$ Urinesediment bevat $< 10$ leukocyten per veld Urine leukocytenesterasetest negatief Urine nitrietreactie negatief

### 1.3.3.3 Tabel 3: Samenvatting van symptomen van specifieke aandoeningen

Te overwegen diagnose	Symptomen en tekenen samen met koorts
Meningococcenziekte	Petechieën, al dan niet in combinatie met: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zieke indruk</li> <li>• Purpura met een diameter &gt; 2mm</li> <li>• Vertraagde capillaire refill-tijd van <math>\geq 3</math> seconden</li> <li>• Nekstijfheid</li> </ul> Vroege symptomen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kouden handen/voeten</li> <li>• Pijn in benen</li> <li>• Bleke huid</li> </ul>
Meningitis	Nekstijfheid Bomberende fontanel Verminderd bewustzijn Status epilepticus
HSV-encefalitis	Focale neurologische afwijkingen Focale convulsies Verminderd bewustzijn
Pneumonie	Tachypneu (ademhalingsfrequentie > 60/minuut, leeftijd 0 – 5 maanden; > 50/minuut, leeftijd 6 –12 maanden; > 40 /minuut, leeftijd > 12 maanden) of leeftijdsspecifieke afkapwaarden ( <a href="#">#Bijlage 2. Referentiewaarden ademhalingsfrequentie (leeftijdsspecifiek en temperatuur afhankelijk) [25]</a> ) Crepitaties bij auscultatie Neusvleugelen Intrekkingen van de borstkas Cyanose Zuurstofsaturatie $\leq 95\%$
Urineweginfectie	Braken Verminderde voedingsinname Lethargie Prikkelbaar Buikpijn Dysurie Hematurie
Septische artritis	Zwelling van ledemaat of gewricht Niet gebruiken van een extremiteit Geen gewicht kunnen dragen op een gewricht
Kawasaki	Aanhoudende hoge koorts > 5 dagen en ten minste vier van de volgende kenmerken: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilaterale conjunctivale injectie</li> <li>• Aangedane slijmvliezen</li> <li>• Afwijkingen aan extremiteiten</li> <li>• Polymorfe rash</li> <li>• Cervicale lymfadenopathie</li> </ul>

### 1.3.4 Diagnostiek

In geval van ziektespecifieke kenmerken (o.a. [#Tabel 3](#)) dient te worden beoordeeld of de rest van de klinische presentatie van het kind met koorts (o.a. alarmsymptomen) voldoende verklaard kan worden uit het vastgestelde focus voor de koorts. De hieronder beschreven aanbevelingen gelden voor kinderen met koorts zonder focus, of bij wie de aanwezige alarmsymptomen niet passen bij het gestelde focus.

#### 1.3.4.1 Algemeen

Er is geen indicatie voor routinematig maken van thoraxfoto's bij kinderen met koorts zonder focus en zonder alarmsymptomen voor ernstige infecties. Wel kan het worden overwogen als aanvullend focus onderzoek bij:

- Eén of meer 'rode' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#) en [#Tabel 2](#)) OF een CRP-waarde van  $>80$  mg/L / PCT  $> 2,0$  ng/L
- Twee of meer 'oranje' alarmsymptomen EN een CRP-waarde van  $> 20$  mg/L / PCT  $> 0,5$  ng/L

Het routinematig verrichten van virale luchtwegdiagnostiek wordt niet aanbevolen, omdat het geen invloed heeft op de beslissing om aanvullende diagnostiek aan te vragen of antibiotica voor te schrijven.

Vanwege de kans op bijkomende infecties behoren ook kinderen met koorts met een klinische verdenking op een virale luchtweginfectie (al dan niet met diagnostiek bevestigd) een volledige klinische beoordeling van eventuele alarmsymptomen te ondergaan en dient men overeenkomstig te handelen ([#Tabel 1](#) en [#Tabel 2](#)).

Bij een aangetoonde virusinfectie dient de mogelijkheid van een bijkomende infectie te worden overwogen (alarmsymptomen ([#Tabel 1](#) en [#Tabel 2](#)) of specifieke symptomen ([#Tabel 3](#))) en zo nodig bijpassende diagnostiek te worden uitgevoerd (o.a. algemeen urineonderzoek).

Diagnostiek naar influenza ten tijde van het endemisch influenzaseizoen heeft wel diagnostische waarde: bij jonge niet zieke kinderen met koorts is er in geval van een positieve influenzasneltest geen indicatie voor het routinematig afnemen van urine- en bloedkweken.

#### 1.3.4.2 Kinderen $\leq 1$ maand met koorts ( $T > 38,0^{\circ}\text{C}$ ) of hypothermie ( $T < 36,0^{\circ}\text{C}$ )

- Volledig bloedbeeld (hemoglobine, trombocytengetal en leukocytengetal)
- Serum CRP
- Algemeen urineonderzoek op leukocyten en nitriet (evt. plaszakje)
- Bloedkweek
- Urinekweek (via catheter of via blaaspunctie)

Liquoronderzoek (chemie, celgetal, bacteriële kweek en HSV) moet laagdrempelig worden overwogen bij ontbreken van een focus voor de koorts en is in ieder geval geïndiceerd bij:

- Leeftijd  $\leq 13$  dagen
- 'Rode' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) of afwijkende Rochestercriteria ([#Tabel 2](#))
- Leukopenie (leukocytengetal  $< 5 \times 10^9/\text{L}$ ) of leukocytose (leukocytengetal  $> 15 \times 10^9/\text{L}$ )
- CRP  $> 80$  mg/L of PCT  $> 2,0$  ng/L

Overweeg de volgende onderzoeken:

- PCR entero- en parechovirus (faeces, keelwat, serum)
- PCR Influenza (keelwat, liquor) in endemisch seizoen
- Bacteriële faeceskweek indien er sprake is van bloederige diarree

#### 1.3.4.3 Kinderen 1-3 maanden

Indien er één of meer kenmerken zijn die wijzen op een hoog risico op een ernstige aandoening (één of meer ‘rode’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) of Rochestercriteria ([#Tabel 2](#)):

- Volledig bloedbeeld (hemoglobine, trombocytengetal en leukocytengetal)
- CRP
- Algemeen urineonderzoek op leukocyten, nitriet
- Urinekweek (via catheter of via blaaspunctie) indien afwijkingen bij algemeen urineonderzoek of vóór start antibiotica
- Bloedkweek vóór start antibiotica

Overweeg bovenstaande diagnostiek indien:

- Twee of meer ‘oranje’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) en/of afwijkende Rochestercriteria (leeftijd < 2 mnd [#Tabel 2](#))
- Eén oranje alarmsymptoom ([#Tabel 1](#) en [#Tabel 2](#)) EN een CRP > 20 mg/L / PCT > 0,5 ng/L

Liquoronderzoek (celgetal, chemie, bacteriële kweek en PCR op HSV, entero- en parechovirus) moet laagdrempelig worden overwogen bij ontbreken van een focus voor de koorts en vooral bij:

- Eén of meer ‘rode’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) of afwijkende Rochestercriteria ([#Tabel 2](#))
- Focusspecifieke symptomen voor meningitis/encefalitis ([#Tabel 3](#)).
- Leukopenie (leukocytengetal < 5 x 10<sup>9</sup>/L) of leukocytose (leukocytengetal > 15 x 10<sup>9</sup>/L)
- CRP > 80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L

Overweeg de volgende onderzoeken:

- Bacteriële faeceskweek indien er sprake is van bloederige diarree
- PCR op entero- en parechovirus (keelwat, faeces, met name indien een sepsis/meningitis-achtig beeld ([#Tabel 3](#)) of oranje/rode alarmsymptomen tav circulatie of activiteit) of ten tijde van het enterovirus seizoen
- PCR Influenza (keelwat) in endemisch seizoen

#### 1.3.4.4 Kinderen met koorts > 3 maanden

Indien er één of meer kenmerken zijn die wijzen op een hoog risico op een ernstige aandoening (één of meer ‘rode’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)):

- CRP
- Algemeen urineonderzoek op leukocyten, nitriet



- Urinekweek (via gewassen midstream, via catheter of via blaaspunctie) indien afwijkingen bij algemeen urineonderzoek of vóór start antibiotica
- Bloedkweek vóór start antibiotica

Overweeg bovenstaande diagnostiek indien

- Twee of meer ‘oranje’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#))
- Eén oranje alarmsymptoom ([#Tabel 1](#)) EN een CRP > 20 mg/L / PCT > 0,5 ng/L

Liquoronderzoek (celgetal, chemie, bacteriële kweek en HSV) dient te worden overwogen bij:

- Eén of meer ‘rode’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)).
- Focusspecifieke symptomen voor meningitis/encefalitis ([#Tabel 3](#)).
- CRP > 80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L

### 1.3.5 Vervolg praktische handelingen

#### 1.3.5.1 Algemeen

Bij kinderen met koorts  $\leq 1$  maand bij wie geen empirische antibiotica wordt gestart, is klinische observatie geïndiceerd.

Randvoorwaarden voor ambulante follow-up bij een kind met koorts zonder definitieve diagnose zijn o.a. dat ouders/verzorgers instructies en voorlichting begrijpen en daadwerkelijk de mogelijkheid hebben om terug te komen bij verslechtering.

#### 1.3.5.2 Antibiotica

Empirische antibiotische behandeling is geïndiceerd bij:

- Alle kinderen met koorts met presentatie van
  - shock
  - niet wekbaar
  - tekenen van meningokokkeninfectie
- Kinderen met koorts  $\leq 1$  maand EN:
  - een leeftijd  $\leq 13$  dagen OF
  - met één of meer ‘rode’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) of afwijkende Rochestercriteria ([#Tabel 2](#)) OF
  - afwijkingen bij algemeen urineonderzoek OF
  - CRP-waarde > 80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L
- Kinderen van 1 - 3 maanden met koorts zonder duidelijk focus ([#Tabel 3](#)) EN:
  - één of meer ‘rode’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) of afwijkende Rochestercriteria (leeftijd < 2 mnd, [#Tabel 2](#)) OF
  - CRP > 80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L

Empirische antibiotische behandeling dient laagdrempelig te worden overwogen bij:

- Alle kinderen die zich presenteren met koorts en een verminderd bewustzijn. Deze kinderen moeten worden beoordeeld op tekenen van meningitis of HSV-encefalitis.
- Kinderen < 1 maand met koorts zonder focus EN:

- een ‘oranje’ alarmsymptoom ([#Tabel 1](#)) OF
- CRP > 20 mg/L / PCT > 0,5 ng/L
- Kinderen van 1 - 3 maanden met koorts zonder focus EN:
  - twee of meer ‘oranje’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) OF
  - één ‘oranje’ alarmsymptoom EN CRP > 20 mg/L / PCT > 0,5 ng/L
- Kinderen > 3 maanden met koorts zonder duidelijk focus ([#Tabel 3](#)) EN één of meer ‘rode’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#))

Verder is empirische antibiotische behandeling een overweging bij:

- Kinderen > 3 maanden met koorts zonder focus EN:
  - twee of meer ‘oranje’ alarmsymptomen OF
  - CRP > 80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L

Als parenterale antibiotica zijn geïndiceerd, is een derde generatie cefalosporine het antibioticum van eerste keuze (b.v. cefotaxim of ceftriaxon). Aan kinderen  $\leq 1$  maand moet een antibioticum worden toegevoegd dat dekkend is voor *Listeria monocytogenes* (b.v. amoxicilline). Wegens hoge incidentie van hyperbilirubinaemie bij de pasgeborene is ceftriaxon in deze situaties gecontraïndiceerd. Indien gebruik van een 3e generatie cefalosporine geïndiceerd is, gaat de voorkeur uit naar een veiliger alternatief, bijv. cefotaxim. In deze leeftijdsgroep  $\leq 7$  dagen is de combinatie penicilline-gentamicine ook een alternatief.

### 1.3.5.3 Aciclovir

Kinderen met koorts en verdacht van een HSV-encefalitis dienen aciclovir intraveneus te krijgen. De diagnose HSV-encefalitis dient te worden overwogen bij:

- Kinderen <1 maand met koorts bij wie therapie voor (bacteriële) meningo-encefalitis wordt gestart
- Kinderen  $\leq 3$  maanden met koorts en prikkelbaarheid/meningeale prikkeling/bomberende fontanel OF verminderd bewustzijn OF focale convulsies/focale neurologische afwijkingen tenzij een evident bacterieel focus
- Kinderen > 3 maanden met koorts en met een progressieve vermindering van het bewustzijn, bij focale convulsies of andere focale neurologische afwijkingen (tenzij een evident bacterieel focus of een andere aanwijsbare oorzaak)

Er is geen indicatie voor aciclovir:

- Bij kinderen met eenvoudige convulsies bij koorts
- Bij kinderen met convulsies zonder koorts (gedocumenteerde koorts of koorts in de anamnese), indien normale immunestatus en leeftijd > 1 maand
- Als er een duidelijk andere oorzaak voor de symptomen is (o.a. verstopte VP-drain, bekende epilepsie, een hoofdtrauma, of een intoxicatie)

### 1.3.5.4 Antipyretica

Het gebruik van antipyretica is alleen geïndiceerd bij kinderen met koorts die onwel of ongemakkelijk overkomen. Er is geen indicatie voor routinematig voorschrijven van anti-pyretica met als enige doel de temperatuur te verlagen bij kinderen met koorts die niet ziek overkomen.

Zowel paracetamol als ibuprofen kunnen worden gebruikt om de temperatuur te verlagen bij kinderen met koorts.

Voor de dosering van paracetamol en ibuprofen wordt verwezen naar het Kinderformularium, NKFK.

Antipyretica voorkomen koortsconvulsies niet en antipyretica horen niet gegeven te worden ter preventie van koortsconvulsies.

De wensen en overtuigingen van de ouders dienen te worden meegenomen in de overwegingen om antipyretica voor te schrijven.

Alternatieve manieren, zoals het afsponzen met lauw water, werken niet om de temperatuur te verlagen; deze maatregelen vergroten daarnaast het ongemak van de kinderen.

Advies over kleding moet gericht zijn op comfort van het kind, niet gericht op het beïnvloeden van de lichaamstemperatuur.

Er wordt bij voorkeur één antipyretisch middel tegelijk gegeven.

Er is geen indicatie voor routinematig alternerend voorschrijven van paracetamol en ibuprofen aan kinderen met koorts. Het geven van een ander antipyreticum kan worden overwogen als het antipyreticum van eerste keus geen effect heeft. Alternerend gebruik van paracetamol en ibuprofen is echter wel veilig en kan op indicatie gebruikt worden indien de klinische presentatie persisteert of recidiveert voor de volgende dosis.

Vanwege mogelijke verergering van huidcomplicaties is het advies NSAIDs en acetylsalicylzuur te vermijden bij varicella infecties (waterpokken of gordelroos). Acetylsalicylzuur dient vermeden te worden bij waterpokken of influenza vanwege de kans op optreden van het syndroom van Reye.

In het geval dat een kind antipyretica heeft gekregen:

- Dienen zorgverleners, bij het maken van onderscheid tussen ernstige en niet-ernstige aandoeningen, niet te vertrouwen op (gebrek aan) temperatuurverlaging na 1-2 uur.
- Dient het beloop van ‘oranje’ of ‘rode’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) bij kinderen te worden geëvalueerd te worden na 1-2 uur.

### 1.3.6 Voorlichting

Complicaties bestaan vooral uit het te laat of niet diagnostiseren en behandelen van een ernstige infectie. Preventie van complicaties bestaat vooral uit goede voorlichting aan ouders indien geen behandeling of observatie.

Voorlichting aan ouders dient te bestaan uit informatie over:

- Alarmsymptomen voor verslechtering van klinische toestand (zieke indruk, petechiën, dehydratie, niet goed reageren, dyspnoe)
- Hoe te handelen bij dehydratie
- Het te verwachten beloop van het ziektebeeld
- De onzekerheid van de diagnose op het moment van ontslag
- Hoe hulp te zoeken bij alarmsymptomen of een beloop anders dan verwacht

Ouders moeten worden geïnstrueerd over tekenen van dehydratie: ingevallen fontanel, droge mond, ingezonken ogen, geen tranen, algehele zieke indruk.

Bij dehydratie moeten ouders hun kind stimuleren tot vocht-intake en hulp zoeken.

Er is geen reden voor het thuis meten van lichaamstemperatuur bij een kind met koorts in een klinisch goede conditie

Bij voorkeur wordt voorlichting schriftelijk gegeven.

Een essentieel onderdeel van het geven van goede instructie is de controle of ouders de instructies begrepen hebben en of zij in staat zijn adviezen op te volgen.

## 1.4 Patiënteninformatie

Koorts komt veel voor bij kinderen. In deze paragraaf wordt samengevat wat koorts is, wanneer ouders zich zorgen moeten maken over koorts en welke symptomen er zijn bij het kind waarbij contact met een arts moet worden opgenomen.

### 1.4.1 Koorts

We spreken van koorts als de lichaamstemperatuur boven de 38,0°C komt, rectaal gemeten. Koorts is een natuurlijke, op zichzelf onschuldige reactie van het lichaam op een infectie om herstel van weefsel en cellen te bevorderen. Het is dus een teken dat het eigen afweersysteem in actie komt tegen de infectie. Een infectie kan worden veroorzaakt door bacteriën en virussen. In de meeste gevallen wordt koorts veroorzaakt door een virale infectie die in het algemeen vanzelf overgaat, zoals verkoudheid of oortontsteking. Soms is er sprake van een ernstige bacteriële infectie die met antibiotica behandeld moet worden. De meest voorkomende bacteriële infecties bij kinderen met koorts zijn een longontsteking of een nierbekkenontsteking. In zeldzame gevallen is er sprake van een hersenvliesontsteking of bloedvergiftiging. Vooral deze laatste oorzaken zijn gevreesd.

### 1.4.2 Alarmsymptomen

Koorts kan bij kinderen gemakkelijk oplopen tot 39,0°C of hoger. Dit hoeft op zichzelf niet verontrustend te zijn. Pas als er ook alarmerende symptomen zijn die mogelijk duiden op een ernstige infectie, is het verstandig contact op te nemen met de huisarts. Alarmerende symptomen bij kinderen met koorts zijn:

- Verminderd drinken
- Verminderd plassen (of minder plasluiers)
- Sufheid, verwardheid of niet goed reageren op ouders
- Vlekjes op de huid die niet wegdrukbaar zijn
- Nekstijfheid of luierpijn (een pijnlijke reactie bij het buigen van de nek of bij het verwisselen van de luiers)
- Moeite met ademen en het bewegen van de neusvleugels bij het ademen

Bij het hele jonge kind ( $\leq 1$  maand) kan een lage temperatuur ( $T < 36,0^\circ\text{C}$ ) ook een symptoom zijn van een ernstige infectie. Soms kunnen ouders hun observatie niet goed omschrijven en zeggen ze dat het kind 'anders' ziek is dan normaal. Dit kan een symptoom zijn van ernstige infecties. Het is dan verstandig contact op te nemen met een zorgverlener, bij voorkeur de huisarts.

### 1.4.3 Koortsverlagende medicijnen

Er is geen reden om koortsverlagende middelen, zoals paracetamol of ibuprofen, standaard te geven met als enige doel om de temperatuur te verlagen bij kinderen met koorts die niet ziek overkomen. Koortswerende middelen moeten vooral gegeven worden om het kind comfort te bieden. Zowel paracetamol als ibuprofen kunnen dan worden gebruikt, er is een lichte voorkeur voor paracetamol vanwege minder bijwerkingen. Bij voorkeur wordt één middel gegeven. Er kan worden overgegaan op een andere middel (bijvoorbeeld ibuprofen in plaats van paracetamol) als het eerste middel geen verbetering van comfort geeft. Deze middelen voorkomen koortsconvulsies niet, maar dragen ook niet bij aan het optreden van convulsies bij koorts.

Alternatieve manieren om de lichaamstemperatuur te verlagen of het comfort van het kind te verbeteren, zoals het afsponzen met lauw water, werken niet en vergroten vaak het ongemak bij kinderen. Kleding van het kind met koorts moet worden afgestemd op het comfort van het kind en moet niet alleen gericht zijn op het beïnvloeden van de lichaamstemperatuur.

#### **1.4.4 Overige informatie**

Heel vaak zal bij het ontslag van het kind van de SEH geen behandeling met antibiotica gestart worden. Dit is bij virusinfecties niet nodig. Bij virusinfecties kan de koorts nog wel enkele dagen aanhouden, maar zijn kinderen vaak niet erg ziek. Bij de verdenking van een bacteriële infectie zal de arts meestal antibiotica voorschrijven. Een kuurtje antibiotica beschermt echter niet tegen enkele ernstige infecties, zoals een hersenvliesontsteking. Wanneer het kind wordt verdacht van een dergelijke ernstige bacteriële infectie, zal het kind moeten worden opgenomen zodat antibiotica via een infuus kunnen worden gegeven.

Ook al is het kind op de SEH beoordeeld en is er een advies gegeven, er is nooit volledige zekerheid over de gestelde oorzaak en het verwachte herstel. Het is belangrijk dat de ouders weten waar ze bij het kind op moeten letten tijdens de ziekteperiode. De eerder genoemde alarmsymptomen spelen hierbij een belangrijke rol, te weten:

- Verminderd drinken
- Verminderd plassen (of minder plasluiers)
- Sufheid, verwardheid of niet goed reageren op ouders
- Vlekjes op de huid die niet wegdrukbaar zijn
- Nekstijfheid of luierpijn (een pijnlijke reactie bij het buigen van de nek of bij het verwisselen van de luiers)
- Moeite met ademen en het bewegen van de neusvleugels bij het ademen

Het optreden van deze symptomen is reden om opnieuw contact te zoeken met een arts.

Ook dienen de ouders te letten op tekenen van uitdroging, bijvoorbeeld omdat het zieke kind niet goed drinkt, spuugt of diarree heeft. Deze tekenen zijn onder andere een ingevallen fontanel, een droge mond, ingezonken ogen, geen tranen en een algehele zieke indruk. Bij tekenen van uitdroging moeten de ouders het kind stimuleren om te drinken door vaak kleine beetjes vocht aan te bieden EN er moet opnieuw contact worden gelegd met een arts.

Als ouders (een deel van) de uitleg van de arts niet goed hebben begrepen, moeten zij doorvragen.

Er is geen reden voor het thuis meten van lichaamstemperatuur bij een kind met koorts dat verder niet ziek is.

## 2 ALGEMENE INLEIDING

### 2.1 Samenstelling werkgroep

#### Projectteam

Mw. dr. R. Oostenbrink (projectleider), kinderarts Erasmus MC-Sophia, Rotterdam

Dhr. drs. R. G. Nijman (arts), Erasmus MC-Sophia, Rotterdam

Mw. drs. M.K. Tuut (epidemioloog, projectadviseur)

Mw. dr. L.M.A.J. Venmans (epidemioloog)

#### Werkgroepleden

Dhr. dr. G.J. Driessen, SPII, kinderarts-infectioloog/immunoloog, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam

Dhr. dr. R.H. Dijkstra, NHG

Mw. A. Horikx, KNMP (meelezer)

Mw. Dr. W.M. Klein, NVvR, radioloog UMCN St Radboud Nijmegen (meelezer)

Dhr. dr. R. Kornelisse, sectie Neonatologie NVK, neonatoloog, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam

Mw. dr. T. Krediet, sectie Neonatologie NVK (meelezer)

Mw. drs. N. Oteman, NHG

Mw. H. Rippen, Stichting Kind en Ziekenhuis

Mw. dr. Y.B. de Rijke, NVKC, klinisch chemicus Erasmus MC-Sophia, Rotterdam

Mw. M. Steijn, V&VN, verpleegkundig specialist neonatologie IJsselland ziekenhuis, Capelle a/d IJssel (meelezer)

Drs. L.P. Tan, NVZA, Ziekenhuisapotheker Groene Hart Ziekenhuis, Gouda (meelezer)

Mw. dr. M. Verboon, sectie Neonatologie NVK, neonatoloog UMC Utrecht

Mw. dr. E. de Vries, SPII, kinderarts-infectioloog/immunoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

Mw. drs. A. van Wermeskerken, SAP, kinderarts Flevoziekenhuis, Almere

Mw. dr. M. van Westreenen, NVMM, microbioloog Erasmus MC, Rotterdam

Mw. drs. M.P.W. Zaanen-Bink, NVSHA, SEH-arts KNMG, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

De werkgroep is multidisciplinair samengesteld: beoefenaars uit verschillende disciplines betrokken bij de diagnostiek en behandeling van het kind met koorts en verdacht van infectie in de tweede en derde lijn zijn verzocht te participeren. Als aanvulling hierop werden werkgroepleden gevraagd vanuit de wetenschappelijke vereniging van huisartsgeneeskunde en vanuit de patiëntengroep. Leden van de werkgroep werden namens de betreffende (wetenschappelijke) verenigingen verzocht zitting te nemen in de werkgroep op grond van hun persoonlijke expertise en/of affiniteit met het onderwerp. Het projectteam was verantwoordelijk voor het formuleren van de uitgangsvragen, verrichten van de literatuurzoekstrategie, het uitwerken van de uitgangsvragen en het formuleren van de richtlijntekst. De werkgroepleden beoordeelden en adviseerden in deze stappen. De werkgroepleden hebben een belangenverklaring ingevuld waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie hebben aangegeven. De verklaringen liggen ter inzage bij de NVK.

### 2.2 Aanleiding

Koorts komt frequent voor bij kinderen. Elk gezond kind maakt gemiddeld acht infecties met koorts door in de eerste achttien levensmaanden [1]. Voor 20-40% van deze kinderen wordt een arts geconsulteerd in verband met koorts, met de hoogste prevalentie in de leeftijd van 6 tot 18 maanden.

Jaarlijks worden ongeveer 300.000 kinderen gezien op de SEH van Nederlandse ziekenhuizen. Ongeveer de helft van de kinderen die de kindergeneeskundige SEH bezoekt, komt vanwege koorts [2]. Het merendeel van deze kinderen heeft een virale infectie die geen verdere behandeling behoeft. Een ernstige (bacteriële) infectie is aanwezig bij 10-15% van de kinderen met koorts en kan bij te late onderkenning een gecompliceerd of eventueel fataal beloop kennen [3]. Het grote dilemma is het vroegtijdig onderscheiden van kinderen met een ernstige infectie (meningitis, sepsis, urineweginfectie, pneumonie) van de overgrote meerderheid van kinderen met een zelflimiterende aandoening. Als onderdeel van de diagnostische aanpak vindt bij ongeveer de helft van kinderen met koorts die zich op de SEH presenteren, aanvullende diagnostiek (bloedonderzoek, thoraxfoto, urineonderzoek) plaats, bij een derde een observationele opname, die bij een groot deel (achteraf) onnodig blijkt [3]. Vooral de (kortdurende) observationele opname neemt toe [4]. Sinds de introductie van vaccinatiestrategieën (*Haemophilus influenzae* type b (Hib)-vaccinatie in 1993, pneumokokkenvaccinatie in 2006) is het spectrum van diagnoses veranderd [5, 6], en de kans op zeer ernstige diagnoses sterk verlaagd [7]. Bij het verschuiven van het spectrum van bacteriële verwekkers door vaccinatie is er ook een verandering in de indicatie voor diagnostiek en behandeling. Eerdere richtlijnen beoogden vooral het identificeren van het kind met koorts zonder focus [8, 9], met een risico op occulte bacteriëmie, welke diagnose vooral relevant is bij pneumokokkeninfecties. Verder zijn bepaalde typische klinische kenmerken (zoals de hoogte van de koorts bij Hib-infectie) tegenwoordig minder relevant [21].

Een complicerende factor bij de beoordeling van het kind met koorts is dat het veelal jonge kinderen betreft. Het klinische beeld bij jonge kinderen met koorts kan dramatisch verslechteren in korte tijd. Daarentegen kan een kind met een virale infectie aanvankelijk ziek lijken, maar snel herstellen. Daar ernstige ziekten met koorts bij kinderen minder frequent voorkomen bestaat enerzijds het gevaar van overdiagnostiek en -behandeling en anderzijds van het (te) laat onderkennen van het ernstig zieke kind. Per jaar overlijden 23 kinderen in Nederland aan een infectieziekte die (bij tijdige onderkenning) goed te behandelen zou zijn geweest (RIVM, 2011).

De zorg bij ouders over een ernstige oorzaak bij een kind met koorts is groot [10]. In een studie naar de reactie van ouders wanneer hun kind acuut ziek werd, bleek dat ouders hoofdzakelijk bezorgd zijn over koorts, hoesten en de kans op meningitis [11]. Een groot deel van de ouders bezoekt de SEH zonder verwijzing via de huisarts. Bij kinderen met een ernstige infectie hebben ouders vaak hun bezorgdheid terecht geuit [12]. Bij te late onderkenning van ernstige infecties blijkt vaak eerder wel adequaat hulp te zijn gezocht door ouders [13], maar is instructie voor herbeoordeling bij verslechtering onvolledig gebleken. De rol van de ouders en de aard van instructie ten aanzien van follow-up is in de huidige richtlijnen onvoldoende belicht [14, 15].

## 2.3 Doelstelling

Deze richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners in de tweede lijn, betrokken bij de opvang van het kind van 0 - 16 jaar met koorts, verdacht van een infectie. Daarnaast is de richtlijn



bedoeld voor ouders van kinderen met koorts. De richtlijn geldt niet voor de neonatale sepsis en de gehospitaliseerde neonat. De richtlijn sluit aan bij de NHG-standaard [15]. Koorts is een symptoom van infectie. Het is van belang ernstige infecties vroegtijdig te herkennen, zodat adequaat gehandeld kan worden. Van belang is echter ook dat er geen overdiagnostiek plaatsvindt bij kinderen zonder ernstige infectie.

Vanuit dit perspectief is het doel van deze richtlijn:

Evidence-based onderbouwing van de beoordeling, diagnostisch beleid en eerste handelingen bij het kind met koorts in de tweedelijnszorg, teneinde ernstige infecties vroegtijdig te herkennen en overdiagnostiek te beperken.

## **2.4 Definities en afbakening**

### **2.4.1 Definitie koorts**

We spreken van koorts als de rectale temperatuur  $> 38,0^{\circ}\text{C}$  is. In wetenschappelijke studies worden verschillende definities voor koorts gebruikt (variërend van een lichaamstemperatuur van  $38,0^{\circ}\text{C}$  tot  $39,5^{\circ}\text{C}$ ) en wordt vaak een lichaamstemperatuur van  $> 39,0^{\circ}\text{C}$  aangehouden [16]. Voor heel jonge kinderen wordt vaak een lagere grens gebruikt en is ook ondertemperatuur een mogelijk symptoom voor infectie. De normale lichaamstemperatuur heeft een inter- en intra-individuele variatie. Er moet rekening worden gehouden met variatie van temperatuur door de bepalingwijze. Er is geen algemeen aanbevolen standaard voor het meten van de lichaamstemperatuur. Daarnaast blijkt door ouders gerapporteerde koorts een betrouwbare indicator voor temperatuurverhoging bij een kind te zijn [17]. Bovendien hebben kinderen die zich melden op de SEH frequent reeds antipyretica gebruikt, waardoor de lichaamstemperatuur wordt beïnvloed. Vanwege het bovenstaande wordt in deze richtlijn geen strikte definitie voor koorts aangehouden, maar is deze richtlijn bedoeld voor het kind verdacht van infectie vanwege een abnormale temperatuur.

### **2.4.2 Onderscheid koorts met en zonder focus**

Anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek kunnen inzicht geven in de mogelijke oorzaak van de koorts. Deze richtlijn is in principe niet bedoeld voor kinderen met koorts door een evident focus. In die gevallen dient behandeling plaats te vinden op geleide van een vastgesteld focus en de daaraan gerelateerde meest waarschijnlijke verwekkers. In de beoordeling van foci voor koorts behoren huid, weke delen, gewrichten, het keel-, neus- en oorgebied, luchtwegen en gastro-intestinale tractus. Overigens dient wel te worden beoordeeld of de rest van de klinische presentatie van het kind (o.a. alarmsymptoom) voldoende verklaard kan worden uit het vastgestelde focus. Zo niet, dan is ook bij deze kinderen de richtlijn Koorts bij kinderen van toepassing.

### **2.4.3 Definities uitkomst diagnose**

Koorts is een symptoom van infectie. Vroegtijdig herkennen van infecties is belangrijk, zodat adequaat gehandeld kan worden. Vanuit het doel van de richtlijn Koorts bij kinderen richten we ons op het vaststellen van ernstige onderliggende infecties die interventie behoeven.

De werkgroep is van mening dat de volgende ziektebeelden hieronder vallen:

- Ernstige bacteriële infecties (meningitis, sepsis, pneumonie, urineweginfectie, septische artritis, osteomyelitis)

- Encefalitis (HSV)

Kawasaki omvat per definitie een koortsduur van > 5 dagen, welke maar een klein deel van de kinderen met koorts betreft.

Bij voorkeur zijn deze diagnoses gedefinieerd op basis van een positieve kweek van normaal steriele locaties (bloed, liquor, urine, aspiraat) in combinatie met tekenen van inflammatie, waaronder systemische ziekteverschijnselen (zoals koorts of een bedreigde circulatie), lokale ziekteverschijnselen (zoals meningeale prikkeling of dysurie), een afwijkend laboratoriumonderzoek (zoals een stijging van het C-reactieve proteïne, urine positief voor leukocyten of nitriet, of een leukocytengetal  $> 5 \times 10^6/L$  in de liquor), of radiologische afwijkingen). Hierbij dient te worden opgemerkt dat er voor veel diagnoses geen goede gouden standaard is om virale en bacteriële verwekkers te onderscheiden, met name niet bij pneumonie. Daarnaast is er een overlap tussen virale (pulmonale) infecties en niet-infectieuze oorzaken van luchtwegklachten, zoals astma-exacerbatie.

#### **2.4.4 Leeftijdsgroepen/ bijzondere patiëntengroepen**

De richtlijn geldt voor alle kinderen met koorts, dat wil zeggen van 0-16 jaar, met uitsluiting van de neonatale sepsis en gehospitaliseerde neonaat. In de richtlijn wordt op basis van de literatuur aandacht geschonken aan specifieke leeftijdsgroepen. De richtlijn geeft adviezen op basis van de afweging van risico's en kansen op ernstige infecties en hun complicaties. Bij kinderen met een onderliggende aandoening is er in het algemeen een hoger risico op ernstige infecties of van de complicaties ervan. Dat wil niet zeggen dat geen van de aanbevelingen niet zou gelden, maar adviezen moeten worden gezien in het licht van een hoger basisrisico. Zo is er voor gehospitaliseerde kinderen, onvolledig gevaccineerde kinderen en kinderen met verdenking van een tropische ziekte een andere differentiaaldiagnose t.a.v. verwekkers en hun complicaties. De werkgroep is van mening dat de kinderen die bij de eerste presentatie al worden behandeld met antibiotica niet op voorhand een andere benadering behoeven dan gesteld in deze richtlijn.

#### **2.4.5 Kinderen met koorts na vaccinatie**

Of een kind koorts krijgt, hangt sterk af van het type vaccin en de leeftijd van het kind. Kleuters hebben minder last van systemische bijwerkingen. Ongeveer 30% van de kinderen krijgt min of meer last van de DKTP-Hib-HepB-prik en de inenting tegen pneumokokken. Enkele kinderen gaan langdurig (> 3 uur) heftig huilen of krijgen zeer hoge koorts. Meestal ontstaan bijwerkingen op de dag van de inenting en duren ze niet langer dan 24 - 48 uur. Behoudens systemische verschijnselen als hangerigheid en koorts komen lokale afwijkingen voor. Onrustig slapen of juist toegenomen slaperigheid komt bij zuigelingen vrij vaak voor. Bij de BMR-prik treden de verschijnselen op tussen 5 - 12 dagen na de prik vanwege de andere samenstelling van het BMR-vaccin. Het meningokokken C-vaccin geeft in het algemeen weinig bijwerkingen. In studies naar risicofactoren voor ernstige infecties bij koorts is het recent ondergaan van een vaccinatie een beschermende factor [31]. Dit kenmerk dient echter te worden gewogen in de volledige beoordeling van het kind met koorts en van de eventuele andere aanwezige risicofactoren voor ernstige infecties.

### 2.4.6 Andere relevante documenten

De brede differentiaal diagnose bij het kind met koorts vertoont raakvlakken met specifieke ziektebeelden, welke in deze algemene richtlijn voor het kind met koorts niet volledig zijn uitgediept. Onder andere zijn daarom de volgende documenten een aanvulling op (onderdelen van) deze richtlijn Koorts bij kinderen:

Richtlijn Koortsconvulsie (in ontwikkeling, NVN)

Richtlijn Bacteriële meningitis (in ontwikkeling, NVN)

Richtlijn Sepsis (SWAB, stichting werkgroep antibioticabeleid)

Richtlijn Urineweginfecties bij kinderen (NVK)

## 2.5 Uitgangsvragen

1. Wat is de optimale methode om temperatuur te meten bij kinderen met koorts?
2. Welke criteria zijn van belang bij de eerste beoordeling van kinderen met koorts?
3. Welke (combinatie van) anamnestiche gegevens en symptomen bij het lichamelijk onderzoek zijn bij kinderen met koorts geassocieerd met een verhoogd risico op de aanwezigheid van een ernstige infectie (in de tweede lijn)?
4. Welke (combinatie van) anamnestiche gegevens en symptomen bij het lichamelijk onderzoek zijn bij kinderen met koorts geassocieerd met zelflimiterende infectieuze aandoeningen (in de tweede lijn)?
5. Zijn er predictiemodellen die op basis van klinische kenmerken en aanvullende diagnostiek de kans op ernstige infecties voorspellen bij kinderen met koorts tijdens een bezoek aan de SEH?
6. Wat is, ten opzichte van de anamnese en lichamelijk onderzoek, de aanvullende diagnostische waarde van onderstaande biomarkers bij het stellen van de diagnose ernstige bacteriële infectie bij kinderen van 0 - 16 jaar:
  - C-Reactief proteïne
  - Leukocytengetal + differentiatie
  - Procalcitonine
7. Wat is de indicatie voor het afnemen van een bloedkweek bij kinderen met koorts die mogelijk een bacteriële systemische infectie (i.e. sepsis, meningitis) hebben als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?
8. Wat is de indicatie voor het afnemen van een urinekweek bij kinderen met koorts verdacht van een urineweginfectie als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?
9. Wat is de indicatie voor het verrichten van een liquorpunctie bij kinderen met koorts verdacht van bacteriële/virale meningitis (of encefalitis) als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?
10. Wat is de indicatie voor het maken van een thoraxfoto bij kinderen met koorts verdacht van een bacteriële lagereluchtweg infectie als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?
11. Wat is de indicatie voor het verrichten van virale luchtwegdiagnostiek bij kinderen met koorts verdacht van een lagereluchtweginfectie als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?
12. Wat is de indicatie voor het verrichten van virale diagnostiek in de liquor bij kinderen met koorts verdacht van meningitis (of encefalitis) tijdens het bezoek aan de SEH?
  - a. Welk effect heeft het verrichten van sneldiagnostiek in de liquor naar enterovirussen en parechovirussen bij deze kinderen?

- b. Wat is de indicatie voor het verrichten van diagnostiek naar HSV bij deze kinderen?
13. Wat is de indicatie voor het empirisch starten van parenterale antibiotica bij kinderen met koorts verdacht van een onderliggende systemische bacteriële infectie (i.e. sepsis, meningitis) tijdens het bezoek aan de SEH?
  14. Wat is de indicatie voor het empirisch starten van antivirale medicatie (i.e. aciclovir) bij kinderen met koorts verdacht van een virale (HSV geïnduceerde) meningitis (of encefalitis) tijdens het bezoek aan de SEH?
  15. Welke therapie met antipyretica (duur, toedieningsvorm, dosering, bijwerkingen, kosten) is het meest effectief bij kinderen met koorts om de lichaamstemperatuur te verlagen en het welzijn van het kind te verbeteren, in vergelijking met een placebo, geen behandeling of een alternatieve behandeling?
  16. Welke factoren zijn geassocieerd met een verhoogd risico op achteruitgang van het klinische beeld en met de noodzaak voor een nieuw zorgcontact, na een eerste contact op de SEH bij kinderen met koorts?
  17. Welke factoren zijn geassocieerd met een achteruitgang van het klinisch beeld op korte termijn (i.e. < 6 uur) of geassocieerd met een onzeker verloop van het klinisch beeld bij kinderen met koorts?
  18. Welke informatie met betrekking tot het omgaan met kinderen met koorts moet aan ouders van kinderen met koorts worden meegegeven als zij het ziekenhuis verlaten?
  19. Welke informatie met betrekking tot het opnieuw opzoeken van een zorgverlener moet aan ouders van kinderen met koorts worden meegegeven als zij het ziekenhuis verlaten?

## 2.6 Werkwijze van de werkgroep

De ontwikkeling van de richtlijn Koorts bij kinderen is gefinancierd door Stichting Kwali-teitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Van januari 2012 tot juli 2013 is aan de ontwikke-ling van de richtlijn gewerkt door leden van de (kern)werkgroep.

Allereerst werd een knelpuntenanalyse onder de werkgroepleden uitgevoerd om de huidige werkwijze ten aanzien van de diagnostiek en behandeling van kinderen met koorts in Neder-land in kaart te brengen. Tevens werd de leden gevraagd een prioritering aan te brengen in de gemelde knelpunten. De knelpunten werden gecategoriseerd in verschillende groepen: di-agnostische waarde van symptomen, diagnostische waarde van laboratoriumparameters, indi-catie voor aanvullend onderzoek, indicatie voor virale diagnostiek, indicatie voor empirische behandeling, vragen t.a.v. antipyretica en vragen t.a.v. follow-up. De knelpunten werden ver-taald in uitgangsvragen. Vervolgens werd volgens de methode van Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) per vraag een uitgebreid literatuuronderzoek verricht. In eerste instan-tie werd gezocht naar evidence-based richtlijnen. Hierbij werd gebruik gemaakt van de vol-gende databases: GIN, SUMSEARCH, Clinical evidence van BMJ, SIGN en de TRIP DA-TABASE, en [www.guidelines.gov](http://www.guidelines.gov) (National Guidelines Clearinghouse, USA). De gevonden richtlijnen werden op kwaliteit beoordeeld door de kernwerkgroepleden met behulp van het AGREE II-instrument [18]. Wanneer er een valide richtlijn werd gevonden, werd de evidence uit de richtlijn gebruikt om de vragen te beantwoorden. De met AGREE II vastgestelde do-meinscores werden gebruikt als houvast voor de beoordeling van de richtlijn. Wanneer er geen geschikte richtlijn werd gevonden, werd gezocht naar systematische literatuuroverzich-ten in Medline en Embase. Er werd gebruik gemaakt van zoektermen zoals beschreven in [#Appendix B. Zoekstrategie en -termen per PICO met flowdiagrammen](#). Aanvullend werden originele studies gezocht vanaf het moment dat de zoekactie in de review eindigde. De gese-

lecteerde literatuur werd beoordeeld op kwaliteit en inhoud met behulp van formulieren van het Cochrane Center (<http://dcc.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>). Aan elk geselecteerd artikel werd een mate van bewijskracht toegekend zoals vermeld in Appendix C. Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht. De volledige (evidence-based) uitwerking van de uitgangsvragen met de daarbij geformuleerde conclusies werd geheel voorbereid door het projectteam. De gehele werkgroep formuleerde de definitieve aanbevelingen. Naast de evidence werden hierbij ‘overige overwegingen’ uit de praktijk, die expliciet genoemd werden, meegenomen. De werkgroep kwam in totaal vier keer bijeen: één keer om uitgangsvragen te formuleren, twee keer om de resultaten van een systematische literatuursearch en overige overwegingen te bespreken en één keer om de definitieve aanbevelingen te formuleren. Voor enkele uitgangsvragen, namelijk uitgangsvragen 1, 2, en 16 - 19, was het niet mogelijk om door middel van literatuuronderzoek volgens de EBRO-methode op systematische wijze de antwoorden te zoeken. De formulering van aanbevelingen ter beantwoording van deze vragen is tot standgekomen op basis van consensus binnen de werkgroep.

## 2.7 Patiëntenperspectief

Het perspectief van de ouders van patiënten en patiënten is meegenomen door vertegenwoordiging van de directrice van Stichting Kind en Ziekenhuis in de werkgroep.

## 2.8 Implementatie en indicatorontwikkeling

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zo veel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De definitieve richtlijn is onder de verenigingen verspreid en via de website van de NVK ([www.nvk.nl](http://www.nvk.nl)) elektronisch beschikbaar gesteld. Op wetenschappelijke bijeenkomsten van de betrokken wetenschappelijke verenigingen zijn de aanbevelingen van de richtlijn gepresenteerd. Verder kan de lekensamenvatting uit deze richtlijn dienen als patiëntenvoorlichtingsmateriaal.

Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zijn interne indicatoren ontwikkeld aan de hand waarvan de implementatie steekproefsgewijs kan worden gemeten. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren. De interne indicatoren die bij de onderhavige richtlijn zijn ontwikkeld, worden behandeld in hoofdstuk 5 van deze richtlijn.

## 2.9 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar ‘systematisch ontwikkelde op evidence’ gebaseerde aanbevelingen bedoeld om hulpverleners en patiënten te ondersteunen in het besluitvormingsproces voor diagnostiek en behandeling. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de ‘gemiddelde patiënt’, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonedig afwijken van de richtlijn. De aanbevelingen die in de huidige richtlijn staan vermeld, zijn te vertalen naar lokale protocollen die zijn toegespitst op de plaatselijke situatie. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms

zelfs noodzakelijk. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

## 2.10 Herziening van richtlijn

De richtlijn dient elke vijf jaar gereviseerd te worden. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen als nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

## 2.11 Tabel 4. Veel gebruikte afkortingen

Afkorting	Beschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CRP	C-reactief proteïne in serum
HSV	Herpes Simplex Virus
LR	Likelihoodratio
NPV	Negatief voorspellende waarde
OR	Odds ratio
PCR	Polymerase ketting reactie
PCT	Procalcitonine
PPV	Positief voorspellende waarde
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve (maat voor onderscheidend vermogen van een test)
RR	Relatief risico
SEH	Spoedeisende hulp

### 3 RESULTATEN

Bij de selectie en beoordeling van richtlijnen, kwam de richtlijn over het kind met koorts van NICE [19] als beste naar voren ([#Appendix D. Richtlijnen Koorts bij kinderen](#)) De kwaliteit van de richtlijn bleek voldoende om deze als uitgangspunt voor de huidige richtlijn te gebruiken.

In 'Appendix A. Aanbevelingen uit de NICE-richtlijn' zijn de relevante aanbevelingen uit de NICE-richtlijn per uitgangsvraag beschreven. In dit hoofdstuk worden alleen artikelen beschreven die gepubliceerd werden nadat de zoekactie van de NICE-richtlijn eindigde (vanaf september 2006 tot juni 2012), tenzij anders vermeld. Zoekstrategieën en -termen worden inclusief flowdiagrammen per uitgangsvraag beschreven in [Appendix B. Zoekstrategie en -termen per PICO met flowdiagrammen](#) (8.1 - 8.14). In dit hoofdstuk wordt per uitgangsvraag of per groep van uitgangsvragen de beschikbare evidence met conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen besproken. Tijdens het tot stand komen van de huidige richtlijn werd ook een herziening van de NICE-richtlijn gepubliceerd [20]. Het bleek dat aanbevelingen en conclusies in van de oorspronkelijke NICE-richtlijn die door de werkgroep waren aangepast in de huidige richtlijn grotendeels overeenkwamen met de herziening van de NICE-richtlijn.

#### 3.1 Uitgangsvraag 1: Het meten van de lichaamstemperatuur bij het kind met koorts

*Wat is de optimale methode om temperatuur te meten bij kinderen met koorts?*

##### 3.1.1 Beschrijving evidence uitgangsvraag 1

Voor deze vraag werd geen systematische zoekstrategie uitgevoerd, maar zijn aanbevelingen gebaseerd op de NICE-richtlijn over dit onderwerp en consensus van de werkgroep. Kort samengevat vergelijkt de NICE-richtlijn verschillende meetmethoden voor lichaamstemperatuur [19, 21]. Rectale en orale temperatuurmetingen zijn het meest accuraat. Axillaire meting heeft een goede correlatie met rectale temperatuurmeting, maar onderschat in het algemeen met 0,5°C. Vooral bij neonaten lijkt axillaire meting de werkelijke temperatuur beter te benaderen. Chemische dot-temperatuurmeting is beperkt onderzocht. Accuratesse is vergelijkbaar met axillair; hij heeft een gemiddeld verschil met axillaire meting tussen 0,32 - 0,93°C, met een sensitiviteit van 68 - 92% om koorts vast te stellen. Infrarode tympanoormeting verschilt van de daadwerkelijke lichaamstemperatuur met gemiddeld 0,3°C, en heeft een sensitiviteit tussen 51 - 97% om koorts vast te stellen. Het subjectief vaststellen van koorts door ouders (palpatie) heeft een sensitiviteit van 74 - 97% met een specificiteit van 19 - 86% [17]. Overige meetmethoden, zoals chemische thermometer of infrarode temporaalscan zijn weinig gevoelig in het detecteren van koorts (sensitiviteit van 27 - 88 en 82% respectievelijk) [22, 23].

##### 3.1.2 Overige overwegingen

Elke meetwijze heeft zijn eigen voor- en nadelen. De werkgroep bereikte consensus over de volgende punten:

- Gouden standaard voor temperatuurmeting is rectale wijze.
- Verschillende meetmethoden hebben een variabele afwijking t.o.v. de gouden standaard, maar in het algemeen is de herhaalde betrouwbaarheid wel goed.
- Vanuit gebruiksgemak en patiëntvriendelijkheid kan de voorkeur gegeven worden aan andere meetmethoden dan de rectale wijze.

- De werkgroep ondersteunt niet de zorgen vanuit de NICE-richtlijn over veiligheid en tolerantie van gebruik van de rectale metingswijze.
- De voorkeur van de NICE-richtlijn voor axillair meten van temperatuur op de SEH wordt door de werkgroep in de Nederlandse setting niet ondersteund.
- Omdat de chemische dot-thermometer in Nederland niet gangbaar is, zijn deze aanbevelingen niet overgenomen.
- Gerapporteerde perceptie van koorts door ouders (al dan niet gemeten of met de hand gevoeld) dient ook als valide te worden beschouwd en is een belangrijk signaal in de evaluatie door de zorgverlener [17].
- Er is weinig relatie tussen de ernst van de infectie en de hoogte van de temperatuur [24].

### 3.1.3 Aanbevelingen uitgangsvraag 1

De hoogte van de lichaamstemperatuur zonder bijkomende alarmsymptomen geeft geen doorslaggevende bevestiging van de aan- of afwezigheid van een ernstige infectie.

Gouden standaard voor temperatuurmeting is rectale wijze.

Andere meetmethoden, zoals infrarode tympanometing of orale temperatuurmeting zijn ook redelijk betrouwbaar.

Door ouders gerapporteerde perceptie van koorts (al dan niet gemeten) is een belangrijk signaal in de evaluatie bij het kind met koorts.

## 3.2 Uitgangsvraag 2: De eerste beoordeling van het kind met koorts op de SEH

*Welke criteria zijn van belang bij de eerste beoordeling van kinderen met koorts?*

### 3.2.1 Beschrijving evidence uitgangsvraag 2

Bij deze vraag is uitgegaan van de NICE-richtlijn en is geen aanvullende literatuursuche gedaan. Samenvattend is er veel literatuur over risicofactoren voor ernstige ziekte, maar geen van de kenmerken blijkt sterk gerelateerd aan mortaliteit. De acute beoordeling van het kind met koorts vereist dezelfde aanpak als de beoordeling van elk ander kind met een potentieel levensbedreigende conditie. Deze omvat de ABCD-beoordeling van het vaststellen van de bedreigde luchtweg, ademhaling, circulatie en het bewustzijn.

### 3.2.2 Overige overwegingen

Hoewel het zelden voorkomt, kan er bij het kind met koorts sprake zijn van een acuut levensbedreigende aandoening. Het is daarom van belang de vitale kenmerken te meten.

Vitale kenmerken zoals hartfrequentie en ademprequentie kunnen beïnvloed worden door verhoogde temperatuur [25, 26]. Verhoogde hartslag is echter ook een teken van septische shock. Bij kinderen met een infectie is er meestal sprake van een ‘warme’ shock, met een wijd openstaand capillair vaatbed, waardoor de perifere doorbloeding (capillaire refill) goed lijkt.

Bewustzijnsdaling kan ook optreden als complicatie van een aandoening met koorts (meningitis, uitdroging bij gastro-enteritis, hypoglycemie bij stress).



### 3.2.3 Aanbevelingen uitgangsvraag 2

Zoals bij alle kinderen die gezien worden bij acute opvang, geldt ook voor kinderen met koorts het belang van ABCD-beoordeling (luchtweg, ademhaling, circulatie en bewustzijn) en handelwijze.

De volgende vitale kenmerken dienen gemeten en geregistreerd te worden:

- Temperatuur
- Hartfrequentie
- Capillaire refill-tijd
- Ademhalingsfrequentie

Constance monitoring van hartfrequentie en ademhaling is een vast onderdeel van de observatie van het kind met koorts < 3 maanden.

Een bloeddrukmeting is geïndiceerd bij abnormale hartfrequentie (> 160/min bij ≤ 1 jr; > 150/min bij 1 - 2 jr en > 140/min bij 2 - 5 jr, > 120/min bij ≥ 5 jr) of abnormale capillaire refill-tijd (≥ 3 sec).

Bij de beoordeling van vitale kenmerken kan het beschouwen van de invloed van temperatuur een bijdrage leveren. ([#Bijlage 2. referentiewaarden vitale parameters](#))

### 3.3 Uitgangsvragen 3-5: De voorspellende waarde van klinische symptomen bij het kind met koorts

3. *Welke (combinatie van) anamnestiche gegevens en symptomen bij het lichamelijk onderzoek zijn bij kinderen met koorts geassocieerd met een verhoogd risico op de aanwezigheid van een ernstige infectie (in de tweede lijn)?*
4. *Welke (combinatie van) anamnestiche gegevens en symptomen bij het lichamelijk onderzoek zijn bij kinderen met koorts geassocieerd met zelflimiterende infectieuze aandoeningen (in de tweede lijn)?*
5. *Zijn er predictiemodellen die op basis van klinische kenmerken en aanvullende diagnostiek de kans op ernstige infecties voorspellen bij kinderen met koorts op een SEH?*

#### 3.3.1 Beschrijving evidence uitgangsvraag 3

*Welke (combinatie van) anamnestiche gegevens en symptomen bij het lichamelijk onderzoek zijn bij kinderen met koorts geassocieerd met een verhoogd risico op de aanwezigheid van een ernstige infectie (in de tweede lijn)?*

Na de NICE-richtlijn zijn drie systematische reviews en drie cohortstudies verschenen die relevant zijn voor deze uitgangsvraag. Ze worden hieronder beschreven en zijn samengevat in de evidence-tabellen 5 tot en met 10 ([Bijlage 1. Evidence-tabellen](#)).

Van den Bruel et al. [24] onderzochten de voorspellende waarde van klinische symptomen voor ernstige infecties bij kinderen op de SEH. Onder ernstige infecties vielen ernstige bacteriële infecties en hypoxie bij bronchiolitis en (ernstige) dehydratie bij gastro-enteritis. Er werden 30 studies geïnccludeerd, met een merendeel van de patiënten tussen 1 maand en 18 jaar. 29 klinische symptomen werden geïdentificeerd die in minimaal één studie een positieve likelihood ratio (LR+) van > 5,0 of negatieve likelihood ratio (LR-) van < 0,2 hadden (Tabel 7).

Resultaten van systematische review van Van den Bruel et al. [24]). Nog eens 44 klinische symptomen hadden een beperkte voorspellende waarde voor ernstige infecties. Krachtige klinische voorspellers zoals gebleken in meerdere studies waren cyanose (LR+ 2,66 – 52,20), versnelde ademhaling (LR+ 1,26 – 9,78), verminderde perifere circulatie (LR+ 2,39 – 38,80) en petechiën (LR+ 6,18 – 83,70). In een eerstelijnsstudie waren sterke voorspellers ongerustheid van ouders (LR+ 14,40 (95% BI 9,30 – 22,10)) en het gevoel van de arts dat er iets ‘niet pluis’ was (LR+ 23,50 (95% BI 16,80 – 32,70)). Aanwezigheid van petechien, nekstijfheid of coma was een krachtige voorspeller van meningitis (LR+ 395, 95% BI: 24,40 – 63,77). De geïdentificeerde ‘alarmsymptomen’ dienen routinematig te worden toegepast om ernstige infecties aan te tonen, hoewel er ook dan nog steeds ernstige infecties zullen worden gemist. Als beperking van deze review gelden de grote heterogeniteit van studies (in het bijzonder wat betreft prevalentie van ernstige infecties en diversiteit in in- en exclusiecriteria) en de veelal matige kwaliteit van de individuele studies. Opvallend was ook dat bevindingen niet altijd konden worden gereproduceerd in andere studies, waarschijnlijk ten gevolge van de heterogeniteit.

Elshout et al. [27] onderzochten of duur van de koorts gerelateerd was aan de aanwezigheid van ernstige bacteriële infecties. In hun review includeerden zij 7 prospectieve of cross-sectionele studies onder kinderen tussen de 2 maanden en 6 jaar in landen uit de westerse wereld met hoge Hib-vaccinatiegraad. Exclusiecriteria betroffen studies van immuungecompromitteerde kinderen en kinderen met koortssyndromen of studies buiten de westerse wereld. De geïnccludeerde studies waren van matige tot redelijke kwaliteit. Twee studies vonden een positieve relatie tussen de duur van koorts en de aanwezigheid van ernstige bacteriële infecties; de andere studies vonden geen significante relatie. De auteurs concludeerden dat er tegengestelde resultaten werden gevonden en dat er onvoldoende bewijs was om een (gepoolde) uitspraak te doen over de relatie tussen duur van de koorts en aanwezigheid van ernstige bacteriële infecties.

Curtis et al. [28] onderzochten de voorspellende waarde van klinische symptomen voor de aanwezigheid van een bacteriële meningitis. Alle geïnccludeerde studies (n=10) waren van redelijke tot goede kwaliteit. Uitkomstmaat in alle studies was bacteriële meningitis, aangetoond door middel van een bacteriële kweek en liquoronderzoek. De studies includeerden kinderen met een verdenking van een bacteriële meningitis of kinderen die een liquorpunctie ondergingen. Acht van de tien studies werden in niet-westerse landen uitgevoerd, waardoor kritisch moet worden gekeken naar de toepasbaarheid op de Nederlandse samenleving. De twee studies in westerse landen werden uitgevoerd op een SEH. Hoewel de studie van Curtis et al. beperkt toepasbaar is vanwege de geografische achtergrond, lijkt deze studie toch relevant, omdat er weinig grote cohorten zijn in westerse setting door lage incidentie van meningitis. Daarom is deze studie toch meegenomen. Curtis et al. [28] vonden meerdere krachtige voorspellers voor bacteriële meningitis (Tabel 8. Resultaten van systematische review van Curtis et al. [28]). Al deze krachtige (i.e. met een LR+ > 5,0) voorspellers van bacteriële meningitis konden niet in meer dan één studie worden aangetoond. De auteurs concludeerden dat er enkele krachtige voorspellers waren voor de aanwezigheid van bacteriële meningitis, maar dat geen enkele afzonderlijk sterk genoeg was en dat het niet duidelijk is welke combinatie van factoren het beste voorspellende vermogen heeft.

Brent et al. [29] evalueerden in hun studie de diagnostische waarde van de hartfrequentie om ernstige bacteriële infecties te voorspellen. In recente studies waren eerder al normaalwaarden afgeleid voor de hartfrequentie en de ademhalingsfrequentie op een continue schaal [26, 30, 31]. Deze continue waarden bleken voor kinderen, en vooral voor kinderen met koorts, te ver-

schillen van de leeftijdsgebonden dichotome afkapwaarden volgens de Advanced Paediatric Life Support die vaak in de kliniek worden gebruikt. In deze studie werden twee cohorten gebruikt: een cohort bestaande uit 1360 kinderen tussen de 3 maanden en 10 jaar met de verdenking van een acute infectie, en een cohort bestaande uit 325 kinderen met een bewezen meningokokkeninfectie. Continue normaalwaarden voor hartfrequentie bleken, evenals de afkapwaarden van de Advanced Paediatric Life Support ( $p < 0,05$ ), sterk geassocieerd met de aanwezigheid van ernstige bacteriële infecties ( $p < 0,05$ ); wanneer de continue normaalwaarden werden gecorrigeerd voor de aanwezigheid van koorts bleek hartfrequentie niet gerelateerd aan het voorkomen van ernstig bacteriële infecties ( $p = 0,29$ ). Onder kinderen met een meningokokkeninfectie bleken de continue normaalwaarden en de continue normaalwaarden, gecorrigeerd voor lichaamstemperatuur, gerelateerd aan de ernst van ziekte ( $p < 0,05$ , en  $p < 0,05$ ). De auteurs concludeerden dat de hartfrequentie, en vooral continue leeftijds- en temperatuurafhankelijke normaalwaarden, een belangrijke predictor van ernstige bacteriële infecties was en routinematig zou moeten worden meegenomen in de beoordeling van kinderen met koorts.

Rudinsky et al. [32] bestudeerden in hun nested case-control studie die werd verricht op een SEH van een tertiair ziekenhuis in de Verenigde Staten 985 kinderen met koorts in de leeftijd van 3 tot 24 maanden. Koorts werd gedefinieerd als een temperatuur van  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  voor kinderen  $< 3$  maanden en  $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$  voor kinderen  $\geq 3$  maanden, gemeten op de SEH of thuis. Ernstige bacteriële infecties kwamen voor bij 129 kinderen (13,1%). Zij concludeerden dat er geen significante relatie bestond tussen leeftijd in verschillende categorieën noch tussen de lichaamstemperatuur en het voorkomen van ernstige bacteriële infecties. Een beperking van dit onderzoek is dat sommige gegevens retrospectief moesten worden nagezocht.

Garcia et al. [33] beschreven in hun onderzoek de incidentie van ernstige bacteriële infecties voor verschillende leeftijdsgroepen onder jonge kinderen op een SEH in Spanje. Alle kinderen met koorts in de leeftijd  $< 3$  maanden werden volgens een leeftijdsafhankelijk protocol geëvalueerd en eventueel behandeld. Voor deze studie kwamen kinderen in aanmerking met een axillaire of rectale temperatuur van  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  zonder evident focus voor de koorts, zoals respiratoire klachten of diarree. Dit waren in totaal 1575 kinderen, van wie er 311 (19,7%) een ernstige bacteriële infectie hadden. De studie liet zien dat de incidentie van ernstige bacteriële infecties voor kinderen in de leeftijd tussen 7 en 14 dagen en tussen 15 en 21 dagen niet van elkaar verschilden (33,3%, 95% BI 23,7% – 42,9%). De incidentie voor kinderen  $> 21$  dagen was lager (18,3%, 95% BI 16,3% – 20,3%). De auteurs concludeerden op basis van deze getallen dat de leeftijdsgrens voor de diverse leeftijdsafhankelijke strategieën voor de diagnostische evaluatie van kinderen met koorts niet bij 15 dagen zou moeten liggen. In de resultatensectie beschreven de auteurs tevens het voorkomen van laagrisicocriteria volgens Rochester (61%, 599/988) bij kinderen met koorts zonder focus; van hen werden 449 (75%) alleen poliklinisch gevolgd zonder antibiotische behandeling. De definitie van de Rochester-criteria staat vermeld in: [Tabel 9. Resultaten van systematische review van Huppler et al. \[35\]](#) Slechts een klein percentage (7,5%,  $n=34$ ) werd opnieuw gezien in verband met aanhoudende koorts of nieuwe symptomen en 16 kinderen werden opnieuw gezien naar aanleiding van positieve kweken die bij een eerder bezoek waren afgenomen.

### 3.3.2 Conclusies uitgangsvraag 3

Niveau*	
1	Krachtige voorspellers van ernstige infecties in de tweede lijn:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Verandering in het huilgedrag van het kind</li> <li>b. Sufheid</li> <li>c. Kreunen, ontroostbaar zijn</li> <li>d. Cyanose</li> <li>e. Matige perifere circulatie</li> <li>f. Versnelde ademhaling, kortademigheid</li> <li>g. Crepitaties bij auscultatie</li> <li>h. Verminderd ademgeruis bij auscultatie</li> <li>i. Meningeale prikkeling</li> <li>j. Petechiën</li> <li>k. Verminderd bewustzijn</li> <li>l. Convulsies</li> <li>m. Verlies van bewustzijn</li> </ul> <p>A1 systematische review van Van den Bruel et al. [24]</p>
1	<p>Vitale parameters spelen een belangrijke rol in de beoordeling van kinderen met koorts. Bij het interpreteren van de hart- en ademhalingsfrequentie moet rekening worden gehouden met de leeftijd en met de hoogte van de lichaamstemperatuur. Continue leeftijds- en temperatuurafhankelijke normaalwaarden voorspellen de aanwezigheid van ernstige bacteriële infecties beter dan de op dit moment veelgebruikte dichotome leeftijdsafhankelijke APLS-normaalwaarden.</p> <p>A1 systematische review van Van den Bruel et al. [24] A2 observationele studie van Brent et al. [29]</p>
1	<p>De hoogte van de temperatuur in de tweede lijn is gerelateerd aan ernstige infecties, maar is geen krachtige voorspeller om ernstige infecties aan te tonen of uit te sluiten.</p> <p>A1 systematische review van Van den Bruel et al. [24]</p>
1	<p>Er is op dit moment geen duidelijk bewijs voor een relatie tussen de duur van koorts en het risico van een ernstige bacteriële infectie.</p> <p>A1 systematische reviews van Elshout et al. [27] en van den Bruel et al. [24]</p>
1	<p>Krachtige voorspellers van bacteriële meningitis (aanvullend op de kenmerken hierboven al genoemd):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n. Nekstijfheid</li> <li>o. Bomberende fontanel</li> <li>p. Petechiën</li> <li>q. Icterus</li> <li>r. Toxisch zieke indruk</li> </ul> <p>Afwezigheid van een van deze kenmerken sluit meningitis niet uit. Door het aantal studies in een niet-westerse setting is toepasbaarheid op de Nederlandse situatie mogelijk beperkt.</p> <p>A1 systematische review van Curtis et al. [28]</p>
1	<p>Bij kinderen &gt; 1 maand is er geen eenduidig bewijs voor een relatie tussen de leeftijd en het voorkomen van ernstige bacteriële infec-</p>

	<p>ties. De prevalentie van ernstige bacteriële infecties bij kinderen <math>\leq 28</math> dagen is aanzienlijk hoger dan bij oudere kinderen.</p> <p>A1 systematische review van Van den Bruel et al. [24] A2 observationele studie van Rudinsky et al. [32] A2 observationele studie van Garcia et al. [33]</p>
--	--

\* Zie appendix C

### 3.3.3 Beschrijving evidence uitgangsvraag 4

*Welke (combinatie van) anamnestiche gegevens en symptomen bij het lichamelijk onderzoek zijn bij kinderen met koorts geassocieerd met zelflimiterende infectieuze aandoeningen (in de tweede lijn)?*

Na de NICE-richtlijn zijn er drie systematische reviews verschenen die relevant zijn voor deze uitgangsvraag. Ze worden hieronder beschreven en zijn samengevat in de evidence-tabellen 5 tot en met 10 (Bijlage 1. Evidence-tabellen). Verder verscheen na de zoekstrategieperiode een systematische review van Hiu et al. [34], die door de werkgroep relevant werd geacht.

Voor de beschrijving van de studie van Van den Bruel et al. [24] zie: Beschrijving evidence uitgangsvraag 3.

Huppler et al. [35] beschreven in hun review de relatie tussen laagrisicocriteria en het risico van ernstige bacteriële infecties bij jonge kinderen  $< 90$  dagen zonder comorbiditeit en zonder een specifiek focus voor de koorts. De laagrisicocriteria waren de zogenaamde (modificaties van) Rochester-criteria: medische voorgeschiedenis, mate van ziek-zijn, leukocytengetal in het bloed, afwijkingen bij algemeen urineonderzoek en de aanwezigheid van leukocyten in de liquor. Ze includeerden 21 studies: vijf waren prospectieve studies waarin de aanwezigheid van laagrisicocriteria werd gekoppeld aan het niet direct starten van antibiotische therapie. De resultaten van deze review zijn opgenomen in: Tabel 9. Resultaten van systematische review van Huppler et al. [35]. Zes van de 1858 kinderen met laagrisicocriteria zonder direct empirische antibiotische therapie kregen een ernstige bacteriële infectie (relatief risico (RR) 30,6 (95% BI 7,0 – 68,1)) en herstelden zonder complicaties. In de overige studies ( $n=6682$ ) bleken 82 kinderen met laagrisicocriteria een ernstige bacteriële infectie te hebben (RR: 7,74 (95% BI 3,8 – 11,7)). Beperkingen zijn de heterogeniteit van de studies, met name op het gebied van inclusiecriteria, studie-opzet en definiëring van de uitkomstmaat, en de gepoolde resultaten zouden daarom voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd. Huppler et al. concludeerden dat er terughoudender kon worden gestart met de behandeling met antibiotica van jonge kinderen  $< 90$  dagen met koorts en laagrisicocriteria.

In de HTA-studie van Hiu et al. [34] werden met behulp van een systematische review zes uitgangsvragen behandeld die betrekking hadden op de diagnostiek bij en het management van jonge kinderen met koorts  $\leq 3$  maanden. De uitgangsvragen voor deze studie betroffen de diagnostische screening van het jonge kind met koorts om het risico van een ernstige bacteriële infectie of een HSV-infectie vast te stellen; de voor- en nadelen van het behandelen van laagrisicokinderen met antibiotica; het vaststellen van de prevalentie van ernstige bacteriële infecties en HSV-infecties; de prevalentie van virale infecties en concomitante ernstige bacteriële infecties; en het evalueren van de compliance van ouders om gemaakte follow-up afspraken na te komen. Ze includeerden 84 studies die over voorheen gezonde zuigelingen met

koorts (rectale temperatuur  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ) tussen 0 en 3 maanden gingen die zich presenteerden op een SEH, waren opgenomen op een afdeling in het ziekenhuis, poliklinisch werden gezien of zich presenteerden in een eerstelijnszorgomgeving. Onder ernstige bacteriële infecties werden in ieder geval urineweginfecties, bacteriëmie en bacteriële meningitis verstaan. Er werd echter geen algemene definitie voor ernstige bacteriële infectie gegeven en de definities die in de individuele studies werden gebruikt werden aangehouden. De sensitiviteit van laagrisicocriteria, zoals de Rochester-, Philadelphia-, Boston- en Milwaukee-criteria (zie: Tabel 9. Resultaten van systematische review van Huppler et al. [35]) voor het identificeren van kinderen met een ernstige bacteriële infectie, had een range van 84 – 100%; specificiteitrang van 27 – 69%; NPV 94 – 100%, en PPV 3 – 49%. De Boston-, Philadelphia- en Milwaukee-laagrisicocriteria hadden een betere diagnostische waarde bij oudere zuigelingen dan bij neonaten, terwijl de Rochester-criteria beter presteerden bij neonaten dan bij oudere zuigelingen. De Young Infant Observation Scale en Yale Observation Score hadden een lagere sensitiviteit (respectievelijk 76% en 33%). Andere modellen die klinische symptomen combineerden met laboratoriummarkers hadden een sensitiviteit die varieerde van 68% – 99%. De PPV's van de laagrisicocriteria, klinische of laboratoriumkenmerken afzonderlijk varieerden aanzienlijk (range 3.3 – 71.4%). CRP (ROC 0,84) had een betere diagnostische waarde dan het absolute neutrofielentelgetal (ROC 0,71), leukocytengetal (ROC-range 0,68 – 0,70), en procalcitonine (ROC 0,77). Er was weinig wetenschappelijke literatuur over HSV-infecties. Alle kinderen met een SBI die initieel als laag risico werden geclassificeerd en bij wie behandeling met antibiotica later werd gestart, hadden een ongecompliceerd klinisch beloop ( $n=32$  (0,7%), 9 studies). Onder kinderen met een virale infectie of een bronchiolitis was de incidentie van concomitante ernstige bacteriële infecties lager dan de incidentie van SBI onder kinderen zonder virale infectie (range 0 – 7,0% vs. 10,0 – 20,0%). In de verschillende studies kwamen ouders in 78% – 100% gemaakte afspraken voor een controlebezoek na. Er was geen wetenschappelijke literatuur die factoren beschreven waarmee deze compliance van ouders samenhangt. De auteurs concludeerden dat het meeste onderzoek bij jonge kinderen met koorts zich richtte op het uitsluiten van ernstige bacteriële infecties. Laagrisicocriteria hadden een relatief hoge sensitiviteit en waren nuttig om SBI uit te sluiten. Het identificeren van hoogrisicokinderen was minder succesvol. De auteurs gaven ook aan dat informatie over factoren die samenhangen met compliance van ouders om gemaakte afspraken na te komen beperkt was en dat dit belangrijk was, als laagrisicocriteria werden toegepast om antibiotische therapie niet direct te starten.

### 3.3.4 Conclusies uitgangsvraag 4

Niveau*	
1	Er zijn geen klinische symptomen die een ernstige infectie volledig kunnen uitsluiten.  A1 systematische review van Van den Bruel et al. [24]
1	De Rochester-criteria of afgeleiden hiervan ( <a href="#">Tabel 9. Resultaten van systematische review van Huppler et al. [35]</a> ), gebaseerd op de mate van ziek-zijn, medische voorgeschiedenis, het leukocytengetal in bloed, afwijkingen bij algemeen urineonderzoek, zijn nuttig om ernstige bacteriële infecties uit te sluiten bij zuigelingen.  A1 systematische review van Huppler et al. [35] A1 de HTA studie van Hiu et al.[34]

\* Zie appendix C.

### 3.3.5 Beschrijving evidence uitgangsvraag 5

*Zijn er predictiemodellen die op basis van klinische kenmerken en aanvullende diagnostiek de kans op ernstige infecties voorspellen bij kinderen met koorts tijdens een bezoek aan de SEH?*

Na de NICE-richtlijn zijn er vier systematische reviews en vier cohortstudies verschenen die relevant zijn voor deze uitgangsvraag. Na onze inclusiedatum (1 juni 2012) verscheen een observationele validatiestudie van Nijman et al. [36] welke door de werkgroep als bijdragend werd beschouwd. Ze worden hieronder beschreven en zijn samengevat in de evidence-tabellen 5 tot en met 10 (Bijlage 1. Evidence-tabellen)

Voor de beschrijving van de studie van Van den Bruel et al. [24], zie: [Beschrijving evidence uitgangsvraag 3](#).

Voor de beschrijving van de HTA-studie van Hiu et al.[34], zie: [Beschrijving evidence uitgangsvraag 4](#).

Voor de beschrijving van Huppler et al. [35], zie: [Beschrijving evidence uitgangsvraag 4](#).

Nigrovic et al. [37] beschreven in hun systematische preview en meta-analyse de voorspellende waarde van de ‘bacterial meningitis score’ om bacteriële meningitis uit te sluiten bij kinderen met celverhoging in de liquor. Deze beslisregel bestaat uit een negatief Gram-preparaat, een laag absoluut neutrofielengetal in de liquor ( $<1000 \times 10^6/L$ , laag eiwitgehalte in de liquor ( $<0,8 \text{ g/L}$ ), een absoluut neutrofielengetal  $< 10 \times 10^9/L$  in bloed en de afwezigheid van convulsies. Resultaten zijn gebaseerd op 4896 kinderen afkomstig van acht studies. Alle geïncludeerde studies waren van voldoende of goede kwaliteit. De uitkomstmaat bacteriële meningitis werd in de studies verschillend gedefinieerd: een positieve bacteriële liquorkweek betekende in alle studies een bacteriële meningitis, maar in sommige studies werd dit aangevuld met criteria voor celverhoging of chemie van de liquor, en aanvullende bacteriologische diagnostiek. Exclusiecriteria voor de verschillende studies betroffen comorbiditeit (met name VP-drain of immunodeficiëntie), focale bacteriële infecties, instabiele patiënt, traumatische LP, purpura of verwezen patiënten. De gepoolde sensitiviteit van de ‘bacterial meningitis score’ was 99,3% (95% BI 98,7 – 99,7%); de specificiteit was 62,1% (95% BI 60,5 – 63,7%), NPV was 99,7% (95% BI 99,3 – 99,9%), de LR+ was 2,6 (95% BI 2,5 – 2,7) en de LR- 0,01 (95% BI 0,01 – 0,02). De regel leek niet te kunnen worden toegepast op kinderen  $< 2$  maanden, op kinderen die een zieke indruk maken of op kinderen met tekenen van een mogelijke bacteriële infectie, zoals petechiën of purpura bij het lichamenlijk onderzoek. Beperkingen zijn de inclusie van sommige retrospectieve studies en het ontbreken van de benodigde informatie voor de ‘bacterial meningitis score’ voor sommige kinderen. De ‘bacterial meningitis score’ werkte niet voorspellend voor andere infecties van het centrale zenuwstelsel zoals HSV-encefalitis, Lyme-meningitis of tuberculeuze meningitis. Concluderend kan de ‘bacterial meningitis score’ een sterk hulpmiddel zijn om bacteriële meningitis bij kinderen met celverhoging in de liquor uit te sluiten.

In de cohortstudie van Craig et al. [38] werden voor 15.781 kinderen met koorts  $< 5$  jaar routinematig 40 klinische symptomen vastgelegd door de behandelende arts. Koorts werd gedefinieerd als een gemeten axillaire temperatuur van  $\geq 38,0^\circ\text{C}$ , gemeten koorts thuis in de voorgaande 24 uur, koorts gerapporteerd door ouders of een aan koorts gerelateerde aandoening, zoals genoteerd door de triageverpleegkundige. De setting was een SEH van een kinderziekenhuis in Australië. In totaal had 7,2% van de geïncludeerde kinderen een ernstige bacteriële infectie; 3,4% had een pneumonie, 3,4% een urineweginfectie en 0,4% had bacteriëmie. 26



klinische symptomen bleken bij te dragen in een model, waarbij onderscheid kon worden gemaakt tussen kinderen met pneumonie, urineweginfectie of bacteriëmie. Het onderscheidend vermogen van het model om pneumonie of urineweginfectie te voorspellen was goed, zowel in derivatie als validatiepopulatie. Sterke voorspellers in het model voor urineweginfectie waren de aanwezigheid van focale tekenen van een urineweginfectie, een zieke indruk, verminderde intake, hoogte van de lichaamstemperatuur en onderliggende comorbiditeit. Tekenen van een luchtweginfectie, diarree en een leeftijd > 3 maanden reduceerden de kans op urineweginfectie. Voor het aantonen van een pneumonie waren een zieke indruk, hoesten, hoogte van de lichaamstemperatuur, onderliggende comorbiditeit en tekenen van een onderstelweginfectie van belang. Negatieve voorspellers voor pneumonie waren een leeftijd > 3 maanden, tekenen van een bovenstelweginfectie, een rash, een stridor en wheeze. Voorspellers voor bacteriëmie waren een zieke indruk, tachycardie, onderliggende comorbiditeit, huilgedrag en een focale bacteriële infectie belangrijk. Tekenen van een bovenstelweginfectie en een leeftijd > 3 maanden reduceerden significant de kans op bacteriëmie. Het model was beter dan de beoordeling van de arts ten tijde van het eerste contact met de patiënt. Een sterk punt van deze studie was dat vrijwel alle kinderen (94%) telefonisch konden worden gevolgd. Beperking is het ontbreken van externe validatie van resultaten. Daarnaast gaf Craig geen inzicht in de diagnostische waarde van de afzonderlijke kenmerken. Bepaalde aandoeningen werden gekenmerkt door bepaalde symptomatologie. Deze kenmerken waren op zichzelf vaak geen hele krachtige voorspellers, maar bij aanwezigheid maakten ze een andere diagnose wel minder waarschijnlijk.

Brent et al. [39] leidden uit een populatie bestaande uit 1951 kinderen met een verdenking op een acute infectie tussen de 1 maand en 16 jaar een beslisregel af voor het risico van een ernstige bacteriële infecties. De studie werd verricht op een SEH in het Verenigd Koninkrijk. 74 Kinderen (3,8%) hadden een ernstige bacteriële infectie. Het uiteindelijke model omvatte 8 variabelen van de oorspronkelijk 16 bestudeerde variabelen. Krachtige voorspellers van ernstige bacteriële infecties waren ontwikkelingsachterstand (dichotome variabele, odds ratio (OR): 5,4, 95% BI 1,6 – 18,6), onderliggende comorbiditeit waardoor het risico op het oplopen van infecties is verhoogd (OR 4,2, 95% BI 0,9 – 20,9), temperatuur (categoriale variabele, OR 1,9, 95% BI 1,4 – 2,7), mate van dehydratie (categoriale variabele, OR 3,9, 95% BI 2,0 – 7,6) en hypoxie (categoriale variabele, OR 1,6, 95% BI 1,1 – 2,4). Het discriminerend vermogen van het model was 0,77 (95% BI 0,71 – 0,83). Deze studie geeft inzicht in risicostratificatie op basis van een model met enkele klinische symptomen; externe validatie van het model ontbreekt echter. Ook het beperkte aantal kinderen met een ernstige bacteriële infectie zorgt ervoor dat de resultaten met enige terughoudendheid moeten worden geïnterpreteerd.

Als onderdeel van een Europees samenwerkingsverband om predictiemodellen voor ernstige infecties bij kinderen te evalueren, beschreven Thompson et al. [40] een validatiestudie voor enkele bestaande beslisregels, te weten de Yale Observational Score (YOS), een ‘five stage decision tree’, een pneumonieregel en een meningitisregel, in 7 datasets, afkomstig uit Nederland, België en het Verenigd Koninkrijk. Als onderdeel van dit rapport werden ook de twee systematische reviews betreffende klinische kenmerken en laboratoriummarkers opgenomen [24, 41]. De resultaten van de validatiestudie staan in: Tabel 10. Externe validatie van diverse klinische beslisregels door Thompson et al. [44]. De auteurs concludeerden dat een normale YOS-score (<10) weinig bijdroeg aan het uitsluiten van een bacteriële infectie (kleinste LR- was 0,46). De YOS-score had enige diagnostische waarde om een ernstige infectie aan te tonen (LR+ varieerde tussen 3,16 tot 7,49, afhankelijk van de gebruikte afkapwaarde en de populatie). De ‘five stage decision tree’ kon niet worden gebruikt om



ernstige infecties aan te tonen, maar had wel enige waarde voor het uitsluiten van ernstige infecties (range LR- 0,13 – 0,35, in 4 datasets). Ook werd een regel gevalideerd om meningitis aan te tonen. De originele studie bestond uit 309 kinderen met een mediane leeftijd van 18 maanden (range: 3 - 52 maanden), van wie 23 kinderen (7%) een bacteriële meningitis hadden [42]. Deze beslisregel liet in de validatiestudies een sterk voorspellend effect zien (range gemiddelde LR+ 9,96 (95% BI 7,97 – 12,4) – 38,9 (95% BI 14,6 – 104), in 3 datasets), al kon dit niet in elke dataset worden aangetoond. In één dataset bleek de regel ook nuttig om meningitis uit te sluiten (LR- 0,084, 95% BI 0,04 – 0,16). De validatiestudie gaf ook de resultaten voor een regel om de diagnose pneumonie te voorspellen. Deze studie liet voor een aantal beslismodellen voor het eerst zien hoe deze zich gedroegen in heterogene validatiepopulaties. De diagnostische waarde van de beslismodellen varieerde flink tussen de datasets en werd beïnvloed door de grote variatie in prevalentie.

Nijman et al. [43] bestudeerden de voorspellende waarde van de urgentieclassificatie volgens het Manchester Triage Systeem (MTS) om ernstige bacteriële infecties te voorspellen. Het MTS is een triagesysteem bedoeld om de urgentie van ziekte van patiënten op een SEH in te schatten. Veel bekende alarmsymptomen van ernstige bacteriële ziekten zijn ingebouwd in deze urgentieclassificatie. De studie werd uitgevoerd bij 1255 kinderen met koorts tussen de 1 maand en 16 jaar die zich presenteerden op een SEH in Nederland. Koorts werd gedefinieerd als een rectale temperatuur van 38,5°C, recent gemeten hoge koorts of koorts als reden van verwijzing. Kinderen met ernstige comorbiditeit werden geëxcludeerd. De classificatie volgens het MTS bleek een zeer matig voorspellende waarde te hebben voor de aanwezigheid van een ernstige bacteriële infectie. De sensitiviteit bedroeg 0,42 (95% BI 0,33 – 0,51) en de specificiteit bedroeg 0,69 (95% BI 0,66 – 0,72). De auteurs concludeerden dat de aanwezigheid van alarmsymptomen niet altijd leidde tot een hoge urgentieclassificatie volgens het triagesysteem en tevens dat vele kinderen met ernstige bacteriële infecties zich presenteerden in een vroeg stadium, wanneer er nog niet altijd alarmsymptomen aanwezig waren.

Nijman et al. [36] presenteren in hun prospectieve observationele studie een klinische beslisregel om ernstige bacteriële infecties bij kinderen met koorts te detecteren. De beslisregel bestaat uit klinische symptomen, vitale functies en serum C-reactieve proteïne en maakt onderscheid tussen kinderen met een pneumonie, kinderen met een andersoortige ernstige bacteriële infectie, waaronder urineweginfecties, sepsis en meningitis, en kinderen zonder een ernstige bacteriële infectie. Voor deze studie gebruikten ze 3 cohorten: de eerste twee cohorten werden gebruikt om de regel ontwikkelen en bestonden uit kinderen met koorts met de leeftijd van 1 maand tot 16 jaar die twee spoedeisende hulp afdelingen in Nederland bezochten. Een derde cohort werd gebruikt om de beslisregel te valideren en bestond uit kinderen koorts die een spoedeisende hulp afdeling in Engeland bezochten. De beslisregel bleek in de derivatiestudie krachtig voor het identificeren van zowel kinderen met een pneumonie (ROC: 0,81, 95% BI 0,73 – 0,88) als kinderen met een andersoortig EBI (0,86, 95% BI 0,79 – 0,92); in de validatiestudie waren de resultaten voor de detectie van andere EBIs niet zo krachtig als die voor pneumonien. De auteurs beschrijven dat een risico percentage van <2,5% nuttig is om de aanwezigheid van een pneumonie (LR- 0,24, 95% BI 0,14 – 0,40) en van een andere EBIs (LR- 0,18, 95% BI 0,11 – 0,30) uit te sluiten, en dat een risico percentage van >10% goed werkt om de aanwezigheid van een pneumonie (LR+ 5,58, 95% BI 4,31 – 7,23) of van een andere EBI (LR+ 6,35, 95% BI 5,17 – 7,82) aan te tonen. Een regel met alleen klinische symptomen werkte niet zo goed als een regel met klinische symptomen en CRP. Als sterke punten benoemden de auteurs de grootte en diversiteit van de populaties, en dat dit een van de eerste studies was die naar de combinatie van klinische symptomen en een biomarker heeft gekeken. In de discussie haalden de auteurs aan dat de regel zich onderscheid van andere studies door de aanwezigheid van een externe validatiestudie, en door het polytome karakter van de regel waarbij onderscheid kan worden gemaakt tussen verschillende soorten

EBI. Ook presenteerden de auteurs een website met de klinische beslisregel beschikbaar voor klinisch gebruik. Als beperking noemden de auteurs dat referentietesten niet bij alle kinderen routinematig werden afgenomen, maar werden vervangen door een gestandaardiseerde follow-up. Een andere beperking is de heterogeniteit tussen de gebruikte populaties, waarbij de auteurs opmerkten dat dit juist een goede test van externe validiteit van de regel is en de klinische praktijk reflecteert.

### 3.3.6 Conclusies uitgangsvraag 5

Niveau*	
1	<p>a. De Yale Observational Scale (YOS) beslisregel, gebaseerd op het huilgedrag, reactievermogen op omgevingsstimuli, alertheid, kleur, hydratiestatus en sociale interactie, heeft enige waarde om ernstige bacteriële infecties aan te tonen, maar heeft weinig toegevoegde waarde om ernstige bacteriële infecties uit te sluiten.</p> <p>b. Een beslisregel voor meningitis, bestaande uit de aanwezigheid van petechiën, nekstijfheid, of coma, is in diverse validatiestudies (leeftijd 1 maand – 16 jr) in staat bacteriële meningitis aan te tonen.</p> <p>c. Bij kinderen met celverhoging in de liquor is een beslisregel, bestaande uit een negatief Gram-preparaat, een absoluut neutrofielengetal in de liquor <math>&lt; 1000 \times 10^6/L</math>, een eiwitgehalte in de liquor <math>&lt; 0,8 \text{ g/L}</math>, een absoluut neutrofielengetal <math>&lt; 10 \times 10^9/L</math> in het bloed en de afwezigheid van convulsies, krachtig om de aanwezigheid van bacteriële meningitis uit te sluiten</p> <p>d. Een beslisregel voor pneumonie, bestaande uit een versnelde ademhaling en de mate van ziek-zijn als beoordeeld door een arts, kan de diagnose pneumonie ondersteunen</p> <p>e. Een beslisregel voor ernstige infecties bij kinderen met koorts (leeftijd 1 maand – 16 jaar), bestaande uit de kenmerken leeftijd, geslacht, duur van de koorts, lichaamstemperatuur, vitale parameters, intrekkingen, de mate van ziek-zijn en serum CRP geeft een goede inschatting van het risico op een pneumonie en voor andere ernstige bacteriële infecties.</p> <p>A1 systematische review van Van den Bruel et al. [24]  A1 systematische review van Nigrovic et al. [37]  A2 validatiestudie van Thompson et al. [44]  A2 validatie studie van Nijman et al. [36]</p>
1	<p>Bij jonge zuigelingen helpen laagrisico Rochester-criteria (Tabel 9. Resultaten van systematische review van Huppler et al. [35]) om ernstige bacteriële infecties uit te sluiten, maar zijn deze minder geschikt om kinderen met ernstige bacteriële infecties aan te tonen.</p> <p>A1 systematische review van Huppler et al. [35]  A1 de HTA studie van Hiu et al. [34]</p>
1	<p>Afzonderlijke symptomen hebben een te laag voorspellend ver-</p>

	<p>mogen om ernstige bacteriële infecties aan te tonen, of uit te sluiten.</p> <p>Combinaties van kenmerken blijken bij te dragen aan betere voorspelling van ernstige bacteriële infecties, maar de modellen verschillen qua inhoud en uitkomst.</p> <p>A1 systematische review van Van den Bruel et al. [24]  A1 systematische review van Huppler et al. [35]  A1 de HTA studie van Hiu et al.[34]  A2 observationele studie van Craig et al. [38]  A2 observationele studie van Brent et al. [39]  A2 observationele studie van Nijman et al. [36]</p>
2	<p>Er is geen relatie tussen de urgentie van zorg ten tijde van het bezoek aan de SEH en de kans op een ernstige bacteriële infectie.</p> <p>A2 observationele studie van Nijman et al. [43]</p>

\*Zie appendix C.

### 3.3.7 Overige overwegingen uitgangsvragen 3-5

#### 3.3.7.1 Leeftijd

Het probleem bij een kind  $\leq 1$  maand met koorts dat de SEH vanuit thuis bezocht is tweeledig. Ten eerste is deze populatie weinig frequent vertegenwoordigd in de studies die hierboven zijn beschreven. Hierdoor wordt het huidige beleid voor deze groep onvoldoende gesteund door de internationale wetenschappelijke literatuur. Ten tweede richt de recent verschenen richtlijn neonatale sepsis van NICE zich maar beperkt op de ‘gezonde’ neonaat met koorts, die van huis komt en zich presenteert op de SEH. Huidige literatuur geeft ons inziens onvoldoende aanleiding om het huidige beleid, i.e. laagdrempelige diagnostiek en observatie, daadwerkelijk te wijzigen.

Ook het oudere kind, d.w.z. leeftijd  $> 5$  jaar, is ondervertegenwoordigd in de beschikbare literatuur. Epidemiologisch daalt de kans op ernstige infecties met de leeftijd. Bij jongere kinderen worden vaker een snellere verslechtering of (systemische) complicaties van een infectie gezien dan bij oudere kinderen. Op de SEH worden echter kinderen  $> 5$  jaar minder frequent gezien en is er percentueel sprake van een relatief hoge frequentie van ernstige infecties. Oudere kinderen vertonen vaker specifiekere symptomen (ook alarmsymptomen), zodat de huisarts gerichter verwijst. Bij oudere kinderen moet dus ook actief gezocht worden naar alarmsymptomen voor ernstige infecties.

#### 3.3.7.2 Temperatuur

In de eerste lijn blijkt de hoogte van de temperatuur diagnostisch van belang met een aanzienlijke, klinisch relevante verandering van de a priori naar de a posteriori kans op een ernstige bacteriële infectie. In de tweede lijn en overige settings met een hogere prevalentie wordt deze sterke relatie niet gezien. Studies in deze settings selecteerden echter veelal kinderen op basis van de hoogte van de lichaamstemperatuur; kinderen met lagere lichaamstemperaturen zijn relatief minder vertegenwoordigd. Hierdoor kan er meestal geen goede uitspraak worden ge-

daan over de relatie tussen de hoogte van de lichaamstemperatuur en het voorkomen van ernstige bacteriële infecties.

### 3.3.7.3 Andere alarmsymptomen

Er ontbreekt bewijs voor gradatie in (alarm)symptomen. Dit leidt ertoe dat in het algemeen het ernstig zieke kind (met duidelijke alarmsymptomen) wel goed herkend wordt, evenals het kind zonder enig zorgwekkend kenmerk. De probleemgroep voor de algemeen kinderarts is juist het ‘grijze gebied’, kinderen die wel symptomen hebben, maar niet evident doodziek zijn. Vooral bij deze kinderen kan een combinatie van verschillende (mildere) symptomen bijdragen aan het schatten van de kans op een ernstige infectie. Hiertoe is een stoplichtsysteem, met daarin gradatie van symptomen, in de richtlijn opgenomen. Alleen een combinatie van afwezigheid van alle alarmsymptomen pleit voor de afwezigheid van een ernstige infectie.

Omdat de kans op een ernstige bacteriële infectie bij jonge kinderen met koorts zonder evident focus en het risico op ernstige complicaties groot zijn, is er discussie over de klinische implicaties van de laagrisicocriteria met betrekking tot aanvullende diagnostiek en therapie.

Voor het alarmsymptoom ‘bezorgdheid ouders’ is vooral bewijs vanuit onderzoek uit populaties in de eerste lijn. Er ontbreekt bewijs voor de rol van dit kenmerk in de tweedelijnszorg, maar er is ook geen evidence dat het geen rol speelt. Daarom is dit kenmerk door de werkgroep niet overgenomen als alarmsymptoom. Wel is de werkgroep van mening dat bezorgdheid van de ouder, in de betekenis dat de ziekte ‘anders is dan anders’, serieus genomen dient te worden.

### 3.3.8 Aanbevelingen uitgangsvragen 3-5

Deze aanbevelingen gelden voor de beoordeling van het kind verdacht van een ernstige infectie (ernstige bacteriële infectie of virale encefalitis), d.w.z. voor het kind met koorts zonder focus, of voor het kind met koorts met een focus, bij wie de aanwezige alarmsymptomen niet passen bij het betreffende focus.

Deze aanbevelingen gelden in principe voor voorheen gezonde kinderen op basis van de afweging van risico's en kansen op ernstige infecties en hun complicaties. Bij kinderen met een belaste voorgeschiedenis of onvolledige vaccinatiestatus dient de grotere a priori kans op infectie dan wel de grotere kans op een gecompliceerd beloop te worden meegewogen.

Kinderen < 28 dagen hebben een aanzienlijk grotere kans op ernstige bacteriële infecties dan kinderen > 28 dagen; bovendien kent elke leeftijdsgroep specifieke onderliggende oorzaken. Bij kinderen < 7 dagen spelen voornamelijk perinatale verwekkers een rol.

Voor kinderen > 28 dagen met koorts is leeftijd geen krachtige voorspeller van een ernstige bacteriële infectie. De noodzaak voor beoordeling van de alarmsymptomen bij kinderen > 28 dagen is voor alle leeftijden gelijk.

De hoogte en duur van de koorts zijn geen krachtige voorspellers van ernstige bacteriële infecties in de tweede lijn.

Kinderen met koorts met de volgende symptomen hebben een hoog risico op ernstige infecties:

- Wordt niet alert of blijft niet alert
- Zwak, op hoge toon of continu huilen
- (Lijk)bleek/vlekken, vlekkelig/blauw
- Petechiën/purpura
- Verminderde turgor van de huid
- Matige of ernstige intrekkingen van de (hulp)ademhalingspielen
- Ademhalingsfrequentie  $> 60/\text{min}$
- Bomberende fontanel
- Kreunen, ontroostbaar zijn

Kinderen met koorts met de volgende symptomen hebben een matig risico op ernstige infecties:

- Alleen alert na stimulering
- Verminderde activiteit
- Verminderde voedselinname bij zuigelingen
- Niet normale reactie op sociale prikkels/niet lachen
- Droge slijmvliezen
- Verminderde urineproductie
- Door de ouders of verzorgers gerapporteerde bleekheid
- Neusvleugelen
- Capillaire refill-tijd  $\geq 3$  seconden, verminderde perifere circulatie
- Crepitaties bij auscultatie
- Een zieke indruk volgens de zorgverlener

Bij kinderen  $< 60$  dagen met koorts zonder focus dragen de laagrisicocriteria van Rochester bij aan de voorspelling van ernstige infecties; deze criteria zijn echter niet krachtig genoeg om ernstige bacteriële infecties volledig uit te sluiten. De Rochestercriteria zijn:

- A terme geboren
- Geen onverklaarde hyperbilirubinemie
- Geen voorgaande antibiotica behandeling
- Geen comorbiditeit
- Niet eerder opgenomen geweest
- Klinisch niet zieke indruk (o.b.v. voedselinname, activiteit, alertheid, spiertonus, affect, perifere circulatie, ademhaling)
- Geen infectiefocus (huid, middenoor, weke delen, bot/gewrichten)
- Geen afwijkingen bij aanvullendonderzoek:
  - Leukocytengetal  $5 - 15 \times 10^9/\text{L}$
  - Staafkernigen granulocyten  $< 1,5 \times 10^9/\text{L}$
  - Trombocytengetal  $> 150 \times 10^9/\text{L}$
  - Urinesediment bevat  $< 10$  leukocyten per veld
  - Urine leukocytanestasetest negatief
  - Urine nitrietreactie negatief

Bij kinderen met koorts dient de hydratiestatus in de gaten gehouden te worden. Zorgprofessionals dienen te letten op:

- Verlengde capillaire refill-tijd
- Afwijkende turgor van de huid
- Afwijkende ademhaling

- Zwakke pols of een versnelde hartfrequentie
- Koude extremiteiten
- Ingezonken ogen
- Droge slijmvliezen
- Verminderde urineproductie

Een stoplichtsysteem kan worden gebruikt om de symptomen van ernstige aandoeningen bij kinderen met koorts vast te stellen ([#Tabel 1: Samenvatting van symptomen van ernstige bacteriële infecties . Stoplichttabel: gemodificeerd naar voorbeeld van NICE](#)).

In [#Tabel 3: Samenvatting van symptomen van specifieke aandoeningen](#) staan kenmerken voor specifieke aandoeningen: indien deze kenmerken aanwezig zijn bij kinderen met koorts dient aanvullende diagnostiek voor specifieke aandoeningen te worden overwogen.

### 3.3.8.1 Tabel 1: Samenvatting van symptomen van ernstige infecties. Stoplichttabel: gemodificeerd naar voorbeeld van NICE

	Groen – laag risico	Oranje – matig risico	Rood – hoog risico
Kleur	Normale kleur van de huid, lippen en tong	Door ouders gerapporteerde bleekheid	(Lijk)bleek/vlekkenvlekkerig/gemarmerd
Activiteit	Reageert normaal op sociale prikkels Tevreden/lachen Blijft alert of wordt snel alert Op een krachtige en gebruikelijke wijze huilen / niet huilen	Reageert niet normaal op sociale prikkels Wordt alleen alert na stimulering Verminderde activiteit Niet lachen Ziekte volgens ouders anders dan eerdere ziekte-episoden Maakt zieke indruk volgens de zorgverlener	Reageert niet op sociale prikkels Wordt niet alert of blijft niet alert na stimulering Zwak, op hoge toon of continu huilen
Respiratoir		Neusvleugelen Tachypneu: AH > 50/min , 6 – 12 maanden > 40 /min, > 12 maanden Zuurstofsaturatie ≤ 95% bij kamerlucht Crepitatie bij auscultatie	Kreunen Tachypneu: AH > 60 /min Matig of ernstig intrekkingen van de ademhalingsspieren
Circulatie en Hydratiestatus	Normale huid en ogen Vochtige slijmvliezen	Tachycardie: HF > 160 /minuut, ≤ 1 jaar > 150/min, 1 – 2 jaar > 140/min, 2 – 5 jaar Droge slijmvliezen Verminderde voedinginname door zuigelin-	Verminderde turgor van de huid

		gen Verminderde urine productie Capillaire refill-tijd $\geq 3$ seconden	
Anders	Geen oranje of rode symptomen	Zwelling van een gewricht of ledemaat Geen gewicht kunnen dragen of niet gebruiken van een ledemaat Koorts $> 5$ dagen Koude rillingen	Petechiën Bomberende fontanel Nekstijfheid Status epilepticus Focale neurologische tekenen Focale convulsies Leeftijd $< 1$ maand met koorts zonder focus

\* oranje: LR+ 1,00 – 5,00, rood: LR+  $>5,0$

### 3.3.8.2 Tabel 3: Samenvatting van symptomen van specifieke aandoeningen

Te overwegen diagnose	Symptomen en tekenen samen met koorts
Meningococcenziekte	Petechiën, al dan niet in combinatie met: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zieke indruk</li> <li>• Purpura met een diameter <math>&gt; 2</math>mm</li> <li>• Vertraagde capillaire refill-tijd van <math>\geq 3</math> seconden</li> <li>• Nekstijfheid</li> </ul> Vroege symptomen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kouden handen/voeten</li> <li>• Pijn in benen</li> <li>• Bleke huid</li> </ul>
Meningitis	Nekstijfheid Bomberende fontanel Verminderd bewustzijn Status epilepticus
Herpes simplex encephalitis	Focale neurologische afwijkingen Focale convulsies Verminderd bewustzijn
Pneumonie	Tachypneu (ademhalingsfrequentie $> 60$ /min, leeftijd 0–5 maanden; $> 50$ /min, leeftijd 6 – 12 maanden; $> 40$ /min, leeftijd $> 12$ maanden) of leeftijdsspecifieke afkapwaarden ( <a href="#">#Figuur 2. Referentiewaarden ademhalingsfrequentie (leeftijdsspecifiek en temperatuur afhankelijk) [25]</a> ) Crepitatie bij auscultatie Neusvleugelen Intrekkingen van de borstkas Cyanose Zuurstofsaturatie $\leq 95\%$
Urineweginfectie	Braken Verminderde voedingsinname Lethargie

	Prikkelbaar Buikpijn Dysurie Hematurie
Septische arthritis	Zwelling van ledemaat of gewricht Niet gebruiken van een extremiteit Geen gewicht kunnen dragen op een gewricht
Kawasaki	Aanhoudende hoge koorts > 5 dagen en tenminste vier van de volgende kenmerken: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilaterale conjunctivale injectie</li> <li>• Aangedane slijmvliezen</li> <li>• Afwijkingen aan extremiteiten</li> <li>• Polymorfe rash</li> <li>• Cervicale lymfadenopathie</li> </ul>

### 3.4 Uitgangsvraag 6: De voorspellende waarde van infectieparameters bij het kind met koorts

*Wat is, ten opzichte van de anamnese en lichamelijk onderzoek, de aanvullende diagnostische waarde van onderstaande biomarkers bij het stellen van de diagnose ernstige bacteriële infectie bij kinderen van 0 - 16 jaar:*

- *C-Reactief proteïne (CRP)*
- *Leukocytengetal + differentiatie*
- *Procalcitonine (PCT)*

#### 3.4.1 Beschrijving evidence uitgangsvraag 6

Na de NICE-richtlijn zijn vier systematische reviews en negen cohortstudies verschenen die relevant zijn voor deze uitgangsvraag. Ze worden hieronder beschreven en zijn samengevat in de evidence-tabel: Tabel 11. Evidence-tabellen voor systematische reviews behorende bij uitgangsvraag 6 en Tabel 12. Aanvullende observationele diagnostische studies (publicatiedatum na verschijnen van systematische reviews) uitgangsvraag 6. Na onze inclusiedatum (1 juni 2012) verscheen een systematische review van Yo et al. [45] en een observationele validatiestudie van Nijman et al. [36] welke door de werkgroep als bijdragend werd beschouwd.

Sanders et al. [46] onderzochten in hun systematische review de diagnostische waarde van CRP om bacteriële infecties op te sporen bij kinderen. Deze systematische review excludeerde studies met meer dan 10% neonaten (i.e. leeftijd < 7 dagen), studies gericht op specifieke ernstige bacteriële infectie (zoals meningitis, gastro-enteritis of arthritis). Ze includeerden zes studies, alle uitgevoerd op de SEH, waarin ernstige bacteriële infecties werden onderscheiden van zelflimiterende of niet-bacteriële infecties. De meeste kinderen met koorts waren < 3 jaar. De gepoolde sensitiviteit van een CRP, waarbij verschillende afkapwaarden in studies werden gebruikt, was 77% (95% BI 68 – 83%), de specificiteit 79% (95% BI 74-83%). De gepoolde LR+ was 3,64 (95% BI 2,99 – 4,43) en gepoolde LR- 0,29 (95% BI 0,22 – 0,40). Deze studie toonde een beperkte waarde van CRP om ernstige bacteriële infecties vast te stellen. Een lage CRP-waarde zou kunnen helpen om een ernstige bacteriële infectie uit te sluiten. De studies vertoonden wel enige heterogeniteit in populatie (kinderen met koorts en kinderen met koorts zonder focus) en in de afzonderlijke studies werd koorts als inclusiecriteria gedefinieerd met verschillende afkapwaarden of werd de afkapwaarde niet beschreven.



In de systematische review van Van den Bruel et al. [41] werd de diagnostische waarde van verschillende laboratoriumparameters bepaald om ernstige infecties bij kinderen met koorts van 1 maand tot 18 jaar vast te stellen. Geen van de 14 geïncludeerde studies was van hoge kwaliteit. De studies werden vrijwel allemaal uitgevoerd op de SEH. In vijf studies werd de sensitiviteit en specificiteit van CRP geëvalueerd, in drie studies PCT en in zeven studies het totale leukocytengetal. De gepoolde sensitiviteit van CRP was 75% (63 – 85%) en de specificiteit was 76% (71 – 81%). De gepoolde LR+ van CRP was 3,2 (95% BI 2,6 – 3,7), de gepoolde LR- 0,33 (95% BI 0,22 – 0,49). De gepoolde LR+ voor het leukocytengetal varieerde van 0,87 tot 2,43 en de LR-, om ernstige infecties uit te sluiten, varieerde van 0,61 tot 1,41. Verschillende afkapwaarden voor CRP en PCT voor het vaststellen en uitsluiten van ernstige infecties werden aangeraden (vaststellen ernstige infecties: 2 ng/mL bij PCT (range LR+ 3,6 – 13,7) en 80 mg/L bij CRP (1 studie, LR+ 8,4, 95% BI: 4,5 – 14,1) en bij het uitsluiten van ernstige infecties: 0,5 ng/mL in het geval van PCT (range LR- 0,08 – 0,25) en 20 mg/L bij CRP (range LR- 0,19 - 0,25). Het leukocytengetal bleek in de studie van Van den Bruel et al. [41] geen bijdrage te leveren aan het vaststellen en uitsluiten van ernstige infecties. Een studie beschreef een extern gevalideerde beslisregel waarin CRP, PCT en bevindingen bij algemeen urineonderzoek werden gecombineerd, welke bruikbaar was voor het aantonen van ernstige bacteriële infecties (LR+ 4,92 (95% BI: 3,26 – 7,43), LR- 0,07 (95% BI: 0,02 – 0,27)).

De review van Yo et al. [45] onderzocht de waarde van procalcitonine voor het vaststellen van kinderen met koorts zonder focus en een hoog risico op ernstige bacteriële infecties. Er werden acht diagnostische studies geïncludeerd, voornamelijk uitgevoerd op de SEH, waarin alleen de waarde van PCT bepaald (n=1883) werd of vergeleken werd met andere testen, zoals CRP (n=1265) of het leukocytengetal (n=1649). Kinderen van 7 dagen tot 36 maanden werden geïncludeerd. De gepoolde sensitiviteit van PCT was beter dan de gepoolde specificiteit en de gepoolde sensitiviteit van PCT was hoger dan die van de gepoolde CRP (0,74 (95% BI: 0,6 – 0,82)) of van het leukocytengetal (0,58 (95% BI: 0,49 – 0,67)) en lijkt een betere test om ernstige bacteriële infecties uit te sluiten bij jonge kinderen met koorts zonder focus. Voor een cut-off van 0,5 ng/mL voor PCT was de sensitiviteit 0,78 (0,68 – 0,85) en de specificiteit 0,72 (0,59 – 0,82); voor CRP was de sensitiviteit bij een afkapwaarde van 40 mg/L 0,74 (0,58 – 0,85) en de specificiteit 0,76 (0,68 – 0,82). De auteurs concludeerden dat de sensitiviteit en specificiteit niet optimaal waren en dat de testuitslag in het kader van verdere klinische bevindingen moest worden geïnterpreteerd.

Voor de beschrijving van de HTA-studie van Hiu et al.[34], zie: [Beschrijving evidence uitgangsvraag 4](#).

Het doel van de observationele studie van Bressan et al. [47] was om de diagnostische waarde van het leukocytengetal en CRP te bepalen bij het vaststellen van ernstige bacteriële infecties bij voorheen gezonde neonaten van 7 - 28 dagen met koorts zonder focus. Tevens werd het effect van de duur van de koorts op de diagnostische waarde van de markers onderzocht. Koorts werd gedefinieerd als een axillaire lichaamstemperatuur > 37,5°C of een rectale temperatuur > 38,0°C, thuis gemeten of op de SEH. Er werden 99 neonaten geïncludeerd. Bij 25 neonaten (25,3%) was er sprake van een ernstige infectie. De 'area under the receiver operating curve characteristic' (ROC), een maat voor het onderscheidend vermogen van een test, van CRP was 0,78 (95% BI 0,69 – 0,86) en van het leukocytengetal 0,59 (95% BI 0,49–0,69). Het onderscheidend vermogen voor CRP 12 uur na het begin van de koorts was beter dan die van het leukocytengetal. De conclusie was dat de voorspellende waarden van laboratoriumparameters beter waren als de koorts langer dan 12 uur bestond. Hierbij was CRP een betere

marker dan het leukocytengetal. De resultaten dienen voorzichtig te worden geïnterpreteerd vanwege de kleine patiëntenaantallen.

In de prospectieve studie van Luaces-Cubells et al. [48] werden 868 kinderen van 1 – 36 maanden met koorts geïncludeerd, met een rectale temperatuur van  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  bij zuigelingen en  $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$  bij 2 – 36 maanden. De ROC van PCT was 0,87 (95% BI 0,85 – 0,89; optimale afkapwaarde 0,9 ng/mL, sensitiviteit 86,7%, specificiteit 90,5%) en van CRP 0,79 (95% BI 0,76 – 0,81, optimale afkapwaarde 91 mg/L, sensitiviteit 33,3%, specificiteit 95,9%). De ROC van het leukocytengetal en het neutrofielengetal was respectievelijk (0,62, 95% BI 0,59 – 0,66) en (0,62, 95% BI 0,59 – 0,65). Bij zuigelingen bij wie de koorts minder dan 8 uur aanwezig was, was de ROC 0,97 (95% BI 0,94 – 0,99) voor PCT en 0,76 (95% BI 0,70 – 0,81) voor CRP. PCT was de meest waardevolle biomarker om ernstige bacteriële infecties vast te stellen bij kinderen < 3 jaar met koorts zonder duidelijke focus en zonder leukocyten in de urine. De test presteerde beter bij zuigelingen met koorts < 8 uur. In deze studie kan sprake zijn van selectiebias omdat het onderzoeksprotocol niet overal strikt werd toegepast.

De prospectieve cohortstudie van Manzano et al. [49] vergeleek de diagnostische waarde van PCT, CRP en leukocytengetal. Er werden bij de SEH 328 kinderen van 1 – 36 maanden geïncludeerd in de studie, 54 (16%) hadden een ernstige bacteriële infectie: 48 urineweginfecties, 4 pneumonien, 1 meningitis en 1 bacteriëmie. Bij de kinderen was ooit een rectale temperatuur boven  $38,0^{\circ}\text{C}$  gemeten en er was sprake van koorts zonder focus. Het merendeel van deze kinderen was gevaccineerd tegen *Streptococcus pneumoniae*. Er werd een vergelijkbaar discriminerend vermogen gezien voor PCT, CRP, het absolute neutrofielengetal en het totale leukocytengetal, en deze waren alle hoger dan die van de inschatting van de behandelend arts. Een beperking van dit onderzoek is dat bij 15% van de patiënten (56/384) geen informatie over biomarkers beschikbaar was.

Pratt et al. [50] onderzochten in een prospectieve cohortstudie 119 kinderen van 1 – 36 maanden die bij de SEH kwamen, met koorts  $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$  zonder focus. 17 (14%) patiënten hadden een ernstige bacteriële infectie: 1 patiënt (< 1%) had bacteriëmie, 3 (3%) hadden pneumonie en 13 (10%) hadden een urineweginfectie. De ROC's van het leukocytengetal, het absolute neutrofielengetal en CRP waren significant hoger bij patiënten met > 12 uur bestaande koorts (0,85, 0,83 en 0,92 respectievelijk) vergeleken met patiënten met  $\leq 12$  uur bestaande koorts (0,37, 0,42 en 0,68). Een beperking van het onderzoek was dat het aantal kinderen met koorts  $\leq 12$  uur en een ernstige bacteriële infectie klein was (n=6, 13% vs. n=11, 15% bij kinderen met koorts > 12 uur).

In de studie van Woelker et al. [51] werd de diagnostische waarde van procalcitonine vergeleken met de Rochester-criteria. In deze studie werden 155 zuigelingen van 2 – 60 dagen geïncludeerd met een rectale temperatuur van  $38,0^{\circ}\text{C}$ . 13 kinderen (8,4%) hadden een ernstige bacteriële infectie. Bij een afkapwaarde van 0,26 ng/ml had procalcitonine dezelfde sensitiviteit (0,92) en een hogere specificiteit (0,64) dan de Rochester-criteria. Een combinatie van leukocyturie en serum PCT had het beste voorspellende vermogen om ernstige bacteriële infecties aan te tonen. Beperkingen van deze studie zijn dat de attitude van de arts en motivatie van het personeel ervoor gezorgd kunnen hebben dat niet alle patiënten werden geïncludeerd die in aanmerking kwamen voor de studie. Verder hadden de meeste patiënten een urineweginfectie als diagnose en waren er geen patiënten met meningitis.

Mills et al. [52] onderzochten de diagnostische waarde van procalcitonine met behulp van twee cohorten. Het eerste cohort bestond uit 171 patiënten met bevestigde meningococ-

infecties, onder wie 84 kinderen, die werden geïdentificeerd in een landelijk register in Nieuw-Zeeland. Het tweede cohort was een prospectief observationeel cohort bestaande uit 1524 volwassenen en kinderen, die zich met koorts presenteerden op een SEH in Nieuw-Zeeland. In het tweede cohort werden relatief veel patiënten met meningokokkeninfectie gezien (n=28), met een incidentie die ver boven de gemiddelde incidentie van andere westerse landen ligt. De sensitiviteit van procalcitonine bij een afkapwaarde van 2,0 ng/ml onder kinderen in het tweede cohort was 0,93, en de specificiteit 0,84; de ROC van procalcitonine die bij kinderen was bepaald, was 0,93 (standaardfout 0,03).

De studie van Dauber et al. [53] maakte deel uit van de studie van Maniaci et al. [54]: een prospectieve observationele studie naar de voorspellende waarde van procalcitonine op het voorkomen van ernstige bacteriële infecties bij kinderen  $\leq 90$  dagen. De auteurs onderzochten de invloed van recente vaccinatie op procalcitonineconcentraties. In de studie van Maniaci et al. [54] waren de kinderen die recent waren gevaccineerd, geëxcludeerd. De sensitiviteit van procalcitonine bij een afkapwaarde van 0,12 ng/ml was 0,96 (95% BI 0,93 – 0,99) en de specificiteit 0,23 (95% BI 0,18 – 0,29) om ernstige bacteriële infecties te voorspellen. Kinderen die recent waren gevaccineerd, hadden tijdens de ziekteperiode hogere procalcitoninewaarden dan niet-gevaccineerde kinderen, maar deze waarden konden nog goed worden onderscheiden van de waarden van kinderen met ernstige bacteriële infecties. Beperking van de studie is dat van slechts de helft van de kinderen die aan het onderzoek wilden meewerken, een procalcitoninewaarde beschikbaar was.

Rudinsky et al. [32] keken in hun nested case-control studie die werd verricht op een SEH van een tertiair ziekenhuis in de Verenigde Staten naar 985 kinderen met koorts in de leeftijd van 3 – 24 maanden. Zij concludeerden dat er geen significante relatie bestond tussen leeftijd in verschillende categorieën en het voorkomen van ernstige bacteriële infecties. Ook de hoogte van de lichaamstemperatuur was niet significant gerelateerd aan het voorkomen van ernstige bacteriële infecties. Het leukocytengetal had beperkte waarde om ernstige bacteriële infecties uit te sluiten of aan te tonen: een afkapwaarde van  $15 \times 10^9/L$  gaf een sensitiviteit van 0,42 (95% BI 0,33 – 0,52) en een specificiteit van 0,74 (95% BI 0,71 – 0,78).

In een retrospectieve studie beschreven Gomez et al. [55] 1112 kinderen met koorts ( $\geq 38,0^\circ C$ , thuis of op SEH gemeten)  $< 3$  maanden die een niet-zieke indruk maakten bij presentatie, bij wie een PCT was bepaald en een bloedkweek was afgenomen tijdens beoordeling op zeven verschillende SEH's in Spanje en Italië. Uitkomstmaten waren ernstige bacteriële infecties, gedefinieerd als een positieve urinekweek, bloedkweek, liquorkweek of faeceskweek, en een subgroep van deze ernstige bacteriële infecties, namelijk de invasieve bacteriële infecties (IBI), gedefinieerd als een postieve bloedkweek en/of liquorkweek. Kinderen die een zieke indruk maakten volgens de pediatric assessment triangle of wanneer er melding gemaakt werd van een verdenking van een sepsis ten tijde van presentatie werden geëxcludeerd. Bij 289/1112 kinderen (26%) werd een SBI vastgesteld van wie 23 (2,1%) een IBI hadden. Onder kinderen die een zieke indruk maakten ten tijde van presentatie (n=143), was de incidentie van SBI 35% en van IBI 18,9%; onder de kinderen van wie geen PCT beschikbaar was (n=131), was de incidentie van SBI 17,6% en van IBI 0,8%. CRP had een ROC van 0,78 (95% BI 0,74 – 0,81) voor het aantonen van SBI; voor PCT was deze ROC 0,74 (95% BI 0,70 – 0,78), Beide waren hoger dan de ROC van het leukocytengetal (ROC 0,70, 95% BI 0,66 – 0,73) en het absolute neutrofielengetal (ROC 0,71, 95% BI 0,67 – 0,75). Voor het aantonen van IBI was de ROC van PCT (0,83, 95% BI 0,70 – 0,95) hoger dan de ROC van CRP (ROC 0,75, 95% BI 0,63 – 0,87), en dan de ROC van het leukocytengetal (0,58, 95% BI 0,46 – 0,71) en het absolute neutrofielengetal (0,63, 95% BI 0,51 – 0,75).

Afkapwaarden van PCT waren beter geschikt om SBI en IBI uit te sluiten of aan te tonen dan afkapwaarden voor CRP. In multivariabele analyses was  $PCT \geq 0,5$  ng/mL de enige factor geassocieerd met IBI (OR 21,69, 95% BI 7,93 – 59,28). Van de 23 kinderen met een IBI hadden 6 kinderen een CRP < 20 mg/L (van wie er 4 een PCT  $\geq 0,5$  ng/mL hadden) en 4 kinderen met een PCT < 0,5 ng/mL (van wie alle kinderen ook een CRP < 40 mg/L hadden). Bij kinderen met normale urinebevindingen bij algemeen urineonderzoek en kortbestaande duur van de koorts ( $\leq 6$  uur) was PCT een betere marker voor het aantonen of uitsluiten van IBI dan CRP, het leukocytengetal of het absolute neutrofielengetal. PCT bleek een betere marker dan CRP om IBI aan te tonen en uit te sluiten bij kinderen met koorts zonder focus. Ook bij kinderen met normale bevindingen bij algemeen urineonderzoek en een kortbestaande duur van de koorts vonden de auteurs PCT een betere marker dan CRP. Beperkingen van de studie zijn het retrospectieve karakter en het feit dat urinekweken in Italië waren gebaseerd op urineverzameling in een steriel plaszakje, mogelijk leidend tot een selectiebias en overschatting van het aantal urineweginfecties.

Voor de beschrijving van Nijman et al. [36] zie [Beschrijving evidence uitgangsvraag 5](#)

### 3.4.2 Conclusies

Niveau*	
1	<p>CRP is een belangrijke biomarker om ernstige bacteriële infecties vast te stellen bij kinderen met koorts.</p> <p>A1 systematische review van Sanders et al. [46]  A1 systematische review van Van den Bruel et al. [41]  A2 observationele validatiestudie van Nijman et al. [36]</p>
1	<p>CRP en PCT zijn vergelijkbare, krachtige voorspellers voor de aan- of afwezigheid van ernstige bacteriële infecties bij kinderen met koorts.</p> <p>De diagnostische waarde van het leukocytengetal is beperkt  Leukocytengetal draagt niet bij aan de voorspelling voor de aan- of afwezigheid van ernstige bacteriële infecties bij kinderen met koorts als PCT of CRP al beschikbaar is.</p> <p>A1 systematische review van Van den Bruel et al. [41]  A1 systematische review van Yo et al. [45]  A2 observationele studie van Manzano et al. [49]  A2 observationele studie van Rudinsky et al. [32]  B observationele studie van Gomez et al.[55]</p>
1	<p>Bij jonge kinderen van 0 – 3 maanden met koorts is CRP een sterkere voorspeller voor de aan- of afwezigheid van ernstige bacteriële infecties dan PCT, het leukocytengetal of het absolute neutrofielengetal.</p> <p>A1 de HTA studie van Hiu et al. [34]</p>
2	<p>Bij kinderen met koorts zonder focus is PCT mogelijk een betere marker dan CRP om ernstige bacteriële infecties aan te tonen bij jonge kinderen met koorts zonder focus, met name bij kortdurende (<math>\leq 8</math> uur) koorts.</p>

	A2 observationele studie van Luaces-Cubells [48] B observationele studie van Gomez et al. [55]
1	PCT en CRP zijn als afzonderlijke biomarkers niet sterk genoeg om ernstige bacteriële infecties bij kinderen met koorts aan te tonen of uit te sluiten en testuitslagen moeten worden geïnterpreteerd in het kader van verdere klinische bevindingen.  A1 systematische review van Van den Bruel et al. [41] A1 systematische review van Yo et al. [45] A1 systematische review van Sanders et al. [46]
1	Voor het vaststellen van ernstige infecties zijn de beste afkapwaarden: 2 ng/mL voor PCT en 80 mg/L voor CRP. Voor het uitsluiten van ernstige infecties kunnen het best 0,5 ng/mL voor PCT en 20 mg/L voor CRP worden gebruikt.  A1 systematische review van Van den Bruel et al. [41]
1	De voorspellende waarden van CRP, PCT en het leukocytengetal zijn hoger bij kinderen bij wie de koorts > 12 uur aanhoudt.  A2 observationele studie van Bressan et al. [47] A2 observationele studie van Pratt et al. [50] B observationele studie van Gomez et al. [55]
2	Een extern gevalideerde beslisregel waarin CRP, PCT en bevindingen van algemeen urineonderzoek worden gecombineerd is nuttig om ernstige bacteriële infecties aan te tonen.  A1 systematische review van Van den Bruel et al. [41], gebaseerd op een derivatiestudie en een validatiestudie [56, 57]
2	Een extern gevalideerde beslisregel waarin CRP gecombineerd wordt met een aantal klinische kenmerken draagt goed bij om het risico op pneumonie en andere ernstige bacteriële infecties in te schatten bij kinderen (leeftijd 1 maand – 16 jaar) met koorts.  A2 observationele validatiestudie van Nijman et al. [36]

\* Zie appendix C.

### 3.4.3 Overige overwegingen

CRP en PCT geven bij kinderen met koorts aanvullende informatie over de kans op ernstige bacteriële infecties. PCT is een iets betere marker voor invasieve infecties en CRP vooral een algemene marker van inflammatie, maar dit verschil is vooral onderzocht in selecte populaties. Op basis van diagnostische eigenschappen zijn CRP en PCT gelijkwaardig in *de algemene populatie van kinderen met koorts*. Er ontbreekt evidence dat het uitvoeren van beide testen tegelijk bijdraagt aan betere diagnostiek.

Er is geen wetenschappelijke evidence voor de waarde van seriële bepalingen van biomarkers voor het voorspellen van ernstige infecties bij kinderen.

Er zijn aanwijzingen dat juist bij jonge kinderen met kortdurende koorts PCT een sterkere voorspeller is dan CRP.

In het algemeen geldt dat het wetenschappelijke bewijs voor CRP als diagnostische marker beter is onderbouwd. De CRP-test is goedkoper, en is als citoparameter beschikbaar. Lokale omstandigheden kunnen voorkeur voor het gebruik van een bepaalde inflammatieparameter beïnvloeden.

In de laagrisico Rochester-criteria, zoals afgeleid in onderzoek daterend van voor het 'CRP', staat het leukocytengetal en het aantal staafkernige granulocyten opgenomen. De Rochester-criteria zijn later niet aangepast met onderzoek naar andere markers. Er is geen evidence dat het leukocytengetal bij kinderen  $> 7$  dagen bijdraagt indien al een CRP bekend is.

Voor de staafkernige granulocyten als parameter, buiten de gehele context van de Rochester criteria waar deze maar één van de parameters is, bestaat geen evidence van een bijdrage voor de detectie van ernstige bacteriële infecties bij kinderen met koorts. Ook niet bij kinderen jonger dan 60 dagen. De bijdrage van de staven als parameter binnen de context van de Rochester criteria is niet te achterhalen, aangezien dit nooit is gedocumenteerd [58].

Voor neonaten  $\leq 7$  dagen gelden aparte overwegingen voor de interpretatie van biomarkers, maar dit valt buiten het bestek van de richtlijn. O.a. gelden voor de eerste 3 levensdagen hogere normaalwaarden voor PCT [59]. Voor neonatale sepsis wordt naar verwachting een separate NVK-richtlijn ontwikkeld.

#### 3.4.4 Aanbevelingen uitgangsvraag 6

CRP en PCT hebben een vergelijkbare diagnostische waarde en kunnen onafhankelijk worden gebruikt als marker voor infectie.

Voor het vaststellen van een ernstige infectie wordt aanbevolen om de afkapwaarden  $> 80$  mg/L voor CRP en  $> 2,0$  ng/mL voor PCT aan te houden ('rood' alarmsymptoom). Voor het uitsluiten van ernstige infecties wordt aanbevolen om  $< 20$  mg/L voor CRP en  $< 0,5$  ng/mL voor PCT aan te houden ('groen' alarmsymptoom).

Geadviseerd wordt om bij alle kinderen met een duidelijk verhoogd risico op een ernstige bacteriële infectie (uitgangsvragen 1 - 3, kinderen met  $\geq 2$  oranje of 1 rode alarmsymptomen volgens [#Tabel 1](#)) een CRP of PCT te bepalen ter ondersteuning of ter uitsluiting van de diagnose.

Ook bij kinderen met koorts zonder focus zonder verhoogd risico op een ernstige bacteriële infectie kan een CRP of PCT bepaling bijdragend zijn.

Biomarkers zijn niet sterk genoeg om ernstige bacteriële infecties bij kinderen met koorts volledig aan te tonen of uit te sluiten en uitslagen moeten worden geïnterpreteerd in het kader van verdere klinische bevindingen. Vooral bij kinderen  $\leq 7$  dagen is de rol van biomarkers niet doorslaggevend in de besluitvorming.

De diagnostische waarde van het leukocytengetal is beperkt. De bepaling van het leukocytengetal en differentiatie (staafkernigen) draagt bij kinderen met koorts  $> 2$  maanden niet bij om het risico van een ernstige bacteriële infectie in te schatten.

Bij kinderen  $< 60$  dagen met koorts zonder focus dragen de laagrisicocriteria van Rochester bij aan de voorspelling van ernstige infecties; deze criteria zijn echter niet krachtig



genoeg om ernstige bacteriële infecties volledig uit te sluiten, noch zijn ze allen even goed wetenschappelijk onderbouwd. De Rochestercriteria voor normaal laboratoriumonderzoek zijn:

- Leukocytengetal  $5 - 15 \times 10^9/L$
- Staafkernigen granulocyten  $< 1,5 \times 10^9/L$
- Trombocytengetal  $> 150 \times 10^9/L$
- Urinesediment bevat  $< 10$  leukocyten per veld
- Urine leukocytenesterasetest negatief
- Urine nitrietreactie negatief

### 3.5 Uitgangsvragen 7-10: Aanvullende diagnostiek bij het kind met koorts

7. *Wat is de indicatie voor het afnemen van een bloedkweek bij kinderen met koorts die mogelijk een bacteriële systemische infectie (i.e. sepsis, meningitis) hebben als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?*
8. *Wat is de indicatie voor het afnemen van een urinekweek bij kinderen met koorts die mogelijk een urineweginfectie hebben als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?*
9. *Wat is de indicatie voor het verrichten van een liquorpunctie bij kinderen met koorts die mogelijk een bacteriële dan wel virale meningitis (of encefalitis) hebben als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?*
10. *Wat is de indicatie voor het maken van een thoraxfoto bij kinderen met koorts die mogelijk een bacteriële lagereluchtweginfectie hebben als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?*

In uitgangsvragen 1 – 3 zijn de alarmsymptomen voor ernstige bacteriële infecties aan de orde gekomen. Als referentiestandaard werd daar de diagnostiek gebruikt die in deze uitgangsvraag wordt behandeld. Voor het beantwoorden van de uitgangsvragen 5 – 8 is geen literatuur gevonden die het verrichten van bepaalde diagnostiek positioneert voor een algemene populatie van kinderen met koorts. Wel is er literatuur over het al dan niet verrichten van diagnostiek bij kinderen zonder alarmsymptomen en het verrichten van aanvullende diagnostiek bij kinderen met een specifieke diagnose. Als uitgangspunt van deze uitgangsvraag hebben we derhalve literatuur over kinderen genomen die geen alarmsymptomen voor een ernstige bacteriële infectie hebben en bij wie diagnostiek wel of niet achterwege kan worden gelaten. Ook behandelen we de literatuur over kinderen die zijn gediagnosticeerd met een bepaalde infectie bij wie aanvullende diagnostiek moet worden overwogen om bijkomende infecties uit te sluiten.

#### 3.5.1 Beschrijving evidence uitgangsvraag 7

*Wat is de indicatie voor het afnemen van een bloedkweek bij kinderen met koorts die mogelijk een bacteriële systemische infectie (i.e. sepsis, meningitis) hebben als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?*

Na de NICE-richtlijn zijn er twee systematische reviews en vier cohortstudies verschenen die relevant zijn voor deze uitgangsvraag. Ze worden hieronder beschreven en zijn samengevat in de evidence-[tabel 13](#) en [tabel 15](#).

In het artikel van Bressan et al. [60] werd onder meer een studie beschreven naar de incidentie en kenmerken van bacteriëmie bij kinderen met koorts op de SEH aan de hand van bloedkweken. Doel was het beschrijven van de incidentie van occulte bacteriëmie onder jonge kinderen met koorts. In totaal werden tien artikelen geïnccludeerd in de studie: vijf artikelen includeerden gezond uitziende kinderen van 3 maanden tot 3 jaar met koorts zonder focus, één studie ging over kinderen tot 3 maanden met koorts zonder focus en vier studies includeerden kinderen met koorts ongeacht focus en gezond/ziek eruit zien. In studies met een hoge vaccinatiegraad werd bij < 0,5% van de kinderen van 3 maanden tot 3 jaar met koorts zonder focus die een niet-zieke indruk maakten, een occulte bacteriëmie vastgesteld. Een occulte bacteriëmie werd vastgesteld met een bloedkweek en een inschatting van de 'mate van ziek-zijn' werd meestal gedaan aan de hand van laagrisicocriteria. In vergelijking met de periode voorafgaand aan de pneumokokkenvaccinatie was er een duidelijke afname van de incidentie van occulte bacteriëmie te zien. Studies toonden bij kinderen < 3 maanden een incidentie van 2 – 2,2% voor bacteriëmie, dit was 0,34% (95% BI 0 – 1,0%) bij kinderen van 3 maanden tot 3 jaar. Bij zuigelingen < 3 maanden met een zieke indruk of met afwijkende bevindingen bij algemeen urineonderzoek werd vaker bacteriëmie vastgesteld. Conclusie is dat bacteriëmie tegenwoordig weinig wordt gediagnosticeerd. Het routinematig afnemen van bloedkweken bij jonge kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot 3 jaar kan daardoor wellicht worden vervangen door goede follow-up zonder verdere laboratoriumdiagnostiek. Hoewel de kenmerken van de verschillende studies die in de review waren geïnccludeerd werden gepresenteerd, zijn de selectieprocedure en kwaliteitsbeoordeling van de artikelen niet helder beschreven.

Voor de beschrijving van de HTA-studie van Hiu et al. [34], zie [uitgangsvraag 4](#).

Greenhow et al. [61] beschreven in hun retrospectieve studie de incidentie van positieve bloedkweken onder voorheen gezonde jonge kinderen van 1 week tot 3 maanden bij wie een bloedkweek was afgenomen bij presentatie op polikliniek of SEH (of in de eerste 24 uur van de opname). Ze vonden positieve bloedkweken bij 93 van 4255 (2,2%) en ze berekenden dat bacteriëmie 0,57 per 1000 gezonde jonge kinderen voorkwam. Van de 93 kinderen met een positieve bloedkweek hadden 6 kinderen, inclusief 2 kinderen met ondertemperatuur, geen koorts ten tijde van de presentatie. De incidentie van positieve bloedkweken varieerde per leeftijdsgroep: 2,84% voor kinderen tussen 7 en 28 dagen, 1,92% voor kinderen tussen 29 en 60 dagen en 2,14% voor kinderen tussen 61 en 92 dagen. Van de kinderen met een positieve bloedkweek hadden 10 kinderen een bacteriële meningitis en 50 kinderen hadden zowel een positieve bloedkweek als een positieve urinekweek. Het onderzoek wordt aanzienlijk beperkt door het retrospectieve karakter en het ontbreken van gestandaardiseerde klinische gegevens van de patiënten en de populatieselectie. Over de werkelijke incidentie van bacteriëmie onder kinderen met koorts kunnen op basis van deze publicatie geen uitlatingen worden gedaan.

Krief et al. [62] keken in hun cross-sectionele prospectieve studie naar het voorkomen van concomitante ernstige bacteriële infecties bij kinderen verdacht van een influenza-infectie. Een ernstige bacteriële infectie werd gedefinieerd als bacteriëmie, meningitis, enteritis of urineweginfectie op basis van bacteriële kweken. Kinderen  $\leq$  60 dagen met koorts, gedefinieerd als een thuis of op de SEH gemeten rectale temperatuur van  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ , die een van de vijf aan de studie deelnemende SEH's bezochten gedurende drie influenzaseizoenen, kwamen in aanmerking voor een influenzasneltest. Antibioticagebruik voorafgaand aan het SEH-bezoek was een exclusiecriteria. Diagnostiek omvatte routinematig influenzatesten, bloedkweken, urinekweken, liquorkweken en op indicatie thoraxfoto's en faeceskweken. Uiteindelijk werden 844 van de 1091 (77%) kinderen getest op een influenza-infectie, van wie 123 kinderen



daadwerkelijk een influenza-infectie hadden (14,3%). Bij 95 van de 809 kinderen met aanvullende diagnostiek was er sprake van een concomitante bacteriële infectie (11,7%, 95% BI 6,96 – 14,2%). Onder de kinderen met een influenza-infectie was de incidentie van ernstige bacteriële infectie 2,5% (95% BI 0,5 – 7,2%); het betrof hier drie kinderen met een urineweginfectie die een niet-zieke indruk maakten. In de leeftijdscategorie van 0 tot 29 dagen waren er onder de influenzapositieve kinderen (n=36) geen kinderen met een ernstige bacteriële infectie. In totaal hadden 16 kinderen bacteriëmie (1,9%) en waren er 6 kinderen met een bewezen bacteriële meningitis. Geen van deze kinderen had een positieve test voor influenza. Een lobaire pneumonie werd gevonden bij 1 influenzapositief kind (36 beschikbare thoraxfoto's, 2,8% (95% BI 0,5 – 14,2%)), en bij 18 influenzanegatieve kinderen (226 beschikbare thoraxfoto's, 8,0% (95% BI 5,1 – 12,2%)). De auteurs concludeerden dat ernstige bacteriële infecties minder vaak voorkwamen bij kinderen die ook een bewezen influenza-infectie hadden dan bij kinderen die geen influenza-infectie hadden. Concomitante urineweginfectie komt weinig frequent voor bij kinderen > 1 maand met influenza. Beperking van dit onderzoek is dat niet alle kinderen werden geïncludeerd en een influenzasneltest kregen, en dat niet alle geïncludeerde kinderen bloedkweken en urinekweken ondergingen.

Velasco-Zuniga et al. [63] beschreven in hun retrospectieve studie dat de kans op het hebben van bacteriëmie naast een urineweginfectie laag was voor niet-zieke kinderen met een laag CRP. In hun studie van 140 kinderen in de leeftijd van 30 tot 90 dagen (gemiddelde leeftijd 55 dagen) die zich met een urineweginfectie op de SEH presenteerden, hadden 10 kinderen ook bacteriëmie en 1 kind had ook een bacteriële meningitis. Een urineweginfectie werd gedefinieerd op basis van een positieve urinekweek na katheterisatie of blaaspunctie. De auteurs definieerden als risicofactoren de aanwezigheid van een van de volgende kenmerken: prematuriteit, eerdere ziekenhuisopname, comorbiditeit, antenatale urogenitale afwijkingen, eerdere antibiotische behandeling en een zieke indruk ten tijde van de presentatie. Onder een zieke indruk werd onder meer een Glasgow Coma Scale < 15, de aanwezigheid van petechiën, een vertraagde capillaire refill-tijd, een tachycardie of een verhoogd CRP verstaan. Het hebben van een risicofactor verhoogde het risico op een bacteriëmie of meningitis (RR 9,25, 95% BI 1,15 – 74,4). Slechts 1 kind met een urineweginfectie zonder risicofactoren ontwikkelde bacteriëmie. De resultaten van de studie moeten worden gezien in het licht van de retrospectieve studie-opzet, dataverzameling en de geselecteerde patiëntenpopulatie.

Morley et al. [22] onderzochten retrospectief de incidentie van ernstige bacteriële infecties onder voorheen gezonde kinderen < 60 dagen die zich met koorts (thuis gemeten of op de SEH een temperatuur van  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) presenteerden op de SEH. Bij de 207 geïncludeerde kinderen werd minimaal een van de volgende kweken afgenomen: een bloedkweek en/of een urinekweek en/of een liquorkweek. Onder de 77 kinderen < 28 dagen werd bij 2,7% (95% BI 0 – 6,4%, n=2/75) een positieve bloedkweek gevonden, bij 10,7% (95% BI 3,5 – 17,8%, n=8/75) werd een positieve urinekweek gevonden en bij 0% (95% BI 0 – 3,6%, n=0/71) werd een positieve liquorkweek gevonden. Onder de 130 kinderen  $\geq 28$  dagen tot 60 dagen hadden minder kinderen een positieve bloedkweek (1,5% (95% BI 0 – 3,6%, n=2/130)), iets minder kinderen een positieve urinekweek (8,5% (95% BI 3,7 – 13,3%, n=11/126)) en meer kinderen een positieve liquorkweek (1,7% (95% BI 0 – 5,0%, n=1/59)). Het ging hierbij om kleine absolute aantallen. Twee niet-ziek ogende kinderen hadden een urosepsis met een positieve bloedkweek en een urinekweek voor *E.coli*; 1 kind had daarbij een leukocytose, en 1 kind had een leukopenie. Eén kind met klinische alarmsymptomen en een leukocytose in het bloed had een bacteriële meningitis (*Streptococcus pneumoniae*). In deze studie ondergingen niet alle kinderen een liquorpunctie; er werd gekeken naar een geselecteerde patiëntenpopulatie en alle data werden retrospectief teruggezocht in de status.

### 3.5.2 Conclusies uitgangsvraag 7

Niveau*	
1	<p>De incidentie van bacteriëmie bij kinderen met koorts op de SEH is gedaald na introductie van de PCV7-vaccinatie. Onder gezonde, niet-ziek ogende kinderen met koorts tussen 3 maanden en 3 jaar ligt de incidentie van bacteriëmie onder de 1% en onder de 0,5% in gebieden met een hoge vaccinatiegraad. Ook de incidentie van bacteriëmie onder kinderen van 1 tot 3 maanden met koorts is laag.</p> <p>A1 systematische review van Bressan et al. [60]            B observationele studie van Morley et al. [22]            B observationele studie van Greenhow et al. [61]</p>
1	<p>De incidentie van ernstige bacteriële infecties, en met name van bacteriëmie en meningitis, bij kinderen <math>\leq 60</math> dagen met koorts die een influenza-infectie hebben, is lager dan bij kinderen met koorts zonder influenza-infectie.</p> <p>A1 HTA-studie van Hiu et al. [34]            B observationele studie van Krief et al. [62]</p>
3	<p>Het risico van bacteriëmie is klein bij gezonde, niet-ziek ogende kinderen tussen 1 en 3 maanden die de SEH bezoeken en bij wie een urineweginfectie werd vastgesteld. Kinderen met risicofactoren, namelijk de aanwezigheid van een van de volgende kenmerken: prematuriteit, eerdere ziekenhuisopname, comorbiditeit, antenatale urogenitale afwijkingen, eerdere antibiotische behandeling en een zieke indruk ten tijde van presentatie, hadden een grotere kans op bacteriëmie bij een urineweginfectie (RR 9,25, 95% CI 1,15 -74,4).</p> <p>B observationele studie van Velasco-Zuniga et al.[63]</p>

\* Zie appendix C.

### 3.5.3 Beschrijving evidence uitgangsvraag 8

*Wat is de indicatie voor het afnemen van een urinekweek bij kinderen met koorts die mogelijk een urineweginfectie hebben als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?*

Na de NICE-richtlijn zijn er twee systematische reviews en vijf cohortstudies verschenen die relevant zijn voor deze uitgangsvraag. Ze worden hieronder beschreven en zijn samengevat in de [evidence-tabel 13](#) en [tabel 14](#).

In de review van Ralston et al. [64] werd de incidentie van concomitante ernstige bacteriële infecties bij kinderen met een klinische bronchiolitis of kinderen met een RSV-infectie onderzocht. Er werden 11 studies geïncludeerd van matige tot goede kwaliteit over kinderen met een klinische bronchiolitis of bewezen RSV-infectie bij wie aanvullende diagnostiek was ingezet. Voor 9 studies gold koorts als criterium voor het includeren van kinderen. Koorts werd door de verschillende studies anders gedefinieerd, maar meestal als een thuis of op de SEH gemeten (meestal rectale) temperatuur  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ . In de twee retrospectieve studies waar koorts geen inclusiecriterium was, werd melding gemaakt dat  $> 70\%$  van de geïncludeerde kinderen

een in de status gedocumenteerde melding van koorts hadden. Studies die waren verricht op een intensievecare-afdeling werden geëxcludeerd. Zes van de 11 studies betroffen retrospectieve studies. Zes studies keken naar occulte ernstige bacteriële infecties bij kinderen met een klinische bronchiolitis (vijf studies keken naar RSV-positieve kinderen). Zeven studies keken naar kinderen < 90 dagen en de overige vier studies keken naar kinderen < 60 dagen. Vijf studies waren uitgevoerd op de SEH, één studie was uitgevoerd onder poliklinische kinderen, vier studies onder opgenomen kinderen en één studie onder zowel opgenomen als poliklinische kinderen. Ralston et al. [64] vond 5 kinderen met een klinische bronchiolitis met een bijkomende bacteriëmie (geen bacteriële meningitis) (op een totaal van 1749 kinderen). Een significant deel van de kinderen met een klinische bronchiolitis of RSV-infectie had een positieve urinekweek (3,3%, 95% BI 1,9 – 5,7%). Voor kinderen met een RSV-infectie was deze kans (5,1%, 95% BI 2,6 – 9,6%) groter dan voor kinderen met een klinische bronchiolitis (2,0%, 95% BI 1,2 – 3,2%). De auteurs plaatsten de kanttekening dat een deel van de positieve kweken mogelijk werd gevonden bij kinderen met asymptomatische bacteriurie. Als beperking van de studie is beschreven dat de studies niet allemaal routinematig aanvullende diagnostiek inzetten, maar meestal op aanvraag van de behandelende arts, waardoor er sprake kan zijn van een geselecteerde populatie. Dit geldt voornamelijk voor de studies met gehospitaliseerde kinderen. Daarnaast beschreven de auteurs niet hoe de urine werd verzameld die voor een kweek werd ingezet. Ook konden de auteurs geen uitspraak doen over concomitante bacteriële pneumonien door het ontbreken van een goede referentiestandaard.

Voor de beschrijving van de HTA-studie van Hiu et al. [34], zie: [Beschrijving evidence uitgangsvraag 4](#).

De studie van Krief et al. [62] en de studie van Morley et al. [22] zijn beschreven onder uitgangsvraag 7, zie: [Beschrijving evidence uitgangsvraag 7](#).

De studies van Hsiao et al. [65], Craig et al. [38] en Rudinsky et al. [32] zijn beschreven onder uitgangsvraag 1-3, zie: [Beschrijving evidence uitgangsvraag 3 en verder](#).

### 3.5.4 Conclusies uitgangsvraag 8

Niveau*	
1	<p>Kinderen &lt; 90 dagen met een klinische bronchiolitis, een influenza-infectie of een RSV-infectie hebben een klein, maar niet verwaarloosbaar, risico op een bijkomende urineweginfectie (3,3%; 0-4,2%).</p> <p>A1 systematische review van Ralston et al. [64]  A1 HTA studie van Hiu et al. [34]  B observationele studie van Krief et al. [62]</p>
1	<p>De incidentie van urineweginfecties onder kinderen &lt; 60 dagen met koorts is hoog (9 – 10%). Sommige studies tonen ditzelfde percentage aan voor oudere kinderen (tot 2 jaar).</p> <p>A2 observationele studie van Craig et al. [38]  A2 observationele studie van Rudinsky et al. [32]  B observationele studie van Morley et al. [22]  B observationele studie van Hsiao et al. [65]</p>

\* Zie appendix C.

### 3.5.5 Beschrijving evidence uitgangsvraag 9

*Wat is de indicatie voor het verrichten van een liquorpunctie bij kinderen met koorts die mogelijk een bacteriële dan wel virale meningitis (of encefalitis) hebben als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?*

Na de NICE-richtlijn is er één systematische review (van B-niveau kwaliteit: er werden slechts twee kleine retrospectieve studies besproken) en zijn er zeven cohortstudies verschenen die relevant zijn voor deze uitgangsvraag. Ze worden hieronder beschreven en zijn samengevat in de evidence-[tabel 13](#) en [tabel 14](#).

In de systematische review van Hom et al. [66] werd gekeken naar de incidentie van bacteriële meningitis onder voorheen gezonde kinderen in de leeftijd van 6 tot 18 maanden die zich presenteerden op de SEH met een eenvoudige koortsconvulsie en die een liquorpunctie hadden ondergaan. Zij includeerden twee kleine retrospectieve studies van in totaal 150 kinderen vanaf het jaar 2000 in verband met het hernieuwde vaccinatieschema voor *H. influenza* en *S. pneumoniae*, en de daarmee samenhangende verwachte lagere incidenties van bacteriële meningitis. Zij vonden in deze studies geen kinderen met een bacteriële infectie (95% BI 0 – 3%). Onder de kinderen die werden behandeld met antibiotica voordat de liquorpunctie werd verricht, werd bij 2,5% van de kinderen een celverhoging, gedefinieerd als een leukocytengetal  $> 5 \times 10^6/L$  in de liquor, gevonden (95% BI 0 – 14,0%). Als beperking van de studies noemden de auteurs het gebrek aan adequate follow-up om een bacteriële meningitis die zou kunnen zijn gemist tijdens de eerste presentatie, uit te sluiten. De auteurs concludeerden dat de geïncludeerde studies van beperkte kwaliteit waren met te kleine aantallen om definitieve conclusies te trekken. Zij sloten zich aan bij richtlijnen die in het artikel werden aangehaald om alleen een liquorpunctie te verrichten bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 12 maanden met een eenvoudige koortsconvulsie indien de vaccinatiestatus onvolledig was.

Kimia et al. [67] beschreven in hun studie een retrospectief cohort van 526 kinderen (6 maanden tot 5 jaar) die zich op de SEH presenteerden met een eerste atypische koortsconvulsie. Onder een atypische koortsconvulsie verstonden zij convulsies die langer dan 15 minuten duurden, herhaalde convulsies binnen een korte periode ( $< 24$  uur) en focale convulsies. Van deze kinderen ondergingen 340 kinderen een liquorpunctie. Drie van deze kinderen hadden een acute bacteriële meningitis, die in alle gevallen werd veroorzaakt door *S. pneumoniae*. Twee van deze casus deden zich voor in de periode waarin PVC7-vaccinatie nog niet beschikbaar was. Twaalf andere kinderen met celverhoging in hun liquor, gedefinieerd als  $> 7 \times 10^6/L$  leukocyten in de liquor, hadden negatieve bacteriële kweken (3 van hen waren voorbehandeld met antibiotica). Geen van de 186 kinderen met een atypische koortsconvulsie die initieel geen liquorpunctie hadden ondergaan, had later bij follow-up toch een bacteriële meningitis. Ondanks de beperkingen van het retrospectieve cohort en het ontbreken van een gouden standaard in een groot deel van de patiënten laat deze studie zien dat de kans op een bacteriële meningitis bij een atypische koortsconvulsie klein is.

Tebruegge et al. [68] beschreven in een retrospectieve studie de incidentie van concomitante bacteriële meningitis bij kinderen met een urineweginfectie. Zij includeerden kinderen  $< 16$  jaar met een bewezen urineweginfectie die tevens een liquorpunctie hadden ondergaan tijdens de diagnostische work-up op de SEH. In totaal kwamen in een periode van 9 jaar 748 casus (van 735 kinderen) in aanmerking. Onder de kinderen  $< 1$  maand hadden 2 kinderen (2/163, 1,2%, 95 BI 0,15 – 4,36%) een urineweginfectie met concomitante bewezen bacteriële meningitis (casus 1: *E. coli* in urine en liquor; casus 2: *S. aureus* in urine en liquor). Beide kin-

deren hadden koorts, en waren prikkelbaar en lethargisch. Van de 499 kinderen tussen de 1 en 12 maanden en van de 86 kinderen > 12 maanden met een urineweginfectie had geen een concomitante bacteriële meningitis. Hoewel de studie wordt beperkt door de retrospectieve dataverzameling en een geselecteerde populatie (namelijk kinderen met een urinekweek en liquorkweek), toont deze studie een zeer klein risico bij kinderen > 1 maand met een urineweginfectie van het voorkomen van een concomitante bacteriële meningitis; bij kinderen < 1 maand is dit risico klein, maar niet verwaarloosbaar. Een andere beperking van het onderzoek is dat 10% (n=72) van de kinderen antibiotica had gehad voorafgaand aan de liquorpunctie, waardoor vals-negatieven niet zijn uit te sluiten. Van deze 10% hadden 10 kinderen een celverhoging in de liquor en een negatieve bacteriële kweek: van 4 patiënten kon geen duidelijke verwekker worden gevonden.

Paquette et al. [69] onderzochten retrospectief de indicatie voor een liquorpunctie bij kinderen met koorts en een afwijkende urineanalyse. Ze includeerden voorheen gezonde kinderen van 30 tot en met 90 dagen met koorts (gedefinieerd als een rectale temperatuur van  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) zonder focus die zich op de SEH presenteerden en bij wie een bloedkweek en een urinekweek en liquorpunctie werden verricht: volgens het lokale protocol werd dit routinematig gedaan bij alle kinderen met koorts die niet aan de laagrisicocriteria van Rochester voldeden. Kinderen met een duidelijk focus voor de koorts werden geëxcludeerd. Een abnormale urine-analyse werd gedefinieerd als positief voor leukocyten en/of nitriet, of meer dan 10 leukocyten/hogeresolutieveld in het sediment. Bacteriële infecties werden gebaseerd op positieve bacteriële kweken. 57 van de 392 geïncludeerde kinderen hadden een afwijkende urineanalyse: slechts bij één van deze werd de diagnose urineweginfectie gesteld in combinatie met een bacteriële meningitis. Dit kind maakte klinisch een zieke indruk en had een verlaagd leukocytengetal. De auteurs concludeerden dat liquorpuncties wellicht niet stelselmatig hoefden te worden verricht bij kinderen tussen 1 en 3 maanden die een afwijkende urineanalyse hadden, met name wanneer zij een niet-zieke indruk maakten en voldeden aan de laagrisicocriteria van Rochester. Beperking van deze studie is de retrospectieve dataverzameling en de geselecteerde patiëntenpopulatie, waardoor onder meer niet duidelijk is hoeveel kinderen met een abnormale urineanalyse geen liquorpunctie kregen.

Uit de studie van Shah et al. [70] kwam naar voren dat steriel verhoogd leukocytengetal in de liquor weinig voorkwam onder kinderen met bewezen urineweginfecties. Zij toonden dit aan in een prospectieve cross-sectionele studie die werd uitgevoerd op 8 SEH's bij kinderen  $\leq 60$  dagen met een thuis of op de SEH gemeten rectale temperatuur van  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ . Antibioticagebruik in de 48 uur voorafgaand aan het bezoek aan de SEH was een exclusie criterium. Volgens studieprotocol werd bij alle kinderen routinematig een urinekweek (blaaskatheterisatie of suprapubische urinepunctie), een bloedkweek en een liquorkweek afgenomen. Een urineweginfectie werd gedefinieerd als een algemeen urineonderzoek positief was voor leukocyten of nitriet, of afwijkend sediment met  $> 5$  leukocyten/hogeresolutieveld en een positieve urinekweek (katheterisatie of suprapubische punctie). Celverhoging in de liquor werd met verschillende leeftijdsafhankelijke afkapwaarden voor het aantal leukocyten in de liquor gedefinieerd. 91 van de 1025 kinderen hadden een urineweginfectie en van hen ondergingen 82 kinderen een liquorpunctie. Eén kind had een urineweginfectie met een concomitante bacteriële meningitis: dit kind had  $20 \times 10^6/\text{L}$  in de liquor en voldeed daarmee niet aan de strikte criteria die in de studie waren gesteld voor celverhoging in de liquor. Zeven andere kinderen hadden een concomitante bacteriëmie. Celverhoging in de liquor kwam even vaak voor onder kinderen met urineweginfecties (18,5%) als onder kinderen zonder urineweginfecties (19,3%). Wanneer kinderen met een traumatische punctie buiten beschouwing werden gelaten (21%), had slechts een klein deel van de kinderen met een urineweginfectie celverhoging in de liquor (0%

(95% BI 0 – 5,8%) tot 8% (95% CI 2,7 – 17,8%)). Als tekortkomingen van de studie noemen de auteurs het relatief kleine aantal urineweginfecties en het niet routinematig verrichten van diagnostiek naar enterovirussen in de liquor om mogelijke verwekkers van celverhoging aan te tonen.

Mintegi et al. [71] beschreven in hun prospectieve studie 685 gezonde, niet-zieke, kinderen < 3 maanden met koorts zonder focus die zich presenteerden op de SEH. In deze studie werd onderzocht welke gevolgen het niet-routinematig verrichten van liquorpuncties bij jonge kinderen met koorts zonder focus had. Kinderen die antibiotica hadden gekregen voorafgaand aan het bezoek aan de SEH, werden geëxcludeerd. Als uitkomstmaat namen de auteurs bacteriële meningitis, gedefinieerd als een positieve liquorkweek of een positief Gram-preparaat of celverhoging in de liquor met een negatieve liquorkweek, maar met een positieve bloedkweek. Aseptische meningitis was gedefinieerd als celverhoging in de liquor, maar met een negatieve liquorkweek en bloedkweek; virale meningitis gedefinieerd op basis van een aangetoonde virale verwekker (PCR, of virale kweek voor enterovirus in de liquor). Het onderzoeksprotocol betekende een urineanalyse, bloedbeeld en bloedkweek voor niet-zieke kinderen < 3 maanden en liquorpunctie op indicatie. Voor kinderen < 15 dagen met koorts werd een liquorpunctie sterk aanbevolen; het verrichten van een LP bij kinderen tussen 15 en 28 dagen moest worden overwogen op basis van het klinische beeld en leukocytose of leukopenie. Bij 198 kinderen werd een liquorpunctie verricht: 36 kinderen (18,1%) hadden celverhoging in de liquor, 2 van deze kinderen (beiden < 15 dagen) hadden een bewezen bacteriële meningitis (verwekker: *Listeria monocytogenes*). Bij 18 kinderen werd een enterovirus aangetoond, 9 van deze patiënten zonder celverhoging in de liquor. Van de 487 kinderen zonder liquorpunctie, kregen 418 kinderen initieel geen antibiotica en werden niet opgenomen in het ziekenhuis: 4 kinderen werden later alsnog teruggezien met een diagnose van een aseptische meningitis. Er werden geen kinderen met een bacteriële meningitis gemist. Het verrichten van een liquorpunctie was afhankelijk van de leeftijd en varieerde van 100% voor kinderen < 15 dagen tot 14% bij kinderen tussen de 60 en 90 dagen. De auteurs concludeerden dat het wellicht niet nodig was om routinematig liquorpuncties te verrichten bij niet zieke, voorheen gezonde kinderen met koorts  $\geq 1$  maand.

Meehan et al. [72] voerden een retrospectief onderzoek uit naar het voorkomen van celverhoging in de liquor en naar de voorspellers van celverhoging in de liquor. Ze includeerden 2003 voorheen gezonde kinderen < 90 dagen (gemiddelde leeftijd: 1,6 maanden) met koorts, gedefinieerd als een rectale temperatuur  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  tijdens triage. Kinderen bij wie geen liquorpunctie was verricht of kinderen met een traumatische punctie ( $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$  rode bloedcellen) werden geëxcludeerd. Ook kinderen die antibiotica kregen voorafgaand aan het bezoek aan de SEH werden geëxcludeerd. De auteurs definieerden celverhoging in de liquor als  $\geq 25 \times 10^6/\text{L}$  leukocyten voor kinderen tussen 0 en 28 dagen en  $\geq 10 \times 10^6/\text{L}$  leukocyten voor kinderen tussen 29 en 90 dagen, met een correctiefactor 1:500 voor de aanwezigheid van rode bloedcellen in de liquor. Aseptische meningitis werd gediagnosticeerd wanneer er sprake was van een celverhoging en negatieve liquorkweek; bij een positieve liquorkweek sprak men van een bacteriële meningitis. Bij 2197/2820 kinderen (78%) werd een liquorpunctie verricht en deze was bij 182 kinderen traumatisch. 176/2003 (8,8%, 95% BI 7,6 – 10,1%) kinderen hadden celverhoging in de liquor. De kans op celverhoging nam toe gedurende de zomermaanden van 5,0% tot 17,4%. Een model (beslisboom) met seizoen, lichaamstemperatuur en leukocyten in bloed had een sensitiviteit van 89% (95% BI 83 – 92%) en NPV van 97% (95% BI 96 – 98%) en classificeerde 156 van de 176 kinderen met celverhoging als ‘hoog risico voor celverhoging’. Zeven kinderen (0,35%, 95% BI 0,17 – 0,72%) hadden een bacteriële meningitis, van wie er twee geen celverhoging in de liquor hadden. Eén kind met een bacteriële meningitis

zou volgens het model niet als ‘hoog risico voor celverhoging’ zijn geclassificeerd: dit kind presenteerde zich lethargisch, met grauwe huidskleur, verminderde circulatie en een bombende fontanel, en maakte een zieke indruk. Onder de kinderen met celverhoging in de liquor had 6,8% een concomitante urineweginfectie. De auteurs concludeerden dat bacteriële meningitis weinig voorkwam, maar dat celverhoging werd gevonden bij 1 op 11 kinderen < 90 dagen die een liquorpunctie ondergingen, en zelfs bij 1 op de 6 in de zomerperiode. Als tekortkoming van deze studie noemden de auteurs dat niet alle kinderen een liquorpunctie ondergingen (78%) en dat een deel van de kinderen een traumatische punctie had.

De studie van Seltz et al.[73] is beschreven onder uitgangsvraag 12b, zie: [Beschrijving evidence uitgangsvraag 12b](#)

### 3.5.6 Conclusies uitgangsvraag 9

Niveau*	
2	<p>De incidentie van bacteriële meningitis onder kinderen met een eenvoudige koortsconvulsie is zeer klein (0%, 95% BI 0 – 3%).</p> <p>B systematische review van Hom et al.[66]</p> <p>De incidentie van bacteriële meningitis onder kinderen met een atypische convulsie bij koorts is zeer klein.</p> <p>B observationele studie van Kimia et al. [67] B observationele studie van Seltz et al. [73]</p>
2	<p>De kans op celverhoging in de liquor of een bacteriële meningitis is erg klein bij jonge kinderen &gt; 1 maand met koorts zonder focus die een afwijkende urineanalyse of een bewezen urineweginfectie, hebben, vooral wanneer zij een niet-zieke indruk maken. Bij kinderen &lt; 1 maand was deze kans klein, maar niet verwaarloosbaar.</p> <p>B observationele studie van Paquette et al. [69] B observationele studie van Shah et al. [70] B observationele studie van Tebruegge et al. [68]</p>
3	<p>Een beleid om bij jonge kinderen met koorts &lt; 3 maanden liquorpuncties op indicatie van de arts te verrichten, leidt niet tot het missen van kinderen met een bacteriële meningitis.</p> <p>B observationele studie van Mintegi et al.[71]</p>
3	<p>De kans op een bacteriële meningitis bij kinderen &lt; 90 dagen met koorts en met celverhoging in de liquor was klein. De hoogste incidentie werd gezien bij kinderen &lt; 2-3 weken.</p> <p>Temperatuur, leukocytengetal in het bloed en een bezoek aan de SEH gedurende de zomermaanden zijn mogelijk voorspellend voor celverhoging in de liquor.</p> <p>B observationele studie van Meehan et al.[72]</p>

\* Zie appendix C



### 3.5.7 Beschrijving evidence uitgangsvraag 10

*Wat is de indicatie voor het maken van een thoraxfoto bij kinderen met koorts die mogelijk een bacteriële lagereluchtweginfectie hebben als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?*

Na de NICE-richtlijn zijn geen systematische reviews, maar alleen vier cohortstudies verschenen die relevant zijn voor deze uitgangsvraag. Ze worden hieronder beschreven en zijn samengevat in de evidence-[tabel 13](#) en tabel 14.

Shah et al. [74] onderzochten prospectief observationeel de incidentie van occulte pneumonieën bij kinderen. Zij includeerden 1866 gezonde kinderen < 21 jaar (gemiddelde leeftijd: 5,2 jaar) die op de SEH een thoraxfoto kregen in verband met verdenking van een pneumonie. Kinderen die een thoraxfoto kregen in verband met een andere indicatie, werden geëxcludeerd. Een pneumonie werd gedefinieerd als infiltraten of consolidaties op de thoraxfoto en er was sprake van een ‘occulte’ pneumonie, als deze afwijkingen op de thoraxfoto werden gevonden bij kinderen zonder tekenen van een ondersteluchtweginfectie (gedefinieerd als tekenen van dyspneu of andere pulmonale afwijkingen bij het lichamenlijk onderzoek). Aan de artsen op de SEH werd gevraagd geblindeerd voor de uitkomst een vragenlijst in te vullen voor alle kinderen voor wie zij een thoraxfoto aanvroegen. De compliance was 46%: de auteurs vermeldden dat zij geen significante verschillen vonden tussen de kinderen die wel en niet werden geïnccludeerd, wat werd onderstreept door vergelijkbare incidenties van radiologisch bevestigde pneumonieën: 6,4% (95% BI 5,4% - 7,6%) van de geïnccludeerde kinderen had een bacteriële pneumonie, vs. 5,2% (95% BI 2,9% - 9,0%) van de niet-geïnccludeerde kinderen. 308 van de 1866 geïnccludeerde kinderen hadden ten tijde van de presentatie geen tekenen van een ondersteluchtweginfectie, van wie bij 21 (6,8%) kinderen een pneumonie op de thoraxfoto werd gezien. Van deze 308 kinderen had 72% koorts ten tijde van de presentatie. Bij kinderen met tekenen van een ondersteluchtweginfectie was de incidentie van een pneumonie 6,3% (92/1467 kinderen). Redenen van de artsen om voor kinderen zonder tekenen van een ondersteluchtweginfectie een thoraxfoto aan te vragen waren onder meer: langdurig aanhouden van hoesten (38%), hoogte van de koorts (31%), ernst van het hoesten (15%), verhoogd leukocytengetal (11%), eerder doorgemaakte pneumonie (8%), pijn op de borst (6%) en op aanvraag van de huisarts (4%). In een model bleken kinderen zonder tekenen van een ondersteluchtweginfectie met kortdurende (< 1 dag) koorts en de afwezigheid van hoesten een klein risico van een pneumonie te hebben (0/36 kinderen, LR- 0,40 (95% BI 0,19 – 0,84)). De auteurs concludeerden dat een aanzienlijk deel van de kinderen (1 op 15) zonder tekenen van een ondersteluchtweginfectie een pneumonie hadden op de thoraxfoto. Hoewel er geen duidelijke predictoren voor een ‘occulte’ pneumonie werden gevonden, was de afwezigheid van hoesten in combinatie met kortdurende koorts gerelateerd aan een laag risico op ‘occulte’ pneumonie bij kinderen zonder tekenen van een ondersteluchtweginfectie. Als beperking noemden de auteurs de geselecteerde groep kinderen die een thoraxfoto ondergingen, waardoor het risico op een bacteriële pneumonie waarschijnlijk werd overschat. Ook kan de definitie van ‘tekenen van een ondersteluchtweginfectie’ en hun klinische relevantie worden betwist.

Murphy et al. [75] beschreven in hun retrospectieve studie de incidentie van pneumonieën bij kinderen met koorts zonder focus en zonder tekenen van een lagereluchtweginfectie. Zij bekeken data van 2128 gezonde kinderen ≤ 10 jaar oud met koorts, gedefinieerd als een temperatuur van ≥ 38,0°C tijdens triage of thuis gemeten in de voorgaande 24 uur, die een thoraxfoto hadden ondergaan tijdens een bezoek aan de SEH. De diagnose pneumonie werd gebaseerd op de beoordeling van de thoraxfoto door een radioloog. 1084 kinderen, met een ge-



middelde leeftijd van 1,7 jaar (interkwartielwaarden 0,8 tot 3,5 jaar), hadden geen tekenen van een lagereluchtweginfectie (i.e. dyspneu, tachypneu, afwijkingen bij auscultatie of zuurstof saturatie  $\leq 95\%$ ), van wie 57 kinderen (5,3%, 95% BI 4,0 – 6,8%) een pneumonie, zoals aangetoond op de thoraxfoto, hadden. Van de kinderen met tekenen van een lagereluchtweginfectie had 12,6% (n=132/1044, 95% BI 10,7 – 14,8%) een pneumonie. Lang aanhoudende koorts ( $\geq 5$  dagen, LR+ 2,24, 95% 1,35 – 3,71), langdurige klachten van hoesten ( $\geq 10$  dagen, LR+ 2,25, 95% 1,21 – 4,20) en een verhoogd leukocytengetal in het bloed (leukocytengetal  $> 20 \times 10^9/L$  LR+ 2,17, 95% BI 1,58 – 2,96) waren geassocieerd met een verhoogd risico van een pneumonie bij kinderen met koorts zonder tekenen van een lagere-luchtweginfectie. Afwezigheid van hoesten was een sterke negatieve predictor voor pneumonie (LR- 0,19, 95% BI 0,05 – 0,75). De auteurs toonden aan dat van de kinderen met koorts zonder focus en zonder tekenen van een luchtweginfectie een aanzienlijk deel toch een pneumonie had. De studie wordt echter beperkt door de retrospectieve dataverzameling, de geselecteerde patiëntenpopulatie, en niet-geblindeerde interpretatie van de thoraxfoto. Ook bij deze studie kan men zich afvragen of de definitie van ‘tekenen van lagereluchtweginfectie’ dekkend is en of de gevonden afwijkingen klinisch relevant zijn.

In de retrospectieve studie van Rutman et al. [76] werd gekeken naar de incidentie van radiologisch bewezen pneumonieën voor en na de invoering van de PCV7-vaccinatie. Over een periode van negen jaar bestudeerden zij de data van voorheen gezonde kinderen  $< 5$  jaar die zich op de SEH presenteerden met een temperatuur van  $\geq 39,0^\circ C$  (gemeten tijdens triage of vermeld in de status), met een leukocytengetalbepaling in het bloed en een thoraxfoto. Het aanvragen van verdere aanvullende diagnostiek was op indicatie. Kinderen met een andere bewezen bacteriële infectie (abces, appendicitis, cellulitis, meningitis, osteomyelitis, urineweginfectie) werden geëxcludeerd. Een radioloog beoordeelde de foto's en maakte onderscheid tussen bewezen radiologische pneumonie, equivocale pneumonieën en niet-afwijkende thoraxfoto's. 'Occulte' pneumonie werd gedefinieerd als een radiologisch bewezen pneumonie in de afwezigheid van klinische symptomen als hoesten of tekenen van een lagereluchtweginfectie. Een radiologisch bewezen pneumonie werd voor de invoering van de PCV7-vaccinatie bij 21% van de kinderen gevonden (190/889, 95% BI 19 – 24%), en na de invoering bij 18% (61/335, 95% BI, 14 – 23%,  $p=0,27$ ). De incidentie van een radiologisch bewezen pneumonie bij kinderen zonder tekenen van een lagereluchtweginfectie verschilde niet significant tussen de twee groepen. Voor de kinderen  $< 2$  jaar was er wel een significante daling van het aantal; radiologisch bewezen pneumonieën: 17% (95% BI 14 – 20%) vs. 10% (95% BI 7 – 15%) ( $p=0,01$ ). De auteurs concludeerden dat de incidentie van radiologisch bewezen pneumonieën onder kinderen met koorts zonder focus en zonder tekenen van een lagere luchtweginfectie was afgenomen na de invoering van de PCV7-vaccinatie van 15% naar 9%. Opvallend in deze studie was dat het percentage kinderen in de post-PCV7-periode bij wie een leukocytengetal werd bepaald, afnam van 70% naar 30%. Het aantal thoraxfoto's nam in deze periode echter niet af en ook het percentage kinderen met leukocytose bleef gelijk (12% pre- vs. 13% post-PCV7-vaccinatie). Verder kenmerkte deze studie zich door het retrospectieve karakter en de niet-gestandaardiseerde dataverzameling, waardoor het lastig is om de resultaten te extrapoleren naar de algemene populatie op een SEH.

Mintegi et al. [77] keken in hun prospectief uitgevoerde studie op vier SEH's naar de incidentie van pneumonieën bij kinderen met hoge koorts zonder focus. Ze includeerden 188 gezonde, niet-ziek ogende kinderen  $< 36$  maanden bij wie thuis of tijdens triage hoge koorts ( $> 39,0^\circ C$ ) werd gemeten en bij wie geen ander duidelijk focus voor de koorts, in het bijzonder geen tekenen van een lagereluchtweginfectie, werd gevonden en bij wie het leukocytengetal  $> 20 \times 10^9/L$  was. Een pneumonie werd gedefinieerd als een consolidatie of een infiltraat op de

thoraxfoto die werd geïnterpreteerd door een kinderarts en/of een radioloog. Uiteindelijk werden 37 (20%) thoraxfoto's door de radioloog geïnterpreteerd. Een pneumonie werd vastgesteld bij 25 kinderen met koorts zonder focus en zonder tekenen van een ondersteluchtweginfectie (13,3%, 95% BI 9,2 – 18,9%). Het voorkomen van pneumonie bij deze kinderen hing samen met leeftijd (OR voor kinderen > 12 maanden, 2,62, 95% BI 1,04 – 6,60), absoluut neutrofielengetal (OR voor ANC >  $20 \times 10^9/L$  3,52, 95% BI 1,37 – 9,06) en CRP (OR voor CRP > 100 mg/l 3,18, 95% BI 1,19 – 8,51). Zeven kinderen (3,7%, alle veroorzaakt door een pneumokok) hadden een bacteriëmie, waarvan één ook een pneumonie had op de thoraxfoto. Als beperkingen gaven de auteurs aan dat niet alle thoraxfoto's geblindeerd werden beoordeeld en dat er door de inclusiecriteria een geselecteerde populatie was beschreven (namelijk niet-zieke kinderen met hoge koorts bij wie een bloedbeeld en bloedkweek waren afgenomen als aanvullende diagnostiek). Bovendien was ten tijde van de studie nog niet op alle onderzoekslocaties een hoge PCV7-vaccinatiegraad. De auteurs concludeerden dat de incidentie van pneumonie bij kinderen met koorts zonder focus en een leukocytose >  $20 \times 10^9/L$  in deze studie iets lager lag dan in eerdere literatuur, maar nog steeds aanzienlijk was.

### 3.5.8 Conclusies uitgangsvraag 10

Niveau*	
2	<p>Bij kinderen met koorts zonder focus wordt relatief vaak een pneumonie aangetoond op een thoraxfoto (5 – 9%), ook na invoering van de PCV7-vaccinatie en ook als er geen symptomen van een lagereluchtweginfectie waren.</p> <p>B observationele studie van Shah et al. [74]            B observationele studie van Mintegi et al. [77]            B observationele studie van Rutman et al. [76]            B observationele studie van Murphy et al. [75]</p>
2	<p>Een pneumonie wordt relatief vaak aangetoond op een thoraxfoto, door het routinematig maken van een thoraxfoto bij kinderen met koorts zonder focus, een lichaamstemperatuur &gt; 39,0°C en een leukocytengetal van &gt; <math>20 \times 10^9/L</math></p> <p>B observationele studie van Rutman et al. [76]            B observationele studie van Mintegi et al. [77]</p>

\* Zie appendix C.

### 3.5.9 Overige overwegingen uitgangsvragen 7-10

Bij kinderen met een ernstige bacteriële infectie zijn pneumonie en urineweginfectie de belangrijkste diagnoses (beide 3,4%) [38]. Sepsis en meningitis komen weinig frequent voor, maar kennen de grootste complicaties bij te late diagnose en behandeling. Ook in recente literatuur zijn deze ernstigere diagnoses ondervertegenwoordigd en dienen conclusies over het achterwege laten van o.a. bloedkweek en/of liquoronderzoek voorzichtig te worden geïnterpreteerd.

Ook bij kinderen met een bronchiolitis en koorts wordt in 3% van de gevallen een urineweginfectie vastgesteld. Derhalve is het beleid bij een kind met bronchiolitis voor aanvullende diagnostiek vergelijkbaar als dat bij het kind met koorts in het algemeen en dient ook bij hen actief gezocht te worden naar alarmsymptomen. Hoewel specifieke bewijsvoering hiervoor ontbreekt, is de werkgroep van mening dat dit advies ook geldt voor kinderen met een andere virale (luchtweg)verwekker.

De indicatie voor aanvullende diagnostiek wordt bepaald door de afweging van de kans op een bacteriële infectie versus de kans op complicaties bij te laat gestelde diagnose. Dit wordt mede beïnvloed door o.a. vaccinatiegraad en leeftijd van het kind.

De besproken studies laten zien dat de incidentie van bacteriëmie onder niet-ziek ogende kinderen met koorts laag is en is gedaald na de introductie van de PCV7-vaccinatie. Er is wederom weinig literatuur over het diagnostische beleid bij kinderen > 3 jaar.

De gevonden literatuur bespreekt niet de diagnostische accuratesse van bloedkweek, urinekweek en/of liquorkweek, en behandelt ook niet de nadelen van de verrichting (invasiviteit van de handeling) om materiaal voor een kweek te verkrijgen.

Er is onvoldoende evidence voor de diagnostische waarde van alternatieve diagnostische mogelijkheden voor verwekkers van bacteriële infecties in bloed, urine of liquor, zoals PCR of Antigeen-detectie gericht op *S. pneumoniae* om deze standaard op te nemen in de diagnostische aanpak.

In de gepresenteerde studies wordt gebruikt gemaakt van een verhoogd leukocytengetal als indicator voor het verrichten van een thoraxfoto om een pneumonie op te sporen. Dit borduurt verder op criteria die in eerdere literatuur zijn opgesteld. Er is geen literatuur die het leukocytengetal heeft vervangen door of heeft vergeleken met een afkapwaarde voor CRP.

Literatuur die specifiek gaat over de wijze en aard van diagnostiek voor urineweginfecties is voor deze richtlijn niet meegenomen. Graag verwijzen wij naar de NVK-richtlijn voor urineweginfecties bij kinderen:

<http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Urineweginfectiesbijkinderen.aspx> . Als gevolg daarvan bespreken we in deze richtlijn ook niet de consequenties van asymptomatische bacteriurie.

Voor het vaststellen van een pneumonie gelden een aantal specifieke overwegingen:

- Bevindingen op de thoraxfoto bij virale en bacteriële luchtweginfecties overlappen. Alleen een lobair infiltraat heeft enige onderscheidende waarde. Daarnaast is er een grote interobservervariabiliteit in de interpretatie van de thoraxfoto. Bovendien is er geen gouden standaard voor pneumonie. Dit beïnvloedt de interpretatie van studies van aanvullende voorspellers van pneumonie bij kinderen met koorts [78-80]. Het is namelijk de vraag of de afwijkingen gevonden op de thoraxfoto altijd klinische relevantie hebben, d.w.z. antibiotische behandeling behoeven.
- Als de thoraxfoto niet conclusief is voor de origine van verwekkers (viraal vs. bacterieel), is de diagnose occulte pneumonie (i.e. afwijkende thoraxfoto bij kinderen met koorts zonder respiratoire symptomen), zoals besproken in een aantal studies, volgens de werkgroep niet relevant. Derhalve gaan we niet in op de beschreven associatie tussen een verhoogd leukocytengetal en een occulte pneumonie. Er is geen literatuur die het leukocytengetal heeft vervangen door of heeft vergeleken met een afkapwaarde voor CRP.

### 3.5.10 Aanbevelingen uitgangsvragen 7-10

Deze aanbevelingen voor aanvullende diagnostiek gelden voor het kind verdacht van een ernstige infectie (ernstige bacteriële infectie of virale encefalitis), d.w.z. voor het kind met koorts zonder focus, of voor het kind met koorts met een focus, bij wie de aanwezige

alarmsymptomen niet passen bij het betreffende focus.

### **Kinderen $\leq$ 1 maand met koorts ( $T > 38,0^{\circ}\text{C}$ ) of hypothermie ( $T < 36,0^{\circ}\text{C}$ )**

- Bloedkweek
- Urinekweek (via catheter of via blaaspunctie)

Liquoronderzoek (celgetal, chemie, bacteriële kweek en PCR op HSV, entero- en parechovirus) moet laagdrempelig worden overwogen bij ontbreken van een focus voor de koorts en is in ieder geval geïndiceerd bij:

- Leeftijd  $\leq$  13 dagen
- Rode' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) of afwijkende Rochestercriteria (Tabel 2)
- Leukopenie (leukocytengetal  $< 5 \times 10^9/\text{L}$ ) of leukocytose (leukocytengetal  $> 15 \times 10^9/\text{L}$ )
- CRP  $> 80 \text{ mg/L}$  of PCT  $> 2.0 \text{ ng/L}$

Overweeg de volgende onderzoeken:

- PCR entero- en parechovirus (faeces, keelwat, serum)
- PCR Influenza (keelwat, liquor) in endemisch seizoen
- Bacteriële faeceskweek indien er sprake is van bloederige diarree

### **Kinderen 1-3 maanden**

Indien één of meer kenmerken die wijzen op een hoog risico op een ernstige aandoening (één of meer 'rode' alarmsymptomen' ([#Tabel 1](#)) of afwijkende Rochestercriteria (leeftijd  $< 2$  mnd [Tabel 2](#)):

- Urinekweek (via catheter of via blaaspunctie) indien afwijkingen bij algemeen urineonderzoek of vóór start antibiotica
- Bloedkweek vóór start antibiotica

Overweeg bovenstaande diagnostiek indien

- Twee of meer 'oranje' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) en/of afwijkende Rochestercriteria (leeftijd  $< 2$  mnd [Tabel 2](#))
- Eén oranje alarmsymptoom ([#Tabel 1](#)) EN een CRP  $> 20 \text{ mg/L}$  / PCT  $> 0,5 \text{ ng/L}$

Liquoronderzoek (chemie, celgetal, bacteriële kweek en PCR op HSV, entero- en parechovirus) moet laagdrempelig worden overwogen bij ontbreken van een focus voor de koorts, vooral bij:

- Eén of meer 'rode' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#))
- Focusspecifieke symptomen voor meningitis/encefalitis ([#Tabel 3](#)).
- Leukopenie (leukocytengetal  $< 5 \times 10^9/\text{L}$ ) of leukocytose (leukocytengetal  $> 15 \times 10^9/\text{L}$ )
- CRP  $> 80 \text{ mg/L}$  / PCT  $> 2,0 \text{ ng/L}$

Overweeg de volgende onderzoeken:

- Bacteriële faeceskweek indien er sprake is van bloederige diarree
- PCR op enterovirus/parechovirus (met name indien een sepsis/meningitis-achtig beeld ([#Tabel 3](#)) of ten tijde van enterovirus seizoen)
- PCR Influenza (keelwat(in endemisch seizoen)

**Kinderen met koorts > 3 maanden**

Indien één of meer kenmerken die wijzen op een hoog risico op een ernstige aandoening (één of meer 'rode' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#))):

- Urinekweek (via gewassen midstream, via catheter of via blaaspunctie) indien afwijkingen bij algemeen urineonderzoek of vóór start antibiotica
- Bloedkweek vóór start antibiotica

Overweeg bovenstaande diagnostiek indien

- Twee of meer 'oranje' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#))
- Eén oranje alarmsymptoom ([#Tabel 1](#)) EN een CRP > 20 mg/L / PCT > 0,5 ng/L

Liquoronderzoek (chemie, celgetal, bacteriële kweek en HSV) dient te worden overwogen bij:

- Eén of meer 'rode' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)).
- Focusspecifieke symptomen voor meningitis/encefalitis ([#Tabel 3](#))
- CRP > 80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L

**Algemeen**

Er is geen indicatie voor routinematig maken van thoraxfoto's bij kinderen met koorts zonder focus en zonder alarmsymptomen voor ernstige infecties. Wel kan het worden overwogen als aanvullend focus onderzoek bij:

- Eén of meer 'rode' alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) OF een CRP-waarde van >80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L
- Twee of meer 'oranje' alarmsymptomen EN een CRP-waarde van > 20 mg/L / PCT > 0,5 ng/L

Vanwege de kans op bijkomende infecties behoren ook kinderen met koorts met een klinische verdenking van een virale luchtweginfectie (al dan niet met diagnostiek bevestigd) een volledige klinische beoordeling van eventuele alarmsymptomen te ondergaan en dient men overeenkomstig te handelen ([#Tabel 1](#)).

Overwegingen bij liquorpuncties:

- Contraïndicatie zijn o.a. verhoogde bloedingsneiging, neurologische symptomen van verhoogde druk, gestoord bewustzijn en pustuleuze huidafwijking ter plaatse van de punctie (zie ook richtlijn Bacteriële meningitis, NVN).
- Een liquorpunctie dient zo spoedig mogelijk te worden uitgevoerd, en bij voorkeur voordat antibiotische therapie wordt gestart.
- Bij jonge kinderen kunnen infecties met enterovirus, HSV en parechovirus ook via PCR in het bloed worden aangetoond, eventueel als vervanging van liquoronderzoek.

**3.6 Uitgangsvraag 11: Virale luchtwegdiagnostiek bij het kind met koorts**

*Wat is de indicatie voor het verrichten van virale luchtwegdiagnostiek bij kinderen met koorts verdacht van een lagereluchtweginfectie als onderdeel van de diagnostische aanpak tijdens het bezoek aan de SEH?*

### 3.6.1 Beschrijving evidence uitgangsvraag 11

Na de NICE-richtlijn zijn er twee systematische reviews en drie cohortstudies verschenen die relevant zijn voor deze uitgangsvraag. Ze worden hieronder beschreven en zijn samengevat in de evidence-[tabel 15](#) en [tabel 16](#).

Doan et al. [81] beschreven in hun Cochrane-review, die voor het eerst in 2009 werd gepubliceerd en werd gereviseerd in 2012, het effect van virale sneldiagnostiek bij jonge kinderen met koorts en luchtwegklachten op de SEH. Ze selecteerden vier gerandomiseerde en gecontroleerde trials met als uitkomsten de vermindering van antibioticavoorschrift, aanvullende diagnostiek, herbezoeken aan de SEH en duur van opname of van bezoek aan de SEH. De studies waren alle van goede kwaliteit en hanteerden vergelijkbare in- en exclusiecriteria. Er werden 759 kinderen in de interventiegroep en 829 kinderen in de controlegroep geïncludeerd. Het ging hier met name om kinderen < 1 jaar en slechts één studie includeerde oudere kinderen tot 5 jaar. De auteurs concludeerden dat het toepassen van virale sneldiagnostiek niet leidde tot een significante vermindering van antibioticavoorschrift, duur van het bezoek aan de SEH of aanvullende diagnostiek. Er werd wel een vermindering van het aantal gemaakte thoraxfoto's gezien (RR 0,77, 95% BI 0,65 – 0,91). Een beperking van het onderzoek is dat er relatief weinig studies zijn meegenomen, waardoor enkele mogelijk interessante trends, zoals een vermindering van het antibioticagebruik en aanvullende diagnostiek, statistisch niet kunnen worden onderbouwd door onvoldoende power. Een grote aanvullende trial wordt dan ook aanbevolen.

De HTA-studie van Hiu et al.[34] is besproken bij uitgangsvraag 4, zie: [Beschrijving evidence uitgangsvraag 4](#).

De studie van Iyer et al. [82] werd deels in de review van Doan et al. [81] beschreven, maar niet t.a.v. alle uitkomstmaten. In deze studie werden 700 kinderen met koorts (i.e. temperatuur  $\geq 38,0$  °C voor kinderen van 2 tot 3 maanden;  $\geq 39,0$  °C voor kinderen van 3 tot 24 maanden) in de leeftijd van 2 tot 24 maanden die zich gedurende een endemisch influenza-seizoen op een SEH in de Verenigde Staten presenteerden, gerandomiseerd. 345 Kinderen ondergingen een virale influenzasneltest en 355 kinderen ondergingen een standaardlaboratoriuminfluenzatest. Aanvullend op de uitkomstmaten die in de review werden beschreven, meldden de auteurs dat 1/174 bloedkweken en 11/131 urinekweken positief waren, maar dat er onder de influenzapositieve kinderen (n=205/700) geen positieve bloedkweken (0/38) of urinekweken werden gevonden (0/28). Drie van 105 kinderen met een positieve sneltest hadden een radiologisch bevestigde pneumonie en werden behandeld met antibiotica; dit gold ook voor 2 van de 100 kinderen met een positieve standaardlaboratoriuminfluenzatest. In deze studie bleek het routinematig verrichten van diagnostische testen naar influenzavirussen gedurende een endemisch influenzaseizoen weinig invloed op de gemiddelde verblijfsduur op de SEH of op het aanvragen van aanvullende diagnostiek te hebben. Sneldiagnostiek leek echter wel te leiden tot een afname van urineonderzoek (algemeen urineonderzoek en -kweek) ten opzichte van het gebruik van standaardlaboratoriumdiagnostiek. Bij extrapolatie van de resultaten van deze studie naar de eigen praktijk dient men de sensitiviteit van de PCR in deze studie versus die van de PCR zoals gebruikt in de eigen praktijk te overwegen.

Benito-Fernandez et al. [83] onderzochten prospectief de impact van het implementeren van een virale sneltest voor influenza A- en B-virussen op de SEH. Ze includeerden 206 opeenvolgende kinderen met koorts zonder focus op een SEH in Spanje in de leeftijd van 0 tot 36 maanden, van wie 95 (46%) kinderen < 3 maanden. Koorts werd gedefinieerd als een rectale temperatuur  $> 38,0$ °C bij kinderen < 3 maanden en als een temperatuur van  $\geq 39,0$ °C bij kin-

deren  $\geq 3$  maanden. Volgens het studieprotocol ondergingen alle kinderen een influenzasneltest op de SEH: bij een positieve test besliste de arts over vervolg aanvullende diagnostiek en behandeling (empirische antibiotica), bij een negatieve test werd een standaard diagnostisch en therapeutisch protocol gestart, bestaande uit onder meer urineonderzoek en een bloedkweek, en het starten van antibiotica. Alle influenzapositieve kinderen die niet werden opgenomen, werden telefonisch gevolgd over het ziektebeloop. De studie werd uitgevoerd in endemische influenzaseizoenen. Het protocol reduceerde bij influenzapositieve kinderen aanvullende diagnostiek, opname, antibioticavoorschrift en verblijfsduur op de SEH. Bij de influenzanegatieve kinderen 14 ernstige bacteriële infecties door middel van positieve kweken (11/122 urinekweken, 1/26 liquor kweken, 2/122 bloedkweken) aangetoond en 7 kinderen werden in verband met een pneumonie opgenomen. Bij de influenzapositieve kinderen werden geen positieve kweken gevonden (0/68 urinekweken, 0/28 bloedkweken, 0/2 liquorkweken). Het aantal kinderen met een herhaalbezoek aan de SEH en het aantal ernstige infecties (pneumonie, n=8) was gelijk verdeeld. Het klinisch beloop van deze kinderen was ongecompliceerd. De auteurs concludeerden dat het introduceren van een influenzasneltest in endemische influenzaseizoenen kon leiden tot minder diagnostiek, minder antibioticavoorschrift, kortere verblijfsduur op de SEH en minder (onnodige) ziekenhuisopnames. Beperking van het onderzoek is onder meer dat influenzanegatieve kinderen niet telefonisch werden gevolgd, dat influenzapositieve kinderen niet allemaal urineanalyse ondergingen en dat er geen rekening werd gehouden met mogelijke fout-negatieve uitslagen (er werd bijvoorbeeld geen extra referentietest ingezet).

In de prospectieve studie van Mintegi et al. [84] werden 381 kinderen met koorts, gedefinieerd als een temperatuur  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ , zonder duidelijk focus  $< 3$  maanden beschreven, die gedurende vijf influenzaseizoenen de SEH's van twee Spaanse ziekenhuizen bezochten. Kinderen die antibiotica voorafgaand aan het bezoek hadden gehad, werden geëxcludeerd. In deze studie werd het effect van sneldiagnostiek naar influenzavirussen op aanvullende diagnostiek en de prevalentie van ernstige bacteriële infecties bestudeerd. Het verrichten van influenzasnel-diagnostiek leidde in dit onderzoek tot een afname van urinekweken, liquorkweken, thoraxfoto's en van het aantal ziekenhuisopnames. Onder de influenzapositieve kinderen werden aanzienlijk minder ernstige bacteriële infecties gezien (3% (n=3/113, alle urineweginfecties) vs. 18% (n=47/268)) en onder de influenzapositieve kinderen werden geen positieve bloedkweken of liquorkweken gevonden. Beperking van dit onderzoek is dat de definitie van ernstige bacteriële infectie niet was gegeven in de methodensectie. Ook werd niet bij alle influenzapositieve kinderen urineonderzoek verricht: de auteurs raadden op basis van resultaten echter aan dat ook bij influenzapositieve kinderen een urineonderzoek moest worden uitgevoerd. De auteurs constateerden ook dat het routinematig afnemen van bloedkweken en liquorkweken bij kinderen met een positieve sneltest wellicht achterwege kan worden gelaten.

### 3.6.2 Conclusies uitgangsvraag 11

Niveau*	
1	<p>Er is op dit moment nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat virale sneldiagnostiek naar luchtwegpathogenen bij kinderen met koorts leidt tot een vermindering van antibioticavoorschrift, verblijfsduur op de SEH en verrichten van aanvullende diagnostiek. Het verrichten van virale sneldiagnostiek naar luchtwegpathogenen bij kinderen met koorts leidt wel tot een afname van het aantal gemaakte thoraxfoto's.</p> <p>A1 systematische review van Doan et al. [81]</p>



1	<p>De incidentie van urineweginfecties en bacteriëmieën bij een positieve influenzasneltest is (zeer) laag (range 0 – 3%), en bloedkweken en urinekweken hoeven niet routinematig te worden verricht bij niet-ziek ogende kinderen met een positieve influenzatest.</p> <p>A1 de HTA-studie van Hiu et al. [34]  A2 observationele studie van Iyer et al. [82]  A2 observationele studie van Mintegi et al. [84]  A2 observationele studie van Benito-Fernandez [83]  B observationele studie Krief et al. [62]</p>
1	<p>Bij kinderen met een positieve influenzatest is de incidentie van concomitante ernstige bacteriële infecties lager, maar sluit een positieve influenzatest de aanwezigheid van een bacteriële infectie niet uit.</p> <p>A1 de HTA-studie van Hiu et al.[34]  A2 observationele studie van Iyer et al. [82]  A2 observationele studie van Mintegi et al. [84]  A2 observationele studie van Benito-Fernandez [83]  B observationele studie Krief et al. [62]</p>

\* Zie appendix C

### 3.6.3 Overige overwegingen

De studies deden vooral een uitspraak over de diagnostische waarde van luchtwegdiagnostiek voor het kind met koorts op de spoedeisende hulp. De rol van virale luchtwegdiagnostiek bij o.a. infectiepreventie is niet belicht.

### 3.6.4 Aanbevelingen uitgangsvraag 11

Routinematig verrichten van virale luchtwegdiagnostiek wordt niet aanbevolen bij het kind met koorts, omdat het geen invloed heeft op de beslissing om aanvullende diagnostiek aan te vragen of antibiotica voor te schrijven.

Vanwege de kans op bijkomende infecties behoren ook kinderen met koorts met een bevestigde virale verwekker van luchtweginfectie een volledige klinische beoordeling van eventuele alarmsymptomen te ondergaan en dient men overeenkomstig te handelen ([#Tabel 1](#)).

Diagnostiek naar influenza ten tijde van het endemisch influenzaseizoen heeft wel diagnostische waarde: bij jonge niet ziek ogende kinderen met koorts is er in geval van een positieve influenzasneltest geen indicatie voor het routinematig afnemen van urine- en bloedkweken.

## 3.7 Uitgangsvraag 12: Virale diagnostiek bij het kind met koorts met een verdenking op meningitis

*Wat is de indicatie voor het verrichten van virale diagnostiek in de liquor bij kinderen met koorts verdacht van meningitis (of encefalitis) als onderdeel van het diagnostische plan tijdens het bezoek aan de SEH?*

- a. *Welk effect heeft het verrichten van sneldiagnostiek in de liquor naar enterovirussen en parechovirussen bij deze kinderen?*
- b. *Wat is de indicatie voor het verrichten van diagnostiek naar HSV bij deze kinderen?*



### 3.7.1 Beschrijving evidence uitgangsvraag 12a

De huidige NICE-richtlijnen doen geen uitspraak over het verrichten van diagnostiek naar enterovirussen en/of parechovirussen. In de literatuuroverzichten wordt slechts een enkele keer melding gemaakt van de incidentie van enterovirussen als verwekker van virale meningitis. Op advies van de werkgroep werd voor deze uitgangsvraag de zoekperiode uitgebreid tot studies van de afgelopen tien jaar (2002 en later).

Wij vonden zeven cohortstudies die relevant zijn voor deze uitgangsvraag. Ze worden hieronder beschreven en zijn samengevat in de evidence-[tabel 19](#).

Dewan et al. [85] onderzochten in een retrospectieve observationele studie 1231 kinderen < 56 dagen die zich presenterden op de SEH in de Verenigde Staten met koorts en die een liquorpunctie ondergingen. Koorts werd gedefinieerd als een tactiele temperatuurverhoging of een gemeten temperatuur van  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  of hoger. Er was sprake van celverhoging als er  $>22 \times 10^6/\text{L}$  in de liquor werden gezien, eventueel gecorrigeerd met een factor 1:500 voor de aanwezigheid van rode bloedcellen in de liquor. Het enterovirusseizoen duurde van juni tot en met oktober. Van de 1231 kinderen die een liquorpunctie hadden ondergaan, was er bij 361 een PCR-test naar enterovirussen ingezet. Deze was vervolgens bij 89 (25%) kinderen positief. 78% van de diagnostiek naar enterovirussen werd ingezet gedurende het enterovirusseizoen, terwijl slechts 535 (44%) van de kinderen zich gedurende het enterovirusseizoen presenterden. Celverhoging werd gezien bij 34% van de kinderen die getest werden op enterovirussen, versus 17% van de kinderen bij wie geen diagnostiek naar enterovirus werd ingezet. Er was geen verschil in de opnameduur van de kinderen die getest werden op enterovirussen, en van de kinderen bij wie er geen diagnostiek naar enterovirussen was ingezet. Kinderen met een positieve test hadden een kortere opnameduur van 26% ten opzichte van kinderen met een negatieve test. Kinderen met een negatieve test verbleven 8% langer in het ziekenhuis ten opzichte van kinderen die de test niet hadden ondergaan. In deze analyses werd gecorrigeerd voor factoren die univariaat significant geassocieerd waren met opnameduur: enterovirusseizoen, prematuriteit, apneu, hypoxie, hypotensie, intubatie, hyponatriëmie, leukocytosis in het bloed, celverhoging in de liquor, ernstige bacteriële infecties en convulsie. Beperking van het onderzoek is het retrospectieve karakter van de studie en de geselecteerde populatie van kinderen die een liquorpunctie ondergingen. Bovendien werden niet alle kinderen getest op de aanwezigheid van een enterovirus.

Gomez et al. [86] beschreven 398 kinderen in de leeftijd  $\leq 3$  maanden die zich met koorts, gedefinieerd als een rectale of axillaire temperatuur van  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ , zonder evident focus presenterden op een SEH in Spanje en een liquorpunctie ondergingen. Van hen bleken 65 kinderen (16%, of 4,8% van gehele populatie kinderen met koorts) een enterovirus meningitis te hebben. Met name kinderen < 1 maand ( $n=30$ , 44%) hadden een verhoogd risico van een enterovirus meningitis (10% vs. 3,3%) ten opzichte van kinderen van 1 tot 3 maanden. 61/65 maakten ten tijde van de presentatie op de SEH een niet-zieke indruk. 41 (63%) hadden geen verhoogde infectieparameters (leukocytengetal tussen 5000 en  $15 \times 10^9/\text{L}$ , ANC  $< 10 \times 10^9/\text{L}$ , CRP  $< 20 \text{ mg/l}$ ) in het bloed, en 39 (60%) hadden geen celverhoging (leeftijdsafhankelijke grenzen voor leukocytengetal in liquor:  $< 28$  dagen  $\geq 25 \times 10^6/\text{L}$ ,  $< 60$  dagen  $\geq 10 \times 10^6/\text{L}$ ,  $> 60$  dagen  $\geq 5 \times 10^6/\text{L}$ ) in de liquor. Gomez et al. [86] toonden in hun retrospectieve beschrijvende studie onder meer aan dat enkele kinderen met positieve enterovirusdiagnostiek in liquor ook een positieve urinekweek hadden. Deze positieve kweken werden gevonden bij kinderen die

normale bevindingen hadden bij algemeen urineonderzoek en mogelijk passen bij asymptomatische bacteriurie. Alle kinderen met een enterovirusinfectie kenden een ongecompliceerd beloop. Beperkingen van dit onderzoek zijn dat niet alle kinderen (n=1348) een liquorpunctie ondergingen en het retrospectieve karakter van de studie.

Vanagt et al. [87] beschreven de incidentie van enterovirussen en parechovirussen in een retrospectief cohort bestaande uit 89 kinderen die zich presenteerden met een sepsis-achtig beeld, negatieve bloedkweken hadden en van wie liquor beschikbaar was. Een sepsis-achtig beeld werd gedefinieerd als koorts in combinatie met een werkdiagnose waarvoor een bloedkweek werd afgenomen en een liquorpunctie werd verricht. Bij deze 89 kinderen, met een gemiddelde leeftijd van 0,4 jaar, werden PCR-analyses op liquor en, indien beschikbaar, faeces uitgevoerd naar de aanwezigheid van enterovirussen en parechovirussen. Bij 12/89 kinderen (13,5%) werd een enterovirus in de liquor aangetoond en bij 10/86 kinderen werd een parechovirus gevonden (11,6%). Bij 9/12 kinderen werd de enterovirus ook aangetoond in de faeces en bij 8/10 kinderen met een parechovirus. Van de 45/89 kinderen bij wie de faeces werd geanalyseerd, werd bij 11 kinderen een enterovirus aangetoond (24,4%) en bij 11 kinderen een parechovirus (24,4%). Bij 9/11 kinderen bij wie een enterovirus in de faeces werd aangetoond, werd ook in de liquor een enterovirus aangetoond; bij de kinderen bij wie een parechovirus in de faeces werd aangetoond waren dit er 8/11. De kinderen met een parechovirusinfectie presenteerden zich alleen in het eerste jaar van de studie, terwijl de enterovirussen zich gedurende de gehele studieperiode van 18 maanden presenteerden. Bij alle kinderen met een enterovirus of een parechovirus was er een ongecompliceerd beloop. Kinderen met een enterovirusinfectie verschilden niet van de kinderen met een parechovirusinfectie op basis van klinische symptomen of aanvullende diagnostiek, zoals celverhoging in de liquor of CRP. De auteurs concludeerden dat infecties met enterovirus en parechovirusinfecties in deze studie even vaak voorkwamen en klinisch niet te onderscheiden waren. Ze bepleitten het verrichten van diagnostiek naar parechovirusinfecties bij kinderen die zich presenteerden met een sepsis-achtig beeld. Beperkingen van deze studie zijn het retrospectieve karakter van de patiëntselectie, de geselecteerde populatie en de kleine aantallen kinderen met een enterovirus of parechovirusinfectie. Verder is het artikel niet als een originele wetenschappelijke studie geschreven, maar als een zogenaamde postscript, waardoor de kwaliteit van de studie moeilijk te beoordelen is.

Verboon-Maciolek et al. [88] vergeleken de klinische symptomen en de verrichte aanvullende diagnostiek van 11 neonaten met een parechovirusinfectie met die van 21 neonaten met een enterovirusinfectie. De neonaten werden retrospectief gerecrueteerd op de afdeling neonatologie tussen 1994 en 2006. Neonaten bij wie door middel van PCR op de faeces, liquor of bloed, of door middel van een virale kweek van faeces, neusaspiraats of liquor een enterovirus of een parechovirus was aangetoond, kwamen in aanmerking voor de studie. Dertig van de 32 neonaten werden op de neonatale intensivecare-afdeling opgenomen in verband met levensbedreigende aandoeningen of lagen al op de afdeling in verband met prematuriteit. De twee overige neonaten werden opgenomen op de neonatologie in verband met de verdenking van een bacteriële sepsis. Geen van de kinderen had een positieve bacteriële bloed- of liquorkweek; wel werden alle kinderen behandeld met antibiotica. De meest voorkomende symptomen waren koorts, convulsies, prikkelbaarheid, rash and voedingsproblemen. Onderscheid tussen kinderen met een enterovirusinfectie of een parechovirusinfectie kon niet worden gemaakt op basis van koorts, prikkelbaarheid, rash of convulsies. Vier kinderen met een enterovirusinfectie hadden een myocarditis (geen van de kinderen met een parechovirusinfectie). Complicaties op de lange termijn deden zich alleen voor bij deze groep patiënten. Acht van de 11 kinderen met een parechovirusinfectie hadden een meningo-encefalitis, van wie er slechts

één celverhoging in de liquor had. Op beeldvormende diagnostiek werden bij alle kinderen met een enterovirusinfectie of een parechovirusinfectie van het centrale zenuwstelsel afwijkingen van de witte stof gezien. De auteurs concludeerden dat er geen goed onderscheid mogelijk was tussen kinderen met een parechovirus en kinderen met een enterovirusinfectie op basis van klinische symptomen. De casus in deze studie presenteerden zich meestal met een sepsis-achtig beeld. Deze studie wordt beperkt door de sterk geselecteerde populatie en het retrospectieve karakter van de studie, waardoor extrapolatie naar de algehele populatie van de SEH te betwijfelen valt.

King et al. [89] beschreven in hun retrospectieve studie de gevolgen van diagnostiek naar enterovirussen bij kinderen  $\leq 90$  dagen voor de duur van de opname en de duur van antibiotische therapie. Ze includeerden in juni tot en met oktober van 2000 tot 2006 478 van 538 kinderen bij wie PCR-diagnostiek naar enterovirussen in de liquor was ingezet in de eerste 48 uur van de ziekenhuisopname. Van de overige kinderen konden geen data worden achterhaald. Een enterovirusinfectie werd aangetoond door middel van PCR van de liquor. Ze excludeerden verder kinderen bij wie PCR-enterovirusdiagnostiek was ingezet in de liquor die of een concomitante ernstige bacteriële infectie hadden ( $n=32$ , 3,1% van de enterovirus positieve kinderen en 8,5% van de enterovirus-negatieve kinderen) of een HSV-infectie ( $n=4$ ). Het inzetten van PCR-diagnostiek van de liquor naar enterovirussen resulteerde, gecorrigeerd voor andere factoren die mogelijk van invloed waren, in een afname van de duur van de ziekenhuisopname van 1,54 dagen. De gemiddelde duur van opname van alle kinderen bij wie PCR diagnostiek naar enterovirussen in de liquor was ingezet was 3,65 dagen. Ook werd hierdoor de duur van antibiotisch therapie verkort met 33,7%. Gemiddeld was de PCR-uitslag binnen 23 uur beschikbaar: in een multivariabele analyse had het eerder bekend zijn van de PCR-uitslag een direct effect op de duur van opname: een afname van 13,6% voor iedere 24 uur dat de uitslag eerder bekend was. Celverhoging kwam, afhankelijk van de gehanteerde definities, relatief vaak voor onder alle geïncludeerde kinderen (42 - 55%) en de enterovirus-positieve kinderen (71% - 80%). Gestratificeerd voor de aan- of afwezigheid van celverhoging in de liquor bleef het effect van PCR-diagnostiek naar enterovirusinfecties in de liquor op de duur van opname en antibiotische behandeling bestaan. De auteurs concludeerden dat een positieve PCR-uitslag op enterovirussen in de liquor leidde tot een kortere opnameduur en een kortere duur van antibiotische therapie, vooral gedurende de seizoensgebonden piek van incidentie van enterovirusinfecties. Het inzetten van diagnostiek zou volgens de auteurs niet moeten afhangen van de aan- of afwezigheid van pleiocytose in de liquor. De retrospectieve aard van de dataverzameling en de geselecteerde populatie in één setting vormen beperkingen van deze studie. De exclusie van kinderen met PCR-enterovirusdiagnostiek die een bijkomende bacteriële infectie hadden, suggereert dat het vinden van een entero-infectie een bacteriële infectie niet uitsluit.

Lin et al. [90] lieten in hun retrospectieve studie zien welke factoren waren geassocieerd met een ernstig klinisch beloop van een enterovirusinfectie bij neonaten. Zij bekeken daartoe 146 neonaten met een bewezen enterovirus (i.e. enterovirus geïsoleerd door middel van virale kweek). Ze verdeelden deze in drie groepen: kinderen met een niet-specifieke infectie ( $n=43$ ), kinderen met een aseptische meningitis ( $n=61$ ) en kinderen met levernecrose en coagulopathie (42). Ze definieerden de groep kinderen met een aspecifieke infectie als koorts  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  zonder andere symptomen; aseptische meningitis was gedefinieerd als celverhoging van de liquor (i.e.  $> 25 \times 10^6/\text{L}$  leukocyten) en negatieve bacteriële kweken; levernecrose en coagulopathie werd gedefinieerd als een AST  $> 3$  verhoogd ten opzichte van de bovenlimiet van normaalwaarden en bloedplaatjes  $< 10^{11}/\text{L}$ . Deze laatste groep werd gezien als de groep kinderen met een enterovirusinfectie met een ernstig klinisch beloop. De groep met een ernstig beloop werd

gekenmerkt door een hoger percentage prematuriteit (adjusted Odds Ratio 49,1, 95% BI 8,4 – 288,3), jongere leeftijd bij aanvang van de klachten ( $\leq 7$  dagen, aOR 6,6, 95% BI 1,5 – 28,6), moeder met doorgemaakte koorts of infectie (aOR 6,0, 95% BI 1,2 – 26,6), hoger leukocytengetal ( $\geq 15 \times 10^9/L$ , aOR 6,8, 95% BI 1,7 – 26,6) en lagere hemoglobineconcentratie ( $< 10^7$  dg/L, 28,7, 95% BI 5,2 – 160,0) ten opzichte van de kinderen met een aspecifieke infectie of een aseptische meningitis. De kinderen met een aspecifieke infectie of een aseptische meningitis herstelden allen zonder complicaties; van de kinderen met een ernstig klinisch beloop overleden 10 kinderen (42%). Van de kinderen met een ernstig beloop hadden 7 kinderen ook een myocarditis; van deze kinderen overleden er 5. In deze studie identificeerden de auteurs enkele risicofactoren voor een ernstig klinisch beloop bij neonaten met een enterovirusinfectie. Deze risicofactoren kwamen overeen met risicofactoren die in de literatuur al eens waren beschreven, behalve de wijze van de partus.

In de prospectief opgezette observationele studie van Rittichier et al. [91] werd gekeken naar de incidentie van enterovirusinfecties onder jonge kinderen met koorts. Het ging om kinderen  $< 90$  dagen (gemiddelde leeftijd: 33 dagen, range 2 – 89 dagen, 5% was  $\leq 7$  dagen) die zich presenteerden op een SEH van een kinderziekenhuis in de Verenigde Staten. Bij 1061 kinderen van de in totaal 1779 kinderen met koorts werd diagnostiek naar de aanwezigheid van enterovirussen ingezet. Koorts werd gedefinieerd als een lichaamstemperatuur  $\geq 38,0^\circ C$ . Kinderen kwamen alleen in aanmerking voor de studie als er een volledige sepsis-workup werd verricht met een bacteriële bloedkweek, urinekweek en liquorkweek. Bij 214/1061 kinderen (20%) werd een enterovirus aangetoond: in 93% van de gevallen gebeurde dit door middel van PCR van de liquor of bloed, in 5% werd de diagnose gesteld op basis van een virale kweek van bloed of liquor en in 2% door een virale kweek van de urine of een keelwat. De meeste enterovirusinfecties deden zich voor tussen de maanden juni en november (90%, 192/214) met een incidentie van 36% in die periode (192/547). Celverhoging van de liquor (leukocyten in de liquor  $> 22 \times 10^6/L$  voor kinderen  $< 28$  dagen oud,  $> 15 \times 10^6/L$  als tussen 4 en 8 weken,  $> 7 \times 10^6/L$  als  $> 8$  weken) werd bij 50% (39/138) van de enteroviruspositieve kinderen gevonden. Alle enteroviruspositieve kinderen kregen antibiotica en 91% van deze kinderen werd opgenomen in het ziekenhuis, van wie 4 op een intensivere-afdeling. 118/214 (55%) werden als ‘hoog risico’ op een ernstige bacteriële infectie volgens de Rochester-criteria geassocieerd door twee ervaren en getrainde onderzoeksverpleegkundigen. Alle kinderen konden uit het ziekenhuis worden ontslagen; 1 kind had een gecompliceerd beloop met een beeld van hepatitis, convulsies en coagulopathie, en had een concomitante bacteriëmie met een *Campylobacter*-species. Bij 15 enteroviruspositieve kinderen (7%) werd een concomitante ernstige bacteriële infectie gevonden (gedefinieerd als een positieve bacteriële urinekweek, bloedkweek of liquorkweek en passend bij de klinische werkdiagnose): het ging om 12 kinderen met een urineweginfectie en 3 kinderen met een bacteriëmie. 13/15 kinderen werden als ‘hoog risico’ geassocieerd volgens de Rochester-criteria; 1 kind met een urineweginfectie en 1 kind met een bacteriëmie werden als laag risico geassocieerd. De auteurs vonden een hoge incidentie van enterovirusinfecties onder jonge kinderen met koorts bij wie een sepsis-work-up werd gedaan, met name in de zomermaanden. De auteurs raadden aan om zowel in het bloed als in de liquor te testen op de aanwezigheid van enterovirussen door middel van PCR-technieken. Als beperking van deze studie gaven de auteurs de geselecteerde populatie waarin niet alle kinderen werden getest op de aanwezigheid van enterovirussen: alleen de zieke kinderen met koorts die een sepsis-workup ondergingen, werden in deze studie beschreven. Ook betreft deze studie slechts één ziekenhuis en moesten de bevindingen elders worden gevalideerd.

Sharp et al.[92] beschreven in hun retrospectieve studie 388 kinderen van wie tussen juni en oktober 2009 liquor was verkregen in één ziekenhuis in de Verenigde Staten. Als onderdeel van de routinematige zorg was van deze kinderen een PCR ingezet om de aanwezigheid van enterovirussen in de liquor aan te tonen. Voor deze studie voerden ze nu een extra analyse uit bij de kinderen bij wie geen enterovirus in de liquor was aangetoond. Bij deze extra analyse vonden ze een parechovirus in de liquor bij 66/388 kinderen. Bij alle 51 kinderen bij wie een typering van het parechovirus kon worden uitgevoerd (51/66, 77%), ging het om een HPeV3-type. 52% van de HPeV-positieve kinderen presenteerden zich in de maand augustus en 91% van de HPeV-positieve kinderen presenteerden zich met koorts (gedefinieerd als een gemeten temperatuur van  $38,0^{\circ}\text{C}$  of hoger bij kinderen  $\leq 30$  dagen en een temperatuur van  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  bij kinderen  $> 30$  dagen) en prikkelbaarheid. Bij 54/388 kinderen werd een enterovirus aangetoond. Alle kinderen bij wie een enterovirus of een parechovirus was aangetoond, waren  $< 6$  maanden (de gemiddelde leeftijd was 47 dagen). Kinderen met een parechovirusinfectie verschilden van kinderen met een enterovirusinfectie of van kinderen die negatief testten voor een enterovirus of een parechovirusinfectie in het leukocytengetal in het bloed, hogere maximaal gemeten lichaamstemperatuur, langere duur van de koorts, afwezigheid van celverhoging in de liquor (gedefinieerd als  $> 28$  leukocyten in de liquor bij kinderen  $\leq 30$  dagen en  $> 8$  leukocyten in de liquor bij kinderen  $> 30$  dagen) en een langere opnameduur. Slechts 1/66 kinderen (2%) had celverhoging in de liquor, vs. 18/47 kinderen (41%) met een enterovirusinfectie. Twee kinderen met een parechovirusinfectie hadden een concomitante bacteriële urineweginfectie (één infectie met *E. coli*, één met *S. aureus*). 8/63 opgenomen kinderen met een parechovirusinfectie werden opgenomen op een intensive-care-afdeling, terwijl maar 1/47 kinderen met een enterovirusinfectie op de intensive care werd opgenomen. De auteurs stelden dat een parechovirusinfectie moest worden overwogen bij jonge kinderen die zich met een sepsis-achtig beeld presenteerden, ook als er geen celverhoging in de liquor werd aangetoond. Als beperking van deze studie noemden de auteurs de retrospectieve dataverzameling en de kortdurende, seizoensgebonden, periode waarin het verzamelen van het studiemateriaal had plaatsgevonden.

### 3.7.2 Beschrijving evidence uitgangsvraag 12b

Na de NICE-richtlijn is er geen systematische review maar zijn er wel zes cohortstudies verschenen die relevant zijn voor deze uitgangsvraag. Ze worden hieronder beschreven en zijn samengevat in de evidence-[tabel 20](#).

Seltz et al. [73] beschreven in hun retrospectieve studie de incidentie van bacteriële meningitis en HSV-encefalitis onder kinderen met een atypische koortsconvulsie. Zij includeerden 390 cases van 366 kinderen tussen de 6 maanden en 6 jaar met een ontslagdiagnose van een koortsconvulsie, een meningitis of een encefalitis, die zich initieel presenteerden met een atypische koortsconvulsie. Ze definieerden een atypische koortsconvulsie als een langdurige ( $> 15$  minuten aanhoudende) convulsie bij koorts, een focale convulsie bij koorts of herhaalde convulsies bij koorts binnen 24 uur. Er was sprake van een bacteriële meningitis als er een positieve liquorkweek was, een celverhoging in de liquor met een positieve bloedkweek of een celverhoging in de liquor met een positieve latexagglutinatietest; HSV-encefalitis werd gedefinieerd als een positieve PCR voor HSV in de liquor. Er werd bij 146 kinderen een liquorpunctie verricht (37%), van wie er 7 een bacteriële meningitis hadden (alle veroorzaakt door *S. pneumoniae*) en 1 een HSV-encefalitis. Alle kinderen hadden bij presentatie een afwijkende neurologische mentale status; in de gehele populatie hadden 119 kinderen een afwijkende neurologische mentale status. In totaal waren 75 kinderen (19%) overgeplaatst vanuit een andere instelling, onder wie het kind met HSV-encefalitis. De incidentie van bacteriële

infectie op de SEH was 0,3% (95% BI 0 – 1,8%) en van HSV-encefalitis 0% (95% BI 0 – 1,2%). Bij de 185 kinderen die werden opgenomen, werd in 71% van de gevallen een liquorpunctie verricht; bij de 205 kinderen die niet werden opgenomen, was dit 6%. Geen van de kinderen met een eerder doorgemaakte koortsconvulsie had een bacteriële meningitis of HSV-encefalitis en er was 1 kind van de 192 niet-verwezen kinderen met een eerste convulsie bij koorts die een bacteriële meningitis had. De auteurs onderkennen het gebrek van de retrospectieve dataverzameling en dat kinderen die zich presenteerden met een atypische koortsconvulsie mogelijk een andere ontslagdiagnose hadden gekregen, waardoor het risico op bacteriële meningitis of HSV-encefalitis wellicht een overschatting was. Ook kregen niet alle kinderen een liquorpunctie en waren niet van alle kinderen follow-updata beschikbaar. De auteurs concludeerden dat er bij kinderen met een atypische koortsconvulsie niet routinematig liquorpuncties hoefden te worden verricht, vooral als er geen alarmsignalen zoals een afwijkende neurologische mentale status waren.

Caviness et al. [93] onderzochten de incidentie van HSV-infectie onder kinderen  $\leq 28$  dagen die werden opgenomen in het ziekenhuis vanaf de SEH. In deze retrospectieve studie werden 5817 kinderen geïncubeerd: 8,6% (95% BI 7,9 – 9,3%) van de neonaten had een aangetoonde virale verwekker, van wie 0,2% een HSV-infectie ( $n=10$ ) had. Er was sprake van een bewezen infectie met HSV als HSV kon worden aangetoond door middel van PCR, een directe fluorescerende assay of een virale kweek van enig lichaamseigen materiaal. Een ernstige bacteriële infectie werd gedefinieerd op basis van positieve bacteriële kweken van urine, bloed en/of liquor. De prevalentie van HSV-infecties was het hoogste onder kinderen die tussen 8 en 14 dagen waren (0,6%). Onder de 960 neonaten met koorts was de incidentie HSV-infecties 0,3% ( $n=3$ ); onder neonaten met hypothermie ( $n=187$ ) was dit 1,1%. Van de kinderen met een HSV-infectie hadden 3 kinderen een gedissemineerde infectie, 4 kinderen een SEM-infectie ('skin, eye, mouth') en 3 kinderen een infectie van het centrale zenuwstelsel. Drie van de kinderen met een HSV-infectie hadden koorts bij de presentatie; 5 kinderen presenteerden zich met een rash en 6 presenteerden zich met vesikels. De incidentie van bacteriële meningitis was 0,4% ( $n=21$ ) en onder kinderen met celverhoging in de liquor en polymorfonucleaire cellen was de kans op een bacteriële meningitis groter dan de kans op HSV-infectie: 14,9% vs. 0,0%. Urineweginfecties werden bij 177 neonaten aangetoond en 71 neonaten hadden een bacteriëmie. De auteurs onderkennen de beperkingen van de retrospectieve studie opzet en de geselecteerde populatie, waardoor onder meer prevalenties van HSV-infecties mogelijk werden onderschat, vooral doordat onder kinderen die zich presenteren met een rash niet altijd diagnostiek zal worden ingezet. De auteurs concludeerden dat er differentiaal diagnostisch aan een HSV-infectie moet worden gedacht bij jonge kinderen met koorts, vooral als er mononucleaire celverhoging in de liquor wordt gevonden, als ze zich presenteren met een rash of een sepsis-achtig beeld vertonen.

Caviness et al. [94] beschreven in hun retrospectieve nested case-control studie karakteristieken die geassocieerd zijn met HSV-infectie. Veertig opgenomen neonaten  $\leq 28$  dagen met een HSV-infectie werden op basis van patiëntenkenmerken gekoppeld aan 160 neonaten zonder HSV-infectie die waren opgenomen op dezelfde afdeling en ook waren getest op een mogelijke HSV-infectie. Neonaten hadden een bevestigde diagnose van HSV-infectie, als er HSV was aangetoond door middel van PCR, een directe fluorescerende assay of een virale kweek van enig lichaamseigen materiaal en de HSV-infectie in de status van de patiënt werd bevestigd. Van de 40 neonaten met een HSV-infectie had 72,5% een HSV type B-infectie en 27,5% een type A-infectie. 37,5% had een gedissemineerde infectie, 37,5 een infectie van het centrale zenuwstelsel en 25% had een SEM-infectie. Alle neonaten met een HSV-infectie van het centrale zenuwstelsel werden behandeld met aciclovir bij opname; van de kinderen met een

gedissemineerde infectie kregen 4 kinderen aciclovir bij opname, 9 kinderen kregen aciclovir later gedurende de opname en 2 kinderen kregen geen aciclovir; 80% van de kinderen met een gedissemineerde infectie kwamen te overlijden; er overleden geen kinderen met een ander-soortige HSV-infectie. Maternale koorts was geassocieerd met HSV-infectie (OR 2,8, 95% BI 2,3 – 14,5), voornamelijk bij kinderen met gedissemineerde infectie (60%). Koorts zelf was niet geassocieerd met HSV-infectie. Bij neonaten zonder rash waren maternale koorts, dyspneu waarvoor mechanische ventilatie en celverhoging geassocieerd met een HSV-infectie. De auteurs onderstreepten dat retrospectieve en case-control gevoelig waren voor selectiebias en dat niet alle kinderen waren getest op het voorkomen van HSV-infecties. Concluderend waren klassieke kenmerken, zoals maternale HSV-infectie, vaginale partus, prematuriteit, cutane vesikels, convulsies, lethargie, hypothermie, verhoogde leverenzymen en celverhoging in de liquor geassocieerd met HSV-infecties bij neonaten. Koorts en het leukocytengetal in bloed waren niet nuttig ter identificatie van kinderen met een HSV-infectie.

In de studie van Kneen et al. [95] werd retrospectief gekeken naar de klinische praktijk rondom het starten van de behandeling met aciclovir bij kinderen met de verdenking van encefalitis. Gedurende zes maanden werden 52 kinderen tussen de 2 dagen en 14 jaar behandeld met aciclovir in verband met een mogelijke encefalitis. Er was sprake van een mogelijke encefalitis als kinderen zich presenteerden met koorts en een verminderd bewustzijn, verhoogde prikkelbaarheid, een verandering in gedrag of persoonlijkheid of focale neurologische afwijkingen. Twee de 52 kinderen hadden een HSV-infectie, en 2 kinderen hadden een virale encefalitis waarbij geen verwekker werd aangetoond. Van de 52 kinderen bij wie aciclovir werd gestart, werd bij 40 kinderen een liquorpunctie gedaan; deze werd bij 19 kinderen op de dag van opname gedaan. Bij 27 kinderen werd HSV-diagnostiek in de liquor ingezet. Voor 14 kinderen werd er aciclovir gestart zonder dat daar volgens de gehanteerde NICE-richtlijnen een indicatie voor was. Vier van deze kinderen presenteerden zich met een convulsie zonder koorts, 4 kinderen waren < 3 maanden en werden verdacht van een mogelijke sepsis dan wel meningitis. De auteurs maakten uit hun studie op dat het beleid voor het starten van aciclovirtherapie niet structureel werd toegepast en dat kinderen werden behandeld zonder dat daar een directe indicatie voor bestond. Ook werd vaak aciclovir gestart voor een mogelijke HSV-encefalitis zonder diagnostiek in de liquor in te zetten. De studie wordt beperkt door de retrospectieve opzet. Ook is niet duidelijk of er kinderen met een virale encefalitis waren die geen aciclovir hebben gekregen.

Long et al. [96] keken in hun retrospectieve studie naar de karakteristieken van kinderen met een HSV-infectie. Gedurende twintig jaar werden 32 kinderen < 60 dagen oud met een HSV geïdentificeerd die vanaf de SEH waren opgenomen of waren overgeplaatst vanuit een ander ziekenhuis. 90% van deze kinderen was  $\leq 21$  dagen oud. Een zekere diagnose van HSV-infectie werd gedefinieerd, als HSV was aangetoond door middel van PCR, een directe fluorescerende assay of een virale kweek van enig lichaamseigen materiaal, en een klinisch beeld paste bij een HSV-infectie. Alle kinderen met HSV-infecties kregen aciclovir bij opname: dit was 1,3% van het totale aantal kinderen dat werd behandeld met aciclovir. 22 kinderen presenteerden zich met een niet-zieke indruk (van 29 kinderen waren deze data bekend) en 75% van de kinderen had koorts ten tijde van presentatie. 24 kinderen hadden een HSV-infectie van het centrale zenuwstelsel en van hen presenteerden zich 4 kinderen met mucocutane lesies (van de in totaal 10 kinderen die mucocutane lesies hadden) en 15 kinderen met niet-specifieke klachten (van de in totaal 16 kinderen die zich met niet-specifieke klachten presenteerden). Zes kinderen hadden een gedissemineerde HSV-infectie en 3 kinderen hadden een SEM HSV-infectie. De auteurs concludeerden dat jonge kinderen met een HSV-infectie

zich veelal presenteerden met niet-specifieke kenmerken. Als beperkingen noemden de auteurs het retrospectieve karakter van de studie, de uitdaging om HSV aan te tonen in de eerste tien jaar van de studie (eerste tien jaar incidentie van 1,1 (range 0 – 4) casus/jaar, tweede tien jaar 2,1 (range 0 – 5) casus/jaar na introductie van PCR-testen) en het ontbreken van langdurige follow-up van de kinderen met een HSV-infectie en de kinderen die empirisch werden behandeld met aciclovir.

In de retrospectieve studie van Cohen et al. [97] werd gekeken naar de motivatie van de arts om diagnostiek naar HSV-infecties in te zetten. Ze keken hierbij naar kinderen van 0 - 90 dagen bij wie diagnostiek naar enterovirussen in de liquor werd ingezet. Als casus (n=244) definiëerden zij de kinderen bij wie zowel enterovirusdiagnostiek als PCR-diagnostiek naar HSV werd ingezet; de overige kinderen (n=234) werden gebruikt als controlepatiënten. Vijf kinderen (1,6%) hadden een positieve PCR voor HSV in de liquor. Presenterende symptomen die veel voorkwamen bij kinderen die werden getest op HSV-infectie waren koorts (62%), convulsie (20%), rash (17%), apneu (11%), hypothermie (5%), tachypneu (7%), hypoxie (9%) en hypotensie (7%). Het verkrijgen van aanvullende diagnostiek, zoals bloedbepalingen (elektrolyten, transaminases, coagulatie), ECG en beeldvormende diagnostiek van het zenuwstelsel, was vaak wel geassocieerd met het testen op HSV-infectie, maar de uitslagen van deze diagnostiek niet. Het testen op HSV-infecties bleek in een multivariabele analyse geassocieerd te zijn met convulsies (aOR 4,8, 95% BI 1,6 – 14,4), koorts (0,3, 95% BI 0,2 -0,7), tachypneu (2,7, 95% BI 1,0 – 7,1), traumatische LP (2,4, 95% BI 1,5 – 3,8), bepaling van levertransaminases (4,4, 95% BI 2,4 – 8,1) en leeftijd < 28 dagen (3,1, 95% 2,0 – 4,9). Enkele traditionele risicofactoren voor HSV-infectie, zoals celverhoging van de liquor, wijze van bevallen en rash, waren niet geassocieerd met het testen op HSV in de liquor. Deze studie kent als beperking het retrospectieve karakter van de dataverzameling en de geselecteerde patiëntenpopulatie.

Davis et al. [98] beschreven in hun retrospectieve case-control studie redenen waarom jonge kinderen worden getest op een mogelijke HSV-infectie. Zij includeerden 88 kinderen < 60 dagen bij wie PCR-diagnostiek naar HSV werd ingezet in de liquor. Zij vergeleken deze kinderen met 83 willekeurig gekozen controlepatiënten bij wie geen HSV PCR-diagnostiek in de liquor was ingezet, maar bij wie wel een liquorpunctie was verricht. Uit een multivariabele analyse bleken convulsies (aOR 8,27, 95% BI 1,67 – 41,04), bepaling van transaminases (aOR 5,63, 95% BI 2,68 – 11,80), inzetten van PCR-diagnostiek naar enterovirussen in de liquor (aOR 4,67, 95% BI 1,37 – 15,76), verhoogd leukocytengetal in de liquor ( $/\mu\text{l}$ , aOR 1,08, 95% BI 0,95 – 1,23) en rode bloedcellen in de liquor ( $/\mu\text{l}$ , aOR 0,98, 95% BI 0,95 – 1,02) geassocieerd met het inzetten van PCR HSV-diagnostiek in de liquor. Vier kinderen hadden daadwerkelijk een HSV-infectie, van wie bij 3 kinderen de HSV PCR-test in liquor positief was, en 1 kind zich presenteerde met een SEM-infectie zonder positieve PCR-diagnostiek in de liquor. Twee van deze kinderen presenteerden zich zonder vesikels, maar hadden wel celverhoging in de liquor. 58 kinderen hadden bij presentatie koorts (34%). Andere klinische symptomen die veel werden gezien, waren matige voedingsinname (25%), lethargie (16%), prikkelbaarheid (11%), apneu (9%), emesis (9%) en convulsies (8%). Celverhoging in de liquor (gedefinieerd als  $> 22 \times 10^6/\text{L}$  leukocyten voor kinderen < 30 dagen en  $> 15 \times 10^6/\text{L}$  leukocyten voor kinderen  $\geq 30$  dagen) werd bij 24 casus (27%) en bij 21 controlepatiënten (25%) gevonden. Zeventig casus kregen aciclovir (80%) vs. 6 controlepatiënten (7%,  $p < 0,001$ ). Door de retrospectieve dataverzameling en de geselecteerde patiëntenpopulatie moeten de resultaten voorzichtig worden geïnterpreteerd. Ook gaven de auteurs aan dat ze niet konden nagaan of het inzetten van HSV-diagnostiek in de liquor geassocieerd was met de resultaten van overige diagnostiek, zoals celverhoging in de liquor. Ook benadrukten de au-



teurs de hoge kosten van de test en de lage kans om HSV-infecties aan te tonen onder kinderen zonder huidafwijkingen (bijv. vesikels), neurologische afwijkingen of celverhoging in de liquor.

McGuire et al. [99] toonden aan dat de beslissing om diagnostiek naar HSV in te zetten bij neonaten < 29 dagen niet was geassocieerd met bekende risicofactoren van HSV-infectie, zoals mononucleaire celverhoging in de liquor of vaginale partus. In hun retrospectieve nested case-control studie keken zij naar neonaten die op de SEH een liquorpunctie hadden ondergaan. Ze zagen dat PCR naar HSV in de liquor bij 266 van de 570 neonaten (47%) werd aangevraagd. De keuze om PCR naar HSV in de liquor aan te vragen was niet gerelateerd aan bekende risicofactoren van een HSV-infectie, maar wel met hypothermie, convulsies, tachypneu, hypotensie en vesiculaire rash. Er waren 3 neonaten met een HSV-infectie (0,5%, 95% BI 0 – 1,1%). Dit waren allen kinderen in de leeftijd tussen 6 en 18 dagen: één kind was hypotherm zonder celverhoging in de liquor, de twee anderen hadden geen koorts maar hadden wel celverhoging in de liquor. De incidentie van bacteriële meningitis in deze studie was 1,6%. Deze studie betrof een retrospectieve studie, waardoor mogelijk niet alle factoren die samenhangen met het aanvragen van PCR in de liquor werden geïdentificeerd. Ook was niet duidelijk of de beslissing om voor HSV te testen afhing van een eventuele celverhoging in de liquor. Een verdere beperking is het ontbreken van informatie over de infectiestatus van moeder rondom de zwangerschap en de partus.

### 3.7.3 Conclusies uitgangsvraag 12

Niveau	
2	<p>Enterovirussen worden vaak als mogelijke verwekker aangetoond (16% – 25%) onder zuigelingen &lt; 3 maanden met koorts die een liquorpunctie ondergaan in verband met een verdenking op sepsis of meningitis.</p> <p>B observationele studie van Gomez et al. [86]            B observationele studie van Dewan et al. [85]            B observationele studie van Byington et al. [100]            B observationele studie van Rittichier et al. [101]            B observationele studie van Stellrecht et al. [102]</p>
3	<p>Gomez et al. [86] laten zien dat kinderen met een enterovirusmeningitis &lt; 3 maanden zich vaak presenteren zonder alarmsymptomen, zonder verhoogde infectieparameters in het bloed en zonder celverhoging in de liquor.</p> <p>B observationele studie van Gomez et al. [86]</p>
2	<p>Enterovirussen en parechovirussen komen beide frequent voor bij voornamelijk jonge kinderen die zich met een sepsis-achtig beeld presenteren. Bij het inzetten van aanvullende diagnostiek moet bij deze kinderen worden gedacht aan de mogelijkheid van een enterovirusinfectie of een parechovirusinfectie.</p> <p>B observationele studie van Vanagt et al. [87]            B observationele studie van Verboon-Maciolek et al. [88]            B observationele studie van Sharp et al. [92]</p>
2	<p>Enterovirusinfectie en parechovirusinfecties verlopen niet altijd onschuldig en kunnen een gecompliceerd klinisch beloop hebben</p>

	<p>met ernstige morbiditeit en mortaliteit (o.a. ernstig leverfalen met coagulopathie).</p> <p>B observationele studie van Lin et al. [90] B observationele studie van Sharp et al. [92]</p>
2	<p>Het aantonen van een virale verwekker maakt de kans op een ernstige bacteriële infectie kleiner, maar sluit deze niet uit. Bij kinderen met een enterovirusinfectie wordt bij ongeveer 7% een bijkomende ernstige bacteriële infectie aangetoond. Het ging hier voornamelijk om kinderen met een verhoogd risico op een ernstige bacteriële infectie volgens de criteria van Rochester.</p> <p>B observationele studie van Rittichier et al. [101] B observationele studie van Bytington et al. [100]</p>
2	<p>Het testen op enterovirussen in de liquor kan leiden tot een kortere opnameduur en antibioticagebruik voor jonge kinderen &lt; 3 maanden die een liquorpunctie ondergingen.</p> <p>B observationele studie van Dewan et al. [85] B observationele studie van King et al. [89]</p>
2	<p>Kinderen met een HSV-infectie presenteren zich veelal aspecifiek. In het bijzonder kunnen neonaten zich presenteren zonder koorts of zonder celverhoging in de liquor.</p> <p>B observationele studie van Caviness et al. [93] B observationele studie van Long et al. [96] B observationele studie van Davis et al. [98] B observationele studie van Kneen et al. [95]</p>
3	<p>Klassieke risicofactoren, zoals maternale primo-infectie, vaginale partus, prematuriteit, neonatale convulsies, vesiculaire rash, verhoogde leverenzymen en celverhoging in de liquor lijken geassocieerd met een HSV-infectie.</p> <p>B observationele studie van Caviness et al. [94]</p>
2	<p>Kinderen met een HSV-infectie van het centrale zenuwstelsel kunnen zich presenteren met mucocutane lesies.</p> <p>B observationele studie van Long et al. [96] B observationele studie van Davis et al. [98]</p>
3	<p>De incidentie van bacteriële meningitis en HSV-encefalitis onder kinderen met een atypische koortsconvulsie is zeer laag en het routinematig verrichten van liquorpuncties in deze populatie is mogelijk niet nodig.</p> <p>B observationele studie van Seltz et al. [73]</p>
2	<p>Het verrichten van PCR-diagnostiek naar HSV in de liquor is vaak niet gerelateerd aan bekende risicofactoren van HSV-infectie, zoals vaginale partus of mononucleaire celverhoging in de liquor. Bestaande richtlijnen voor het inzetten van diagnostiek naar HSV-infecties en het starten van aciclovirbehandeling worden door de</p>

	<p>arts niet structureel gevolgd.</p> <p>B observationele studie van McGuire et al. [99]  B observationele studie van Kneen et al. [95]  B observationele studie van Cohen et al. [97]  B observationele studie van Davis et al. [98]</p>
--	---

\*Zie Appendix C.

### 3.7.4 Overige overwegingen

Enkele artikelen beschrijven hoe diagnostiek naar enterovirussen de opnameduur mogelijk kan verkorten. Er is geen literatuur die de invloed van deze diagnostiek als routinebepaling op de spoedeisende hulp beschrijft.

Entero- en parechovirussen zijn vooral belangrijk bij jonge zuigelingen. De meeste literatuur over virale diagnostiek van de liquor betreft kinderen op de zuigelingenleeftijd. Pleicytose is vaak afwezig bij virale encefalitis.

Het onderzoek naar HSV-infecties is met name verricht onder neonaten of kinderen < 60 dagen. Er is geen nieuwe wetenschappelijke literatuur die HSV-infecties bij oudere kinderen beschrijft. De huidige literatuur richt zich vooral op de presentatie van kinderen met HSV-infectie of evalueert het diagnostisch en therapeutisch beleid bij kinderen met (een verdenking van een) HSV-infectie. Er is geen literatuur die de diagnostiek naar HSV-infecties in een algemene populatie met kinderen met koorts positioneert.

De kans op HSV is bij jonge kinderen (< 3 maanden) veel hoger, en presenteert zich vaak met minder specifieke symptomen van encefalitis dan bij oudere kinderen.

Er is geen wetenschappelijk bewijs van het tegelijkertijd voorkomen van ernstige bacteriële infecties bij kinderen met een HSV-infectie. Dit wordt nadrukkelijk bevestigd door Hiu et al. [34] die aangeven dat wetenschappelijk bewijs ontbreekt over hoe vaak een bijkomende SBI voorkomt bij kinderen met HSV infectie.

PCR naar enterovirus in bloed is een goede aanvulling op of als vervanging van PCR in liquor.

### 3.7.5 Aanbevelingen uitgangsvraag 12

Bij kinderen < 3 maanden met koorts en verdenking van sepsis/meningitis ([#Tabel 3](#)) dient ook diagnostiek naar HSV-encefalitis te worden verricht.

Bij kinderen < 3 maanden met koorts en verdenking van sepsis/meningitis ([#Tabel 3](#) of 'oranje' / 'rode' alarmsymptomen tav circulatie of activiteit) dient ook de diagnostiek naar enterovirus/parechovirusinfectie te worden overwogen. Uit de literatuur is nog niet duidelijk of bij deze kinderen antibiotica achterwege gelaten kunnen worden.

Bij kinderen met koorts > 3 maanden dient de diagnose HSV-encefalitis te worden overwogen in geval van focale neurologische symptomen of sufheid, eventueel gecombineerd met meningeale prikkelingsverschijnselen of bomberende fontanel, en dient diagnostiek hiernaar te worden verricht. De aanwezigheid van mucocutane lesies ondersteunt deze diagnose.

### 3.8 Uitgangsvraag 13: Indicatie voor empirische antibiotische behandeling bij het kind met koorts

*Wat is de indicatie voor het empirisch starten van parenterale antibiotica bij kinderen met koorts verdacht van een onderliggende systemische bacteriële infectie (i.e. sepsis, meningitis) tijdens het bezoek aan de SEH?*

#### 3.8.1 Beschrijving evidence uitgangsvraag 13

Na de NICE-richtlijn zijn er twee systematische reviews en is er één cohortstudie verschenen die relevant zijn voor deze uitgangsvraag. Ze worden hieronder beschreven en zijn samengevat in de evidence-[tabel 18](#) en [tabel 19](#).

De systematische review van Huppler et al. is beschreven bij uitgangsvragen 3 - 5 (zie: [Beschrijving evidence uitgangsvraag 4](#) en [tabellen 5](#) en [9](#)).

Voor de beschrijving van de HTA-studie van Hiu et al. [34], zie: [Beschrijving evidence uitgangsvraag 4](#).

Schwartz et al. [103] onderzochten bij 449 neonaten de relatie tussen laagrisicocriteria (i.e. niet-zieke indruk, leukocytengetal in bloed  $5 - 15 \times 10^9/L$ , geen leukocyten bij algemeen urineonderzoek en  $< 23 \times 10^6/L$  leukocyten in de liquor) en ernstige bacteriële infecties. Het betrof een retrospectieve studie van de voorgaande tien jaar van alle kinderen  $\leq 28$  dagen die op de SEH van een ziekenhuis in Israël waren geweest met een rectale temperatuur van  $\geq 38,0^\circ C$  gemeten op de SEH of thuis. Al deze kinderen waren volgens een gestandaardiseerd protocol geëvalueerd en behandeld. Ernstige bacteriële infecties kwamen bij 87 kinderen voor (19,4%), waarbij er een significante trend ( $p=0,007$ ) was voor de incidentie van ernstige bacteriële infecties voor verschillende leeftijdscategorieën (kinderen tussen 3 en 7 dagen (incidentie ernstige bacteriële infecties = 21,6%), tussen 8 en 14 dagen (26,1%), tussen 15 en 21 dagen (17,9%) en tussen 22 en 28 dagen (12,1%). 226 kinderen voldeden aan de laagrisicocriteria, van wie 14 (6%) een ernstige bacteriële infectie hadden (negatieve predictieve waarde 93,8% (95% BI 90,1% – 96,4%), van wie 13 een urineweginfectie. Er was geen significant verschil wat betreft de incidentie van ernstige bacteriële infecties onder laagrisiconeonaten binnen de verschillende leeftijdscategorieën. De auteurs concludeerden dat laagrisicocriteria op zichzelf niet sterk genoeg voorspellend waren om een ernstige bacteriële infectie onder zuigelingen  $< 28$  dagen uit te sluiten.

#### 3.8.2 Conclusies uitgangsvraag 13

Niveau*	
1	<p>De incidentie van ernstige bacteriële infecties is laag onder jonge kinderen <math>&lt; 3</math> maanden met koorts zonder focus die voldoen aan de laagrisicocriteria van Rochester (of afgeleiden daarvan). Wanneer gezonde, niet-zieke jonge kinderen <math>&lt; 3</math> maanden niet routinematig worden behandeld met empirische antibiotische therapie doen zich geen complicaties voor.</p> <p>A1 systematische review van Huppler et al. [35]  A1 de HTA-studie van Hiu et al. [34]  B observationele studie van Schwartz et al. [103]</p>

\* Zie appendix C.

### 3.8.3 Overwegingen

Literatuur over empirische antibiotische behandeling bij kinderen met koorts richt zich voornamelijk op kinderen < 2 maanden.

Er is geen duidelijke leeftijdsgrens als risicocriterium voor het wel/niet starten van empirische behandeling.

Studies van de indicatie voor behandeling richten zich vooral op welke kinderen geen behandeling behoeven.

Bij het afzien van behandeling zijn de overwegingen het gevaar van niet-behandelen bij een mogelijk ernstige infectie en de kans op de aanwezigheid van de infectie.

Observatie zonder behandeling en afwachten van (bacteriële/virale) diagnostiek zijn te overwegen bij een kind met normale bevindingen van CRP-bepaling (i.e. < 20 mg/l) of liquoronderzoek (normaal celgetal) als de kliniek dat toelaat.

### 3.8.4 Aanbevelingen uitgangsvraag 13

Empirische antibiotische behandeling is geïndiceerd bij:

- Alle kinderen met koorts met presentatie van
  - shock
  - niet wekbaar
  - tekenen van meningococceninfectie
- Kinderen met koorts  $\leq$  1 maand EN
  - een leeftijd  $\leq$  13 dagen OF
  - met één of meer ‘rode’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) of Rochestercriteria ([#Tabel 2](#)) OF
  - afwijkingen bij algemeen urineonderzoek OF
  - CRP-waarde > 80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L
- Kinderen tussen 1 en 3 maanden, met koorts zonder duidelijk focus ([#Tabel 3](#)) EN
  - één of meer ‘rode’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) of Rochestercriteria (leeftijd < 2 mnd, [#Tabel 2](#)) OF
  - CRP > 80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L

Empirische antibiotische behandeling dient laagdrempelig te worden overwogen bij:

- Alle kinderen die zich presenteren met koorts en een verminderd bewustzijn. Deze kinderen moeten worden beoordeeld op tekenen van meningitis of HSV-encefalitis.
- Kinderen < 1 maand met koorts zonder focus EN
  - een ‘oranje’ alarmsymptoom ([#Tabel 1](#)) OF
  - CRP > 20 mg/L
- Kinderen tussen 1-3 maanden met koorts zonder focus EN
  - twee of meer ‘oranje’ alarmsymptomen OF
  - één ‘oranje’ alarmsymptoom EN CRP > 20 mg/L / PCT > 0,5 ng/L
- Kinderen > 3 maanden met koorts zonder duidelijk focus ([#Tabel 3](#)) EN één of meer ‘rode’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#))

Verder is empirische antibiotische behandeling een overweging bij:

- Kinderen > 3 maanden met koorts zonder focus EN
  - twee of meer ‘oranje’ alarmsymptomen
  - CRP > 80 mg/L / PCT > 2,0 ng/L

Als parenterale antibiotica zijn geïndiceerd, is een derde generatie cefalosporine het antibioticum van eerste keuze (b.v. cefotaxim of ceftriaxon). Aan kinderen  $\leq 1$  maand moet een antibioticum worden toegevoegd dat dekkend is voor *Listeria monocytogenes* (b.v. amoxicilline). Wegens hoge incidentie van hyperbilirubinaemie bij de pasgeborene is ceftriaxon in deze situaties gecontraïndiceerd. Indien gebruik van een 3e generatie cefalosporine geïndiceerd is, gaat de voorkeur uit naar een veiliger alternatief, bijv. cefotaxim. In deze leeftijdsgroep  $\leq 7$  dagen is de combinatie penicilline-gentamicine ook een alternatief.

### 3.9 Uitgangsvraag 14: Indicatie voor empirische antivirale behandeling bij het kind met koorts

*Wat is de indicatie voor het empirisch starten van antivirale medicatie (i.e. aciclovir) bij kinderen met koorts verdacht van een virale (HSV-geïnduceerde) meningitis (of encefalitis) tijdens het bezoek aan de SEH?*

#### 3.9.1 Beschrijving evidence uitgangsvraag 14

Voor de beschrijving van de evidence van deze uitgangsvraag verwijzen wij naar de [Beschrijving evidence uitgangsvraag 12b](#).

Als aanvulling noemen we een recent artikel over encefalitis bij kinderen besproken door Thomson et al. [104]. De auteurs benadrukten dat een richtlijn voor diagnostiek en behandeling van patiënten verdacht van encefalitis wel beschikbaar was voor volwassenen, maar niet voor kinderen. Ze gingen onder meer in op de pathofysiologie, de incidentie en de klinische presentatie van encefalitis bij kinderen. Ze beschreven de ziekteverwekkers van encefalitis bij kinderen en volwassenen in zes grote observationele studies. HSV werd in deze studies als frequente, dan wel meest voorkomende, verwekker van encefalitis genoemd. Daarnaast gaven zij aanbevelingen voor de diagnostiek en de behandeling van kinderen die werden verdacht van een encefalitis. Ten slotte gaven ze adviezen voor diagnostiek en therapie voor kinderen verdacht van encefalitis. Hierbij werden duidelijke adviezen geformuleerd over wanneer aciclovir (wel of niet) moet worden gestart of gestaakt. Deze adviezen zijn met goedkeuring van de werkgroep opgenomen in deze richtlijn.

#### 3.9.2 Overige overwegingen

De wetenschappelijke literatuur over het empirisch starten van aciclovir is besproken bij uitgangsvraag 12b en is niet anders dan de literatuur die beschikbaar is voor deze uitgangsvraag. Wanneer diagnostiek naar HSV-infecties wordt ingezet en er dus een klinische verdenking is van een mogelijke HSV-encefalitis, zal ons inziens ook laagdrempelig de behandeling met aciclovir moeten worden overwogen.

Het therapeutisch effect van aciclovir bij een (herpes)encephalitis is niet zo snel, zoals bekend van antibiotica bij bacteriële meningitis. Het is dus onjuist om bij een kind verdacht van encef-

falitis dat in de eerste 48 uur na start aciclovir opknapt, te concluderen dat er sprake is van HSV-encefalitis.

### 3.9.3 Aanbevelingen uitgangsvraag 14

Kinderen met koorts en verdacht van een HSV-encefalitis dienen aciclovir intraveneus te krijgen. De diagnose HSV-encefalitis dient te worden overwogen bij:

- Kinderen <1 maand bij wie therapie voor (bacteriële) meningo-encefalitis wordt gestart
- Kinderen  $\leq 3$  maanden met koorts en prikkelbaarheid/meningeale prikkeling/bomberende fontanel OF verminderd bewustzijn OF focale convulsies/focale neurologische afwijkingen tenzij een evident bacterieel focus.
- Kinderen > 3 maanden met koorts en met een progressieve vermindering van het bewustzijn, bij focale convulsies of andere focale neurologische afwijkingen (tenzij een evident bacterieel focus, of een andere aanwijsbare oorzaak).

Er is geen indicatie voor aciclovir:

- Bij kinderen met eenvoudige convulsies bij koorts.
- Bij kinderen met convulsies zonder koorts (gedocumenteerde koorts of koorts in de anamnese), indien normale immunestatus en leeftijd > 1 maand.
- Als er een duidelijk andere oorzaak voor de symptomen is (o.a. verstopte VP-drain, bekende epilepsie, een hoofdtrauma, of een intoxicatie).

Overwegingen om aciclovir te staken zijn:

- Als klinische verdenking van HSV-encefalitis laag is bij een voorspoedig klinisch herstel in de eerste dagen na opname, er normaal bewustzijn is, er geen afwijkingen bij neurologische beeldvormende diagnostiek en  $< 5 \times 10^6/L$  leukocyten in de liquor zijn.
- Als klinische verdenking van virale encefalitis laag is EN een negatieve PCR voor HSV in de liquor is die > 72 uur na het beginnen van de neurologische afwijkingen afgenomen is.
- Als een alternatieve diagnose kan worden gesteld.

Een negatieve PCR-uitslag voor HSV in de liquor geeft geen indicatie tot staken van aciclovir bij kinderen met klinische symptomen die persistent zijn en passend bij een HSV-encefalitis (vooral wanneer er afwijkingen worden gezien op EEG of beeldvormende diagnostiek, of bij afwijkingen in de liquor die kunnen passen bij een HSV-encefalitis).

In het beginstadium van HSV-encefalitis wordt soms geen celverhoging in de liquor gezien en kunnen vals-negatieve PCR-uitslagen voor HSV voorkomen.

Om meer diagnostische zekerheid te krijgen kan de liquorpunctie herhaald worden als de eerste liquorpunctie gedaan is binnen 72 uur na het ontstaan van de symptomen.

### 3.10 Uitgangsvraag 15: Antipyretica bij het kind met koorts

*Welke therapie met antipyretica (duur, toedieningsvorm, dosering, bijwerkingen, kosten) is het meest effectief bij kinderen met koorts om de lichaamstemperatuur te verlagen en het wel-*

*zijn van het kind te verbeteren, in vergelijking met een placebo, geen behandeling of een alternatieve behandeling?*

### **3.10.1 Beschrijving evidence uitgangsvraag 15**

Na de NICE-richtlijn zijn er vijf systematische reviews verschenen die relevant zijn voor deze uitgangsvraag. Ze worden hieronder beschreven en zijn samengevat in de evidence-[tabel 21](#).

Purssell et al. [105] voerden een systematische review uit naar het effect van het gebruik van paracetamol, ibuprofen of een combinatie van beide bij kinderen met koorts. Zij includeerden 7 gerandomiseerde gecontroleerde klinische trials van goede tot zeer goede kwaliteit, die waren uitgevoerd onder poliklinische en opgenomen kinderen en kinderen in de thuissituatie. In totaal werden 907 kinderen met koorts > 6 maanden (range 3 maanden – 14 jaar) geïnccludeerd in deze studies; de grootste trial betrof een trial met 3 interventiegroepen (paracetamol vs. ibuprofen vs. paracetamol plus ibuprofen) met in totaal 464 kinderen van 6 maanden tot 3 jaar. Koorts werd in de studies verschillend gedefinieerd. In de studie met de laagste afkappwaarde voor koorts moest een axillaire temperatuur van 37,8°C of hoger zijn gemeten. In de andere studies varieerde dit van 38,0°C of hoger tot en met 38,5°C of hoger. Ook verschilden de studies onderling in dosering en frequentie van de medicatie: paracetamol werd eenmalig of van 1 tot 6 keer per dag gegeven in een dosering van 10 – 15 mg/kg; ibuprofen werd eenmalig of van 1 tot 4 keer per dag gegeven in een dosering van 5 – 15 mg/kg. Zes van de zeven studies beschreven als uitkomstmaat het effect van antipyretica op de lichaamstemperatuur. De auteurs concludeerden dat geen van de studies een significant verschil aantoonde voor het verlagen van de lichaamstemperatuur in de eerste drie uur na toediening. Na vier uur was er een significant voordeel voor de combinatie van paracetamol en ibuprofen ten opzichte van monotherapie met een van beide. Ook was in één studie een groter deel van de kinderen na zes uur koortsvrij, wanneer ibuprofen en paracetamol gecombineerd waren gegeven dan met ibuprofen alleen (na zes uur was er nog geen verschil; na zeven uur was het verschil tussen beide groepen 40,9% en na acht uur was dit 45,1%). In één studie was de snelheid waarmee de lichaamstemperatuur daalde hoger; ook de maximumtemperatuur over een aantal dagen bleek in één studie lager bij de kinderen die zowel paracetamol als ibuprofen kregen (range 0,80°C – 1,11°C). Twee studies keken als uitkomstmaat naar de mate van comfort van het kind. In een van deze studies leek paracetamol het op de eerste dag beter te doen en de combinatie van paracetamol en ibuprofen op de dagen daarna. In de studies werd slechts een enkele maal melding gemaakt van bijwerkingen. Het voorkomen van bijwerkingen verschilde niet tussen de groepen. Wel moet hierbij worden opgemerkt dat de studies niet gepowered noch specifiek genoeg waren opgezet om betrouwbare uitspraken over bijwerkingen te doen. Purssell et al. [105] gaven ook een kort overzicht van vier internationale richtlijnen [19, 37, 106-108]: de NICE-richtlijn, de WHO-richtlijn, de richtlijn van de Italiaanse Vereniging voor Kindergeneeskunde en de AAP-richtlijn van Amerikaanse Vereniging van Kinderartsen. De richtlijnen benadrukken dat het belangrijkste doel voor het toedienen van antipyretica het verbeteren van het welzijn van het kind is en niet primair het verlagen van de temperatuur. De richtlijnen bevestigen de resultaten van deze review dat er weinig bewijs is voor het combineren of afwisselen van ibuprofen en paracetamol in plaats van het geven van monotherapie met paracetamol of ibuprofen. De auteurs adviseren dat of paracetamol of ibuprofen moest worden gebruikt om het welzijn van het kind met koorts te verbeteren.

In de bondige systematische review van Nabulsi et al. [109] werd de vraag behandeld of een gecombineerd of afwisselend gebruik van paracetamol en ibuprofen beter is dan monotherapie met een van de twee. Er werden vijf artikelen gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria. Alle studies waren van matige tot goede kwaliteit en betroffen gerandomiseerde trials bij kin-



deren met koorts van 6 maanden tot 3 – 14 jaar. Twee van deze studies waren trials met drie interventiegroepen: ibuprofen vs. paracetamol vs. ibuprofen plus paracetamol. Beide trials vonden een vergelijkbaar effect voor het verlagen van de lichaamstemperatuur voor de groep met gecombineerde medicatie en de ibuprofengroep (RCT1: gecombineerd vs. ibuprofen: verschil in verlaging van de lichaamstemperatuur na 1 uur:  $0,25^{\circ}\text{C}$ , 95% BI  $-0,01 - 0,50$ ; RCT2: gecombineerd vs. ibuprofen: verschil in periode zonder koorts in eerste vier uur: 16 minuten, 95% BI  $-7 - 39$  minuten). De groep met gecombineerde medicatie had een iets sterkere temperatuursdaling ten opzichte van de paracetamolgroep (RCT1: gecombineerd vs. paracetamol: verschil in verlaging van de lichaamstemperatuur na 1 uur:  $0,35^{\circ}\text{C}$ , 95% BI  $0,10 - 0,60$ ; RCT2: gecombineerd vs. paracetamol: verschil in periode zonder koorts in eerste vier uur: 55 minuten, 95% BI  $33 - 77$  minuten). In beide trials werden geen ernstige bijwerkingen gevonden en leek er geen verschil in effect op het welzijn van de kinderen te zijn. Verder werden er drie studies gevonden die het afwisselend geven van paracetamol en ibuprofen vergeleken met monotherapie van alleen paracetamol of ibuprofen. In deze studies bleek het afwisselend geven van ibuprofen en paracetamol iets effectiever dan monotherapie en in één studie ook te leiden tot minder stress bij de ouders en minder werkverzuim van de ouders. Ook in deze studies werden geen ernstige bijwerkingen gevonden. De auteurs stelden dat er niet voldoende bewijs was om kinderen met koorts afwisselend of gecombineerd te behandelen met paracetamol en ibuprofen. Daarbij hebben de geïncludeerde trials alle enige tekortkomingen betreffende validiteit (i.e. problemen met blinding, randomisatie, placebocontrole) en adequate sample sizes. Er was heterogeniteit in de medicatie doseringen en de auteurs omschreven het mogelijke marginale voordeel voor het afwisselend geven van ibuprofen en paracetamol ten opzichte van monotherapie als klinisch niet relevant.

Southey et al. [110] presenteerden in hun systematische review en meta-analyse een overzicht van de literatuur die de veiligheid en tolerantie van paracetamol en ibuprofen beschrijft voor het behandelen van pijn en koorts bij kinderen tot 18 jaar. Ze zochten naar gerandomiseerde gecontroleerde trials en observationele studies die als doel hadden bijwerkingen te signaleren van medicatiegebruik, of case series van meer dan 1000 patiënten. Uiteindelijk includeerden zij 24 gerandomiseerde gecontroleerde trials van matige tot goede kwaliteit en 12 grote observationele studies. Alle studies vergeleken paracetamol en/of ibuprofen met placebo. Als uitkomstmaten keken zij naar (1) bijwerkingen, gedefinieerd als systemische reacties gerelateerd aan ibuprofen- of paracetamolgebruik, naar (2) ernstige bijwerkingen, gedefinieerd als fatale bijwerkingen, levensbedreigende bijwerkingen of bijwerkingen waarvoor ziekenhuisopname nodig was, en naar (3) ernstige bijwerkingen waarvoor geen opname nodig was. Een meta-analyse, waarvoor alleen de data afkomstig van de trials werden gebruikt, liet vergelijkbare resultaten zien voor de veiligheid en verdraagbaarheid (i.e. het voorkomen van bijwerkingen of ernstige bijwerkingen) bij kinderen die ibuprofen kregen (ibuprofen vs. placebo: RR 1,39, 95% BI  $0,92 - 2,10$ ) en paracetamol (paracetamol vs. placebo: RR 1,57, 95% BI  $0,74 - 3,33$ ) in vergelijking met kinderen die placebo kregen. Bij 2937 kinderen van de in totaal 21.305 kinderen die ibuprofen gebruikten, kwamen bijwerkingen voor; bij 1466 kinderen van de in totaal 11.164 kinderen die paracetamol gebruikten, kwamen bijwerkingen voor. De auteurs concludeerden dat ibuprofen, paracetamol en placebo vergelijkbaar waren wat betreft veiligheid en verdraagbaarheid, met name op het gebied van gastro-intestinale bijwerkingen, asthma, en renale bijwerkingen. Als beperking gaven de auteurs de heterogeniteit van de studies, en dat slechts drie studies het aantonen van bijwerkingen als primaire uitkomstmaat hadden gesteld.

Pierce et al. [111] voerden een meta-analyse uit voor de effectiviteit en veiligheid van paracetamol en ibuprofen bij zowel kinderen < 18 jaar als volwassenen. Voor de meta-analyse bij

kinderen met koorts includeerden zij 30 studies. Geen enkele studie betrof kinderen < 2 maanden. De auteurs presenteerden geen verdere details over de geïncludeerde patiëntengroepen van de diverse studies; wel werd het doseringsschema in de verschillende studies vermeld, welke varieerde van 5 – 20 mg/kg voor ibuprofen, en 8 – 50 mg/kg voor paracetamol. Van deze van studies toonden 15 studies aan dat ibuprofen een betere antipyretische werking had dan paracetamol; de 15 andere studies vonden geen verschil in effect. Een gestandaardiseerd gemiddeld verschil voor het verlagen van de lichaamstemperatuur kon worden berekend op basis van 7 van de 30 studies (alle gerandomiseerde trials). Er bleek een significant, maar klinisch niet relevant verschil te zijn voor verlaging van de lichaamstemperatuur vier uur na toediening van medicatie in het voordeel van ibuprofen ten opzichte van paracetamol (0,28 °C, 95% BI 0,10 – 0,41). 31 artikelen beschreven de veiligheid van ibuprofen en/of paracetamol bij kinderen. Dertig artikelen rapporteerden geen verschil in veiligheid tussen ibuprofen en paracetamol, 1 artikel vond dat paracetamol veiliger en beter verdragen werd dan ibuprofen. Een analyse met de gecombineerde data van 19 gerandomiseerde gecontroleerde trials liet geen verschil zien in veiligheid en verdraagbaarheid tussen paracetamol en ibuprofen (OR 0,82, 95% BI 0,60 – 1,12). De auteurs concludeerden dat ibuprofen ten minste een net zo sterke antipyretische werking had als paracetamol en net zo veilig was.

Goldstein et al. [112] vergeleken in hun systematische review en meta-analyse de effectiviteit van orale paracetamol met rectaal toegediende paracetamol in de behandeling van koorts en pijn bij zowel volwassenen als kinderen. Zij selecteerden vier (quasi) gerandomiseerde trials die als primaire uitkomstmaat verlaging van de lichaamstemperatuur beschreven. Drie van deze vier trials waren studies die alleen kinderen met koorts beschreven. Eén uur na toediening van paracetamol was er geen significant verschil in temperatuursverlaging tussen de patiënten die orale paracetamol hadden gekregen ten opzichte van de patiënten die paracetamol rectaal hadden gekregen (het gewogen gemiddelde verschil was: -0,14 °C, 95% BI -0,36 – 0,08 °C). Ook na drie uur was er geen verschil (-0,10, 95% BI -0,41 – 0,21). Het verschil van de maximale verlaging in lichaamstemperatuur (-0,10, 95% BI -0,24 – 0,04) en de gemiddelde tijd die nodig was tot een temperatuursverlaging van  $\geq 1$  °C bleek hetzelfde tussen oraal en rectaal gegeven paracetamol. Hieruit maakten de auteurs op dat paracetamol in rectale en orale toedieningsvorm vergelijkbaar waren voor het verlagen van de lichaamstemperatuur. Beperking van deze studie is dat ook studies naar volwassenen waren meegenomen in de analyse (hoewel drie van de vier studies kinderen betroffen) en dat er geen uitspraken werden gedaan over het effect op het welzijn van het kind. Verder werden er geen uitspraken gedaan over de veiligheid van de medicatie of het effect van herhaalde medicatiegiften.

### 3.10.2 Conclusies uitgangsvraag 15

Niveau*	
1	Er is een marginaal voordeel voor het gecombineerd toedienen van ibuprofen en paracetamol ten opzichte van paracetamol als monotherapie om de lichaamstemperatuur te verlagen. Er is onvoldoende bewijs voor het effect op het welzijn van het kind.
1	Er is ook een marginaal voordeel voor het afwisselend toedienen van ibuprofen en paracetamol ten opzichte van paracetamol of ibuprofen als monotherapie om de lichaamstemperatuur te verlagen. Er is onvoldoende bewijs voor het effect op het welzijn van het kind. A1 systematische review van Pursell et al. [105] A1 systematische review van Nabulsi et al. [109]
1	Ibuprofen heeft in ieder geval een even goede antipyretische wer-

	king als paracetamol. A1 systematische review van Pierce et al. [111]
1	Paracetamol en ibuprofen zijn beide veilig en worden beide goed verdragen, zowel als monotherapie als in combinatie. A1 systematische review van Purssell et al. [105] A1 systematische review van Nabulsi et al. [109] A1 systematische review van Pierce et al. [111] A1 systematische review van en Southey et al. [110]
1	Paracetamol is even effectief in het verlagen van de lichaamstemperatuur in orale als in rectale toedieningsvorm. A1 systematische review van Goldstein et al. [112]

\* Zie appendix C

### 3.10.3 Overige overwegingen

Veel beschikbare literatuur gaat over het verlagen van koorts, wat de werkgroep geen primair doel vindt bij een kind met koorts (uitgangsvraag 13). Verbetering van het welbevinden van het kind met koorts is volgens de werkgroep belangrijker, maar daar geeft de literatuur eigenlijk geen bewijs voor.

Er is geen bewijs voor de voorspellende waarde van reactie op antipyretica voor SBI.

Er zijn geen studies over herbeoordelingen na antipyretica, bijvoorbeeld of bepaalde alarmsymptomen binnen een bepaald tijdsbeloop verdwijnen.

Er zijn in ieder geval weinig bijwerkingen van antipyretica bekend.

De werkgroep is van mening dat de kans op intoxicatie door paracetamol laag is. Aan de andere kant is paracetamolintoxicatie wel de meest frequente oorzaak voor leverschade bij kinderen.

In tegenstelling tot de resultaten uit de besproken reviews zijn in de Lareb databank frequenter gastrointestinale bijwerkingen voor ibuprofen gerapporteerd dan voor paracetamol.

Eventuele kostenoverwegingen zoals verwoord in de NICE, nemen niet de mogelijkheid van suppositoria mee, zoals veel gebruikt in Nederland. Vanuit het perspectief van de zorgverzekeraar/gezondheidszorg zal het kostenaspect voor zelfzorgmiddelen (zoals antipyretica) niet relevant zijn.

Hoewel een combinatie van ibuprofen en paracetamol effectiever lijkt in het verlagen van lichaamstemperatuur dan paracetamol alleen lijkt dit voordeel klinisch niet relevant. Dit lijkt ook te gelden voor het afwisselend geven van ibuprofen en paracetamol. Er is nog steeds onvoldoende bewijs dat een combinatie of het alternerend geven van ibuprofen en paracetamol beter werkt dan monotherapie met alleen ibuprofen of paracetamol. In de studies worden geen ernstige bijwerkingen aangetoond; het geven van meerdere middelen kan echter leiden tot doseringsfouten door ouders.

### 3.10.4 Aanbevelingen uitgangsvraag 15

Het gebruik van antipyretica is alleen geïndiceerd bij kinderen met koorts die onwel of ongemakkelijk overkomen. Er is geen indicatie voor routinematig voorschrijven van antipyretica met als enige doel de temperatuur te verlagen bij kinderen met koorts die niet ziek overkomen.

Zowel paracetamol als ibuprofen kunnen worden gebruikt om de temperatuur te verlagen bij kinderen met koorts.

Voor de dosering van paracetamol en ibuprofen wordt verwezen naar het Kinderformularium, NKFK.

Antipyretica voorkomen koortsconvulsies niet en antipyretica horen niet gegeven te worden ter preventie van koortsconvulsies.

De wensen en overtuigingen van de ouders dienen te worden meegenomen in de overwegingen om antipyretica voor te schrijven.

Alternatieve manieren, zoals het afsponzen met lauw water, werken niet om de temperatuur te verlagen; deze maatregelen vergroten daarnaast het ongemak van de kinderen. Advies over kleding moet gericht zijn op comfort van het kind, niet gericht op het beïnvloeden van de lichaamstemperatuur.

Er wordt bij voorkeur één antipyretisch middel tegelijk gegeven.

Er is geen indicatie voor routinematig alternerend voorschrijven van paracetamol en ibuprofen aan kinderen met koorts. Het geven van een ander antipyreticum kan worden overwogen als het antipyreticum van eerste keus geen effect heeft. Alternerend gebruik van paracetamol en ibuprofen is echter wel veilig en kan op indicatie gebruikt worden indien de klinische presentatie persisteert of recidiveert voor de volgende dosis.

Vanwege mogelijke verergering van huidcomplicaties is het advies NSAIDs en acetylsalicylzuur te vermijden bij varicella infecties (waterpokken of gordelroos). Acetylsalicylzuur dient vermeden te worden bij waterpokken of influenza vanwege de kans op optreden van het syndroom van Reye.

In het geval dat een kind antipyretica heeft gekregen:

- Dienen zorgverleners, bij het maken van onderscheid tussen ernstige en niet-ernstige aandoeningen, niet te vertrouwen op (gebrek aan) temperatuurverlaging na 1-2 uur.
- Dient het beloop van ‘oranje’ of ‘rode’ alarmsymptomen ([#Tabel 1](#)) bij kinderen te worden geëvalueerd te worden na 1-2 uur.

### **3.11 Uitgangsvragen 16-19: Het vervolgen van het kind met koorts na het SEH bezoek**

16. *Welke factoren zijn geassocieerd met een verhoogd risico op achteruitgang van het klinisch beeld en met de noodzaak van een nieuw zorgcontact, na een eerste contact op de SEH bij kinderen met koorts?*
17. *Welke factoren zijn geassocieerd met een achteruitgang van het klinisch beeld op korte (i.e. < 6 uur) termijn of geassocieerd met een onzeker beloop van het klinisch beeld?*
18. *Welke informatie met betrekking tot het omgaan met kinderen met koorts moet aan ouders van kinderen met koorts worden meegegeven, als zij het ziekenhuis verlaten?*

19. *Welke informatie met betrekking tot het opnieuw opzoeken van een zorgverlener moet aan ouders van kinderen met koorts worden meegegeven, als zij het ziekenhuis verlaten?*

### 3.11.1 Beschrijving evidence uitgangsvragen 16-19

Deze vraagstellingen werden wel als belangrijk geacht door de werkgroep, maar gezien de aard van de vraagstelling en het feit dat dit onderwerp redelijk ‘nieuw’ is als onderzoeksvraag bij kinderen met koorts werd besloten dit in consensus uit te werken op basis van de NICE.

De zorg bij ouders over een ernstige oorzaak bij het kind met koorts is groot [10]. In een studie van de reactie van ouders wanneer hun kind acuut ziek werd, bleek dat ouders hoofdzakelijk bezorgd zijn over koorts, hoesten en de kans op meningitis [11]. Een groot deel van de ouders bezoekt de SEH zonder verwijzing via de huisarts. Uit studies in de eerste lijn blijkt dat ouders van kinderen met een ernstige infectie vaak hun bezorgdheid terecht hebben geuit [12]. Bij te late onderkenning van ernstige infecties blijkt vaak eerder wel adequaat hulp te zijn gezocht door ouders [13], maar is de instructie voor herbeoordeling bij verslechtering onvolledig gebleken. De rol van de ouders en de aard van instructie ten aanzien van follow-up zijn in de huidige richtlijnen onvoldoende belicht.

Diagnostiek bij kinderen met koorts is niet 100% sensitief, voornamelijk omdat kinderen zich op verschillende tijdstippen in de ontwikkeling van een ziektebeeld presenteren. Alarmsymptomen kunnen ‘nog niet’ aanwezig zijn of complicaties zijn nog niet opgetreden [113]. De term ‘safety netting’ is geïntroduceerd door Roger Neighbour in 2004 [114] en doelt op een diagnostische follow-upstrategie die de kans op het missen van een kind met een invasieve infectie reduceert. De meeste herbeoordelingen vinden plaats in de eerste 72 uur na de eerste beoordeling [115]. Beïnvloedende factoren voor herbeoordeling zijn jonge leeftijd en bezoek aan de SEH in avond-nachtperiode.

Drie cruciale vragen maken deel uit van safety netting:

1. Als ik de situatie juist inschat, wat is dan het te verwachten beloop?
2. Hoe weet ik dat ik de situatie verkeerd inschat?
3. Wat doe ik in geval van die situatie?

Situaties waar safety netting belangrijk is, zijn [113]:

- Onzekere diagnose en de differentiaaldiagnose omvat ernstige infecties, met potentieel snel (fataal/verslechterend) beloop.
- De diagnose is zeker, maar heeft een groot risico van ernstige complicaties.
- De patiënt (bijvoorbeeld vanwege leeftijd of comorbiditeit) heeft een verhoogd risico op ernstige ziekte of complicaties.

Deze drie situaties zijn van toepassing op het (jonge) kind met koorts.

De werkgroep volgt de NICE-richtlijn in welke situaties advies aan ouders dient te worden gegeven over handelwijze bij het kind met koorts, met specifieke aandacht voor hydratatie, voeding, temperatuurmeting, methoden om te koelen, optreden van alarmsymptomen.

Antipyretische interventies worden besproken bij [Uitgangsvraag 15](#).

Er is geen bewijs over de waarde van het meten van de temperatuur bij een kind met koorts met een klinisch goede conditie.

Advies aan ouders bij ontslag van de SEH dient in ieder geval te omvatten [113]:

- De onzekerheid over de diagnose en het beloop, en dit goed communiceren met de ouders.
- Verwachtingen over het beloop, ook als het beloop onbekend is.
- specificaties hoe hulp dient te worden gezocht en nadruk dat onnodige vertraging dient te worden voorkomen.
- Instructie op welke specifieke kenmerken en/of alarmsymptomen te letten (met name rode alarmsymptomen ([#Tabel 1](#) en [#Tabel 2](#))).

Er is beperkt bewijs over de optimale wijze en vorm waarop informatie aan ouders moet worden verstrekt. Er is een voorkeur om in ieder geval schriftelijke informatie te verstrekken [116]

### 3.11.2 Aanbevelingen uitgangsvragen 16 - 19

Voorlichting aan ouders dient te bestaan uit informatie over:

- Alarmsymptomen voor verslechtering van klinische toestand (zieke indruk, petechiën, dehydratie, niet goed reageren, dyspnoe).
- Hoe te handelen bij dehydratie.
- Het te verwachten beloop van het ziektebeeld.
- De onzekerheid van de diagnose op het moment van ontslag.
- Hoe hulp te zoeken bij alarmsymptomen of een beloop anders dan verwacht

Ouders moeten worden geïnstrueerd over tekenen van dehydratie: ingevallen fontanel, droge mond, ingezonken ogen, geen tranen, algehele zieke indruk.

Er is geen reden voor het thuis meten van lichaamstemperatuur bij een kind met koorts in een klinisch goede conditie

Bij dehydratie moeten ouders hun kind stimuleren tot vocht-intake en hulp zoeken.

Bij voorkeur wordt voorlichting schriftelijk gegeven.

Een essentieel onderdeel van het geven van goede instructie is de controle of ouders de instructies begrepen hebben en in staat zijn adviezen op te volgen.

## **4 VOORSTELLEN VOOR VERDER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK**

**De werkgroep sluit aan bij een aantal voorstellen voor verder wetenschappelijk onderzoek, zoals verwoord in de NICE-richtlijn:**

Een prospectieve studie om de prognostische waarde van symptomen die geïdentificeerd zijn als mogelijke vroege markers van meningokokkenziekte, zoals pijn van de ledematen en koude handen en voeten, na te gaan.

Onderzoek naar de rol van PCT in de beoordeling bij het kind met koorts, vooral t.o.v. de bestaande diagnostiek.

### **Overige voorstellen verder wetenschappelijk onderzoek**

Onderzoek naar de waarde van klinische symptomen bij zeer jonge kinderen met koorts (< 3 maanden).

Onderzoek naar de waarde van de combinatie van alarmsymptomen bij het kind met koorts ter identificatie van ernstige infectie.

Identificatie van het kind met symptomen van luchtweginfectie, die antibiotische behandeling behoeft. Vervolgonderzoek naar rol CRP en CPT voor identificatie van kind met symptomen van lagereluchtweginfecties die antibiotische behandeling nodig hebben.

Waarde van seriële PCT-metingen voor besluitvorming over het stoppen of aanpassen van antibioticabeleid.

Onderzoek naar de waarde van nieuwe diagnostische mogelijkheden voor verwekkers van bacteriële en virale infecties in bloed, urine of liquor, zoals PCR of Antigeen-detectie gericht op *S.pneumoniae* of PCR-enterovirus.

Onderzoek naar effectieve follow-upstrategieën bij het kind met koorts en informatie aan de ouders met betrekking tot alarmsymptomen bij ontslag van de SEH.

## 5 INDICATOREN

### 5.1 Gecombineerd gebruik van leukocytengetal en serum CRP bij kinderen met koorts

#### Gecombineerd aanvragen van leukocytengetal en CRP bij kinderen met koorts.

Relatie tot kwaliteit (AIRE 2.2.2)	De belangrijkste biomarker bij een kind met koorts om de kans op een ernstige bacteriële infectie vast te stellen is het serum C-reefief proteïne. Leukocytengetal draagt hier niet aan bij, maar wordt nog vaak bepaald.
Definitie (s) (AIRE 5.12)	
Teller (AIRE 5.12)	Kinderen met koorts bij wie zowel een leukocytengetal als CRP wordt bepaald.
Noemer (AIRE 5.12)	Kinderen met koorts die een bepaling van laboratoriumparameters krijgen.
In/ exclusiecriteria (AIRE 5.13)	Setting: SEH; leeftijd 3 maanden – 16 jaar; reden van komst: koorts; exclusie: belaste voorgeschiedenis (m.n. cardiaal, pulmonaal, neurologisch, nefrologisch, metabool, immuundeficiënt)
Type indicator	Procesindicator.
Kwaliteitsdomein (AIRE 2.4)	Effectiviteit, doelmatigheid.

#### 5.1.1 Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg (AIRE 2.2.3):

Bij een groot deel van de kinderen met koorts worden laboratoriumparameters bepaald. Het leukocytengetal heeft op basis van literatuur geen toegevoegde diagnostische waarde t.o.v. serum C-reefief proteïne (CRP) of het serum Procalcitonine (PCT) om het risico van ernstige bacteriële infecties in te schatten. Toch wordt frequent zowel het leukocytengetal als het CRP bepaald bij kinderen met koorts.

#### 5.1.2 Mogelijkheden tot verbetering (AIRE 2.2.4):

Het CRP is als snelst beschikbaar en kan daarom direct (tijdens de beoordeling) een bijdrage leveren aan de inschatting van het risico van ernstige bacteriële infecties. Dit in tegenstelling tot het leukocytengetal. Beperking van onnodige diagnostiek vergroot de doelmatigheid.

#### 5.1.3 Validiteit (AIRE 2.2.2; 5.14):

De richtlijn geeft een betere instructie t.a.v. het nut van biomarkers. De richtlijn adviseert om het leukocytengetal niet te bepalen, als men ook de beschikking heeft over CRP-bepaling. Door de bepaling van het leukocytengetal achterwege te laten kunnen kosten en tijd worden bespaard en kan deze indicator bijdragen aan een goed beeld van de kwaliteit van zorg voor deze groep kinderen.

#### 5.1.4 Betrouwbaarheid (AIRE 5.15)

Het resultaat van een laboratoriumparameterbepaling wordt geregistreerd als vast onderdeel in een (elektronisch) patiëntendossier.



### 5.1.5 Discriminerend vermogen (AIRE 5.16):

Op dit moment worden de biomarkers leukocytengetal en CRP veelvuldig gecombineerd bepaald. De richtlijn adviseert welke biomarkers bijdragend zijn. Opvolgen van de richtlijn zal leiden tot minder frequente uitvoering van gecombineerde bepalingen, waardoor variatie in het gebruik van biomarkers kan worden bepaald.

### 5.1.6 Minimale bias/beschrijving relevante case-mix (AIRE 5.19):

Beïnvloedende factoren kunnen zijn: basisrisico van ernstige bacteriële infecties bij kind met koorts, comorbiditeit (exclusiecriteria) en het volume van kinderen dat binnen SEH wordt gezien in een ziekenhuis.

### 5.1.7 Registreerbaarheid/haalbaarheid registratie/tijdsinvestering (AIRE 2.2.5; 5.18):

Vanwege de exclusiecriteria (comorbiditeit) en te verwachten beïnvloedende factoren vereist de registratie van deze indicator ook registratie van extra informatie. Derhalve stellen we voor de registratie van de indicator te beperken tot centra waarbij patiëntselectie op basis van elektronische gestandaardiseerde registraties van o.a. comorbiditeit mogelijk is.

## 5.2 Informatie aan ouders van kinderen met koorts

### Informatie aan ouders van kinderen met koorts

Relatie tot kwaliteit (AIRE 2.2.2)	Verstrekken van schriftelijke voorlichting over koorts aan ouders met kind met koorts, om complicaties van vertraagde diagnose en behandeling en onnodige herhaalcontacten terug te dringen.
Definitie (s) (AIRE 5.12)	Het percentage spoedeisende hulpen dat schriftelijke voorlichting verschaft over koorts bij kinderen.
Teller (AIRE 5.12)	Aantal ziekenhuizen (met kindergeneeskundige SEH zorg) in Nederland die schriftelijke voorlichting toepast.
Noemer (AIRE 5.12)	Aantal ziekenhuizen (met kindergeneeskundige SEH) in Nederland.
In/exclusiecriteria (AIRE 5.13)	
Type indicator	Structuuruitkomst.
Kwaliteitsdomein (AIRE 2.4)	Patiëntgerichtheid.

### 5.2.1 Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg (AIRE 2.2.3):

Er is veel zorg bij ouders met een kind met koorts over mogelijke ernstige oorzaak en complicaties. Angst voor mogelijke complicaties van koorts is voor ouders vooral de reden om hulp te zoeken en niet de aan- of afwezigheid van bepaalde ziektekenmerken. Dit leidt vaak tot (onnodige) hulpverlenerscontacten. Daarnaast is er nog steeds een klein aantal kinderen met koorts bij wie vertraagd hulpverlenerscontact wordt gezocht, tengevolge waarvan vertraagde diagnose en behandeling, en mogelijk ernstige complicaties optreden. Voorlichting aan ouders die met hun kind de SEH bezoeken, sluit vaak niet aan op de vragen van ouders omtrent het ziektebeeld van hun kind. Onderzoek heeft aangetoond dat ouders behoefte hebben aan voorlichting in aansluiting op een bezoek aan de SEH. Daarbij heeft schriftelijke voorlichting de

voorkeur. Er is een aantal alarmsymptomen voor het optreden van ernstige infecties of van een gecompliceerd beloop, die goed aan ouders kunnen worden uitgelegd.

#### **5.2.2 Mogelijkheden tot verbetering (AIRE 2.2.4):**

Zorgverleners kunnen de bestaande schriftelijke voorlichtingsmaterialen aanpassen aan de informatie die staat in de richtlijn. Zorgverleners die nog niet over een voorlichtingsbrochure beschikken, kunnen deze introduceren. Deze zorgverleners worden geadviseerd niet zelf een voorlichtingsbrochure te gaan ontwikkelen, maar hiervoor de informatie uit de richtlijn te gebruiken.

#### **5.2.3 Validiteit (AIRE 2.2.2; 5.14):**

Betere voorlichting en instructie over wanneer en hoe hulp te zoeken bij een onverwacht beloop na een bezoek aan de SEH met hun kind vanwege koorts, leidt bij ouders tot gericht hulpverlenerscontact en vermindert onnodig contact.

#### **5.2.4 Betrouwbaarheid (AIRE 5.15)**

Er zal worden geregistreerd of een SEH schriftelijke voorlichting toepast, met aandacht voor de elementen van voorlichting (informatie over koorts en koortsverlagende medicatie, over alarmsymptomen en over beloop en noodzaak herhaalbezoek).

#### **5.2.5 Discriminerend vermogen (AIRE 5.16):**

Er is op dit moment geen gestandaardiseerde schriftelijke voorlichting voor ouders van kinderen met koorts op de SEH. De richtlijn geeft advies in hoe schriftelijke voorlichting te introduceren.

#### **5.2.6 Minimale bias/beschrijving relevante case-mix (AIRE 5.19):**

Is niet van toepassing bij deze indicator. Het gaat om algemene voorlichting bij een specifieke doelgroep, i.e. kind met koorts op de SEH.

#### **5.2.7 Registreerbaarheid/haalbaarheid registratie/tijdsinvestering (AIRE 2.2.5; 5.18):**

De indicator heeft een lage registratielast, i.e. navragen per ziekenhuis of schriftelijke voorlichting bij kinderen met koorts op de SEH wordt toegepast.

## 6 BIJLAGE 1. EVIDENCE-TABELLEN

### 6.1 Tabel 5. Evidence-tabellen voor systematische reviews behorende bij uitgangsvragen 3 – 5

	Reference	Level	Study type	Patients, setting	Prevalence	Indextest	Referencetest	Sens	Spec	Other outcomes	Other remarks
[24]	Van den Bruel, A., et al., <i>Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review</i> . Lancet, 2010. <b>375</b> (9717): p. 834-845.	A1	SR	Studies: 15 studies on serious infections (composite outcomes) (N= 7,749); 6 studies on bacteraemia (N=4,121); 2 studies on gastroenteritis causing dehydration (N=269); 3 studies on meningitis (N=806); 2 studies on pneumonia (N=1,082); 2 studies on meningococcal infection (N=426); Patients: otherwise healthy children aged 1 month to 18 years. Some studies excluded children who used antibiotics prior to ED visit, prolonged duration of fever Setting: Studies were performed at emergency care settings, physical assessment units or general practitioners (cooperatives)	Median prevalence of serious infection: 15.4% (range 0.78% - 55.3%)	Diverse clinical signs and symptoms (see separate evidence table 3)	The reference standards used to establish the final diagnoses varied little: - bacteraemia: blood culture - meningitis cerebrospinal fluid analysis and culture - pneumonia: mostly chest radiography. - other: culture or radiographically proven, accompanying systemic signs of illness	Table 7 6.2.1	Table 7 6.2.1	Table 7 6.2.1	Settings (and results) were divided and reported in low (<5%), intermediate (5-20%) and high prevalence (>20%) settings;  Search period: unrestricted - June 2009
[27]	Elshout, G., et al., <i>Duration of fever and serious bacterial infections in children: a systematic review</i> . BMC Fam Pract, 2011. 12: p. 33.	A1	SR	Studies: 7 studies (N=1,644) Patients: Children aged 2 months to 6 years. Children with fever syndromes or immunodeficiencies were excluded. Setting: Emergency departments in Western countries with Hib vaccination coverage $\geq 80\%$	NA	Duration of fever	Mostly serious bacterial infections were defined based on blood or urine culture or radiology	NA	NA	Evidence inconclusive	Details on diagnostic performance of separate studies are provided in appendix of this paper Search period: January 1991 to December 2009

	Reference	Level	Study type	Patients, setting	Prevalence	Indextest	Referencetest	Sens	Spec	Other outcomes	Other remarks
[28]	Curtis, S., et al., <i>Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data Review</i> . Pediatrics, 2010. <b>126</b> (5): p. 952-60.	A1	SR	Studies: 10 studies on bacterial meningitis Patients: children up to 18 years, including neonates (1 study, neonates 13%), at risk of having bacterial meningitis or children in whom lumbar puncture was performed (N=4,929) Setting: 8 studies were performed in developing countries (N=4,222) at emergency departments or pediatric or district or base hospitals; 2 studies in Western countries at emergency departments (N=707)	Bacterial meningitis; Non Western settings ranges from 4.2 % to 19%; western settings from 6% to 10%.	Diverse clinical signs and symptoms (see separate evidence table 4), ranging from 3 to 30 signs and symptoms per study	Diverse microbiological tests Bacterial meningitis: Criteria for all studies included positive CSF culture and/or Gram stain Presumed bacterial meningitis or aseptic meningitis: studies applied criteria including a negative culture but other positive criteria such as at least increased CSF WBC	Table 8 6.2.2	Table 8 6.2.2	Table 8 6.2.2	Search period: 1985 – not specified
[35]	Huppler, A.R., J.C. Eickhoff, and E.R. Wald, Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: Review of the literature. Pediatrics, 2010. <b>125</b> (2): p. 228-33.	A1	SR	Studies: 21 studies (n= 8,540) Patients: children <90 days of age. Studies on specific infections, and studies including children with additional risk factors for infection were excluded. 6 studies included only children <1 mo, 6 studies 0-3 mo, 4 studies excluded children <1 mo. Setting: Not specified	Total mean prevalence of SBI was 10.9% Rate of SBI in high risk patients varied between 5.9% to 48.6%; rate of SBI in low risk patients ranged from 0.00 to 8.33%.	Low risk criteria according to Rochester criteria or derivants of Rochester criteria	Diverse microbiological tests Referencetests differed slightly for the studies, in particular for UTI: most studies applied positive culture in catheterized urine; 4 studies no description of reference standard; 2 studies included positive culture from bagged urine. Some studies included pneumonia as an SBI without microbiological confirmation, only radiographically proven.	Table 9 6.2.3	Table 9 6.2.3	Table 9 6.2.3	Search period: unrestricted - June 2009
[37]	Nigrovic, L.E., R. Malley, and N. Kuppermann, <i>Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies</i> . Arch Dis Child, 2012. <b>97</b> (9): p. 799-805.	A1	Meta-analysis	Setting: 8 studies, performed between 2002 – 2012, that evaluated the performance of the bacterial meningitis score in children with CSF pleiocytosis Patients: 5312 children with CSF pleiocytosis, of whom 4896 (932%) had sufficient data to calculate the bacterial meningitis score. Age criteria mostly 1 month – 18 years. Studies including patients who had received antibiotic treatment prior to presentation and/or lumbar puncture were excluded. Most studies excluded children with underlying chronic disease or immunodeficiency, some excluded children with focal bacterial infection, purpura, critical illness, traumatic LP, or referred patients. Children without risk predictors but with missing data were excluded; children with risk predictors but who had missing data were included.	Bacterial meningitis: 1242/5312 (23%); range in different studies: 4 to 100% Aseptic meningitis: 4070/5312 (77%, range 0 to 96%)	Bacterial meningitis score: identifies children with CSF pleiocytosis at very low risk of bacterial meningitis, including the following features: negative CSF Gram stain, CSF ANC <1000 cells/µl, CSF protein <80 mg/dl, peripheral blood ANC <10000 cells/µl, and no seizure at or prior to initial presentation. Cut offs used for analysis: score of 0/5 predictors: very low risk, ≥1/5	Bacterial meningitis: some differences between studies: positive CSF culture, either or not with CSF pleiocytosis, positive Gram stain, blood culture, latex agglutination, bacterial PCR.	Sensitivity of bacterial meningitis score 99.3% (95% CI 98.7 – 99.7%, n=1224/1233)	Specificity of bacterial meningitis score 62.1% (95% CI 60.5 – 63.7%, 2274/3663)	NPV: 99.7% (95% CI 99.3 – 99.9%, 2274/2283) LR+ 2.6 (95% CI 2.5 – 2.7) LR- 0.01 (95% CI 00.01 – 0.02) 9 patients with bacterial meningitis were ‘very low risk’ according to bacterial meningitis score. 3 were <2 months old, without petechiae or purpura, and had meningococcal meningitis.	Search period, Medline, Embase, 2002 - 2012

Reference	Level	Study type	Patients, setting	Prevalence	Indextest	Referencetest	Sens	Spec	Other outcomes	Other remarks
			7/8 studies were prior to PCV7 vaccination programme QUADAS criteria: sufficient/good for all included studies		predictors: not low risk					
[34] Hiu C., N.G., Tsertsvadze A., Yazdi F., Tricco A., Tsouros S., Skidmore B., Daniel R., <i>Diagnosis and management of febrile infants (0-3 months)</i> . Evidence report/Technology assessment, 2012. Contract No. HHS A 290-2007-10059-I	A1	SR	Studies: 84 Patients: otherwise healthy infants 0 – 3 months with fever (rectal temperature $\geq 38.0$ °C) Setting: emergency care, hospitalized children, outpatient clinics, acute care facilities in primary care Case reports, systematic reviews, cost-effectiveness analyses, articles with no patient data specific to our inclusion criteria (e.g., editorials without any data, decision analyses), and those written in languages other than English were excluded. the SR tried to answer 6 key questions	Total mean prevalence of SBI was 10.9% Rate of SBI in neonates 0 – 28 d: range 11.5 – 25.3%; Older infants >28d: 4.1 – 13.0%. Rate of SBI ED: 4.1 – 25.3 HSV infection: (little evidence) Range 0.3 – 2.0%	Low risk criteria according to Rochester criteria or derivants of Rochester criteria (table) Laboratory tests: CRP, WBC, ANC, PCT, urinalysis, CSF (pleiocytosis), ESR., ABC Clinical signs and symptoms, including YOS and YIOS scores Assessed as: 1. combined clinical and laboratory data 2. clinical data alone 3. laboratory data alone	SBI defined by diverse microbiological tests Referencetests differed slightly for the studies, no overall definition of SBI was applied; different definitions of individual studies were maintained HSV infection was also considered serious infection	Philadelphia, Rochester, Boston, Milwaukee criteria: Sens Range 84.4 – 100.0%; spec Range 26.6 – 69.0%, NPV range 93.7 – 100.0%. Low risk criteria had higher sens in older infants, except for Rochester criteria YIOS sens 76.0%, spec 81.9%, NPV 96.0% Combined clinical (eg well, ill, good appearance) and laboratory features (eg. WBC, ESR< CRP, ABC, and/or urine dipstick test); sens range 68.3 – 99.1% (SBI) Clinical history (ie., No history of recent immunization or rapid influenza test negative result; sens range 94.0 – 95.4%, spec 11.3 – 33.2% (SBI) ; Age $\leq 30$ days: sens 35%, spec 76.4% ; Gender: sens 74.0%, spec 42.9%; Degree of fever $\geq 39.5$ °C: sens range 7.3 – 26.1%, spec 90.5 – 99.0% (SBI); 40.0°C range 5.1 – 12.5% (bacteraemia); not previously well sens 21.7%, spec 88.5%. Ill appearance: sens range 21.0 – 33.3% Clinical appearance (ill, toxic, impression of sepsis): sens range 80.0 – 100.0%, spec 96.1 – 98.3% (bacteraemia) No relation between SBI and clinical history of the mother ROC ANC: 78%; ROC ABC: 81%; ROC WBC Range 59.0 – 69.0% ROC CRP: 84% Sens Urinalysis: range 81.0 – 85.0%, Spec: 92.0 – 100.0%. Sens spun urine: range 40.0 – 65.0%, spec range: range 85.0 – 94.0% NPV for low-risk criteria was >90% in all studies PPVs for total SBI varied markedly and ranged from 3.3 percent to 71.4 percent. PPVs for predicting bacteremia were low, ranging from 0.5 percent (Rochester Criteria in age range 29-60) to 40.0 percent (ESR $\geq 30$ mm/h). The PPV for predicting meningitis across the	Search period: unrestricted – 2010 in MEDLINE, CINAHL, Embase, Psucinfo, EBM reviews, Cochrane (trial registry and syst reviews db)		

	Reference	Level	Study type	Patients, setting	Prevalence	Indextest	Referencetest	Sens	Spec	Other outcomes	Other remarks
										combined clinical and laboratory criteria ranged from 0.5 percent to 5.4 percent	
[34]										<p>PPVs for laboratory criteria ranged from 6.3 percent (CRP at 20 g/L) to 43.8 percent (WBC <math>5-15 \times 10^9/L</math>). PPV low risk criteria range 3.3 – 48.6%. PPV clinical data alone: range 3.3 (age &lt;30 days) – 17.5% (rapid influenza test)</p> <p>32/4497 who were classified as low risk had SBI (0.7%): 9 studies. From 6 studies: 25 low risk infants with SBI had no complications and uneventful recovery after delayed diagnosis and treatment.</p> <p>Children with RSV: OR ranged 0.08 – 0.58 for having SBI</p> <p>Children with influenza A/B: OR ranged 0.13 - 0.28 for having SBI</p> <p>Prevalence SBI in virus pos children: range 0 – 7.0%</p> <p>Prevalence SBI in virus negative children: range 9.6 – 19.8%</p> <p>Most SBI were UTI (range 5.6 – 11.3%) in studies: significant less UTI in virus positieve children. Insufficient data to show relation between viral status and meningitis (prev range 0 – 0.9%) or bacteraemia (prev range 0 – 2.3%)</p> <p>Evidence for HSV infection was scarce: 4 studies, including 7 infants with HSV infection, no conc SBI were observed</p> <p>Drug related harms: 0.4% rash and 18.9% infiltration of intravenous line.</p> <p>Parental compliance followup visits/telephone calls: 77.4 – 99.8%</p>	

**6.2 Tabel 6. Aanvullende observationele diagnostische studies (publicatiedatum na verschijnen van systematische reviews): uitgangsvragen 3 - 5**

	Reference	Level	Study type	Patients, setting	Prevalence	Indextest	Reference-test	Sensitivity	Specificity	Other outcomes	Other re- marks
[38]	Craig, J.C., et al., <i>The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses.</i> BMJ, 2010. <b>340</b> : p. c1594.	A2	Prospective cohort study	Setting: Emergency department Westmead Children’s hospital Australia, 2004 – 2006  Patients: children with fever, n=15,781, aged <5 years (4.7% was <3 mo), included if measured axillary temperature ≥38.0 °C, parental report of fever measured ≥38.0 °C at home, parental report of child ‘felt hot’, or presenting problem related to fever as determined by triaging nurse	Serious bacterial infections 7.2%; divided in UTI 3.4%, pneumonia 3.4%, bacteraemia 0.4%, and clinically diagnosed infection/no bacterial infection	40 clinical signs and symptoms	Diverse microbiological and radiographical tests at discretion of physician, with standardized follow up  No bacterial infection was defined as negative reference tests (chest radiograph, urine culture, blood culture), or absent reference tests in whom disease resolved spontaneously within 14 days without antibiotics	Sens of clinician’s judgment to predict UTI or pneumonia or bacteraemia: range 10-50%	Spec of clinician’s judgment to predict UTI or pneumonia or bacteraemia: range 90-100%	Polytomous model with 26 items ROC UTI 0.80 (95% CI 0.78 – 0.82); pneumonia 0.84 (95% CI 0.83 – 0.86), bacteraemia 0.88 (95% CI 0.84 – 0.92); Validation ROCs were UTI 0.78 (95% CI 0.74 – 0.81); pneumonia 0.84 (95% CI 0.82 – 0.87); bacteraemia 0.74 (95% CI 0.66 – 0.90) OR’s with 95% CIs of 26 items are presented graphically in original paper: <i>Significant positive ORs for UTI:</i> signs of UTI: ill appearance, decreased intake, height of body temperature and chronic disease. <i>Significant negative ORs for UTI:</i> signs of RTI, diarrhoea, age >3 <i>Significant positive ORs for pneumonia:</i> ill appearance, cough, height of body temperature, chronic disease and several signs of LRTI. <i>Significant negative ORs for pneumonia:</i> age >3 months, signs of URTI, rash, stridor and wheeze. <i>Significant positive ORs for bacteraemia:</i> Ill appearance, elevated heart rate, chronic disease crying and focal bacterial infection <i>Significant negative ORs for bacteraemia:</i> signs of URTI, and age > 3 months. The model outperformed physician judgment Antibiotics prescription: UTI 66% (359/543) Pneumonia 69% 366/533) Bacteraemia 81% (52/64) Non SBI 20% (2686/13557)	Excluded were children who were transferred from a different hospital; cancer and transplant recipients.
[29]	Brent, A.J., et al., <i>Evaluation of temperature-pulse centile charts in identifying serious bacterial illness: Observational cohort study.</i> Arch Dis Child, 2011. <b>96</b> (4): p. 368-373.	A2	Prospective cohort study	Setting: Two cohorts, one cohort at an emergency department in the UK, 2000 – 2002; one cohort consisted of children with meningococcal disease	Cohort 1: Serious bacterial infections 4.0% (UTI, pneumonia, sepsis, meningitis, septic arthritis, osteomyelitis, empyema, mastoiditis)  Cohort 2: meningococcal disease, n=325	Heart rate, defined according to APLS tachycardia, age specific centile values, and age-adjusted centile values	Diverse microbiological and radiographical tests at discretion of physician, with standardized follow up	<i>Age specific temperature pulse centiles</i>  >97th centile 13.7 (5.7 - 26.3)  >90th centile 21.6 (11.3 - 35.3)	89.4 (87.5 - 91.1)	PPV: 5.3 (2.2 - 10.6) NPV: 96.0 (94.6 - 97.1) LR+: 1.4 (0.69 - 2.7) LR-: 0.96 (0.48 - 1.9)	Also diagnostic performance measures presented for cohort 2, children with meningococcal disease, in original paper

				<p>who presented to hospitals in the UK, identified in a national registry, 1997 – 1999</p> <p>Patients: cohort 1 consisted of N=1,360 children at risk of SBI, aged 3 months – 10 years (median age 21 mo, IQR 9 – 47 mo)</p> <p>cohort 2: N=325 children with median age of 23 mo (IQR 9 – 50 mo) with meningococcal disease who presented to hospitals in the UK</p>	<p>of whom n=86 (31%) presented with severe disease</p>			<p>80.0 (77.6 - 82.3)</p> <p>&gt;75th centile 43.1 (29.3 - 57.8)</p> <p>61.7 (58.8 - 64.5)</p> <p>&gt;50th centile 74.5 (60.4 - 85.7)</p> <p>36.2 (33.4 - 39.0)</p> <p><i>Age-specific pulse centiles</i></p> <p>&gt;97th centile 2.0 (0.04 - 10.4)</p> <p>97.7 (96.7 - 98.5)</p> <p>&gt; 90th centile 21.6 (11.3 - 35.3)</p> <p>90.8 (89.0 - 92.4)</p> <p>&gt;75th centile 45.1 (31.1 - 59.7)</p> <p>75.7 (73.1 - 78.1)</p> <p>&gt; 50th centile 72.5 (58.3 - 84.1)</p> <p>48.6 (45.7 - 51.5)</p> <p><i>APLS tachycardia</i> 66.7 (52.1 - 79.2)</p> <p>59.2 (56.3 - 62.0)</p>	<p>PPV: 4.5 (2.3 - 7.9) NPV: 95.9 (94.5 - 97.1) LR+: 1.2 (0.76 - 1.8) LR-: 0.96 (0.63 - 1.5)</p> <p>PPV: 4.7 (2.9 - 7.0) NPV: 96.2 (94.5 - 97.4) LR+: 1.2 (0.58 - 2.3) LR-: 0.90 (0.45 - 1.8)</p> <p>PPV: 4.8 (3.4 - 6.6) NPV: 97.0 (95.0 - 98.4) LR+: 1.1 (0.50 - 2.6) LR-: 0.75 (0.33 - 1.7)</p> <p>PPV: 3.6 (0.1 - 18.3) NPV: 95.8 (94.5 - 96.9) LR+: 2.7 (2.2 - 3.4) LR-: 0.96 (0.76 - 1.2)</p> <p>PPV: 9.2 (4.7 - 15.9) NPV: 96.4 (95.1 - 97.4) LR+: 2.4 (1.6 - 3.7) LR-: 0.86 (0.57 - 1.3)</p> <p>PPV: 7.2 (4.6 - 10.7) NPV: 96.9 (95.6 - 97.9) LR+: 1.7 (0.84 - 3.3) LR-: 0.78 (0.40 - 1.5)</p> <p>PPV: 5.8 (4.1 - 7.9) NPV: 97.6 (96.0 - 98.7) LR+: 1.3 (0.58 - 3.1) LR-: 0.64 (0.28 - 1.5)</p> <p>PPV: 6.6 (4.6 - 9.1) NPV: 97.6 (96.2 - 98.6) LR+: 1.5 (0.67 - 3.4) LR-: 0.65 (0.29 - 1.46)</p> <p>Trend analysis: Age specific temperature pulse centiles: p=0.288</p> <p>Age specific pulse centiles: p=0.0005</p> <p>APLS tachycardia: p=0.0002</p>	<p>Exclusion criteria cohort 1: direct resuscitation after presentation at ED (for details in- and exclusion criteria of cohorts: referred to other papers)</p>
[43]	Nijman, R.G., et al., <i>Can urgency classification of the Manchester triage system predict serious bacterial infections in febrile</i>	A2	Prospective observational study	<p>Setting: Emergency department, the Netherlands, 2008 – 2009</p> <p>Patients: children</p>	<p>Serious bacterial infections 11% (n=131); of which pneumonia 53%, UTI 21%; meningitis/septicaemia 3.8%; other SBI 21%</p>	Manchester Triage System	Diverse microbiological and radiographical tests at discretion of physician	<p>MTS U1-2 vs U3-5</p> <p>0.42 (95% CI 0.33 – 0.51)</p> <p>0.69 (0.95% CI 0.66 – 0.72)</p>	<p>PPV: 0.14 (95% CI 0.10 – 0.17) NPV: 0.941 (95% CI 0.89 – 0.93) LR+: 1.35 (95% CI 1.08 – 1.69) LR-: 0.84 (95% CI 0.73 – 0.98)</p>	<p>Exclusion criteria: chronic comorbidity</p>



	<i>children?</i> Arch Dis Child, 2011. <b>96</b> (8): p. 715-722.			with fever, N=1,255, aged 1 month – 16 years (median age 1.8 years, IQR 0.9 – 3.9), included if temperature $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ at ED, or recent high fever or fever as reason for referral,						ROC of MTS (5 categories) to predict SBI: 0.57 (95% CI 0.52 – 0.62)	
[39]	Brent, A.J., et al., <i>Risk score to stratify children with suspected serious bacterial infection: observational cohort study.</i> Arch Dis Child, 2011. <b>96</b> (4): p. 361-7.	A2	Prospective observational cohort study	Setting: Emergency department, UK, 2000 - 2002  Patients: children, N=1,951, aged 1 month – 15 years (median age 19 mo), included if differential diagnosis at presentation included acute infection	Serious bacterial infection 3.8% (UTI, pneumonia, sepsis, meningitis, septic arthritis, osteomyelitis, empyema, mastoiditis)	16 clinical signs and symptoms, Prediction model including 8 variables	Diverse microbiological and radiographical tests, standard defined according to Royal college of Paediatrics and Child Health working group in recognising acute illness in children	NA	NA	Univariate odds ratios, sens/spec/PPV/NPV/LR+/LR- for clinical signs are presented (not included in evidence table)  Multivariable odds ratios for variables in final model are presented:  History of developmental delay (OR: 5.4 (95% CI 1.6 – 18.6)); risk factor for infection (OR: 4.2 (95% CI 0.9 – 20.9)); state variation (OR: 1.3 (95% CI 0.3 – 4.7)); temperature (OR: 1.9 per category (95% CI 1.4 – 2.7)) capillary refill time (OR: 1.9 (95% CI 0.6 – 5.8)); dehydration (OR: 3.9 per category (95% CI 2.0 – 7.6)); tachypnoea (OR: 1.2 (95% CI 0.6 – 2.2)); hypoxia (OR: 1.6 per category (95% CI 1.1 – 2.4))  A risk score can be calculated using included variables  Risk of SBI (%) Score $\leq 5$ : 1.9 (95% CI 1.2 – 2.9) Score 6: 7.9 (95% CI 4.7 -12.4) Score 7: 13.2 (95% CI 6.2 – 23.6) Score 8: 17.7 (95% CI 8.4 – 30.9) Score $>8$ : 34.5 (95% CI 17.9 – 54.3)  ROC of model 0.77 (95% CI 0.71 – 0.83)	Exclusion criteria: requirement of direct resuscitation (details referred to elsewhere)
[32]	Rudinsky, S.L., et al., <i>Serious bacterial infections in febrile infants in the post-pneumococcal conjugate vaccine era.</i> Acad Emerg	A2	Cohort study, nested case control	Setting: Emergency department of tertiary military hospital, US, 2002 - 2003  Patients: children, n=985, aged $<24$	Serious bacterial infections 13.1%; pneumonia 8.3%; UTI 4.6%; bacteraemia 0.7%	WBC, temperature, age	Diverse microbiological tests, standardized age-related protocol to perform tests, final decision to perform test with attending physi-	Temperature ( $^{\circ}\text{C}$ ) $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ 0.83 (0.75–0.88)  $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ 0.67 (0.59–0.75)  $\geq 40.0^{\circ}\text{C}$	0.18 (0.16–0.21)  0.36 (0.33–0.39)	LR+: 1.02 (0.93–1.11) LR-: 0.93 (0.63–1.37)  LR+: 1.06 (0.93–1.20) LR-: 0.90 (0.70–1.16)	No exclusion criteria are mentioned

	Med, 2009. <b>16</b> (7): p. 585-590.			months (median age 12 mo, IQR 8 – 17mo); children <3 months included if temperature $\geq 38.0$ °C, 3 – 24 months if $\geq 39.0$ °C measured at ED or at home, n=9 of whom 1 had SBI were aged <1 month			cian; SBI were pneumonia, UTI, meningitis, bacteraemia	0.29 (0.22–0.38)	0.70 (0.67–0.73)	LR+: 0.99 (0.75–1.32) LR-: 1.00 (0.90–1.12)  No significant difference in SBI rate between different age groups	
[33]	Garcia, S., et al., <i>Is 15 days an appropriate cut-off age for considering serious bacterial infection in the management of febrile infants?</i> <i>Pediatr Infect Dis J</i> , 2012. <b>31</b> (5): p. 455-458.	A2	Cross sectional descriptive study, embedded in prospective observational cohort study	Setting: Pediatric emergency department of a tertiary teaching hospital, Spain, 2003 – 2010  Patients: previously healthy children with fever, N=1,575, aged <3 months (of whom 328 were $\leq 28$ days); included were children with fever without source ie. axillary or rectal temperature of $\geq 38.0$ °C at ED or at home without catarrhal, respiratory signs diarrhoea, and normal physical examination.	Serious bacterial infections 19.7%, 7 – 14 days old: 31.9%, 15-21 days old: 33.3%, >21 days old 18.3%	age	Urine, blood and liquor culture were, ordered according to protocol, including standardized telephonic follow up for non-hospitalised children	NA	NA	Low risk criteria (previously healthy, well appearance, negative urine dipstick result, leucocyte levels $5 - 15 \times 10^9/L$ , $< 10 \times 10^9/L$ neutrophils, PCT $< 0.5 \text{ ng/mL}$ , CRP $< 20 \text{ mg/L}$ , no pleiocytosis in CSF, normal findings on clinical examination after several hours:  599/988 = 61%; 449 (75%) manages as outpatient of whom 34 (7,5%) had an unexpected revisit an 16 children had a scheduled return visit due to positive cultures obtained at prior visits	Children were excluded if fever was noted at home without use of a thermometer; children with diarrhoea, and respiratory signs were excluded. Also prematurely born children, children who had received antibiotics, and previously hospitalised children were excluded.
[44]	Thompson, M., et al., <i>Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care.</i> <i>Health Technol Assess</i> , 2012. <b>16</b> (15): p. 1-100	A2	Validation study of clinical prediction rules using 7 datasets (prospective observational cohorts)	Setting: 7 datasets (N=11,045) ambulatory care settings (Emergency department, General practitioners, outpatient clinics, paediatric assessment units); 4 in NL, 2 in UK; 1 in Belgium  Patients: previously healthy children aged 1 month- 18 years	Serious infections, ranging from 0.78% to 44.71%	YOS, five stage decision tree, pneumonia rule, meningitis rule	Serious infection, defined as sepsis (including bacteraemia), meningitis, pneumonia, osteomyelitis, cellulitis, gastroenteritis with severe dehydration, complicated urinary tract infection (positive urine culture and systemic effects such as fever) and viral respiratory tract infections	Table 10 6.2.4	Table 10 6.2.4	Table 10 6.2.4	Separate analyses for non-referred children  Details and definitions for different datasets in original studies

							complicated by hypoxia (e.g. bronchiolitis)				
[36]	Nijman R. G. et al <i>Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: diagnostic study.</i> BMJ, 2013; 346:f1706 doi. 10.1136/bmj/f1706.	A2	Prospective observational study: 2 derivation cohorts and 1 validation cohort	Patients: Derivation cohorts: 2,717 children with fever aged 1 month to 16 years. Children with chronic comorbidity and antibiotic use prior to ED visit were excluded, as well as return visits. Derivation cohort 1, n=1,750: fever as defined as measured at ED >38.5°C, measured at home or reason to visit or for referral. Derivation cohort 2, n=967: fever was defined as ≥38.0°C. Validation cohort: 487 children aged 1 month to 16 years presenting to A&E department with an acute infection. Children with chronic comorbidity were excluded. Fever was defined as documented by parents, or triaging nurse (≥38.5°C) Setting: Derivation 1: university hospital, Netherlands, emergency department, 2003 – 2005 Derivation 2: teaching hospital, Netherlands, emergency	SBI Derivation cohort 1: 13% (n=222, including pneumonia n= 105 and other SBI n= 117) Derivation cohort 2: 12% (n=119, including pneumonia n=66, other SBI n=53) Validation cohort: 25% (n=124, including pneumonia n=59, other SBI n=65)	Clinical signs and symptoms, CRP, clinical prediction model Clinical signs included in the model were: age, sex, heart rate, respiratory rate, ill appearance, body temperature, duration of fever, chest wall retractions, oxygen saturation and peripheral capillary refill	Reference standard of SBI, consisting of positives cultures from otherwise sterile sites, abnormal radiologic findings and consensus diagnosis based on standardised follow-up.	Pneumonia: Risk of ≥2.5%: 0.90 (0.85 to 0.96) Risk of ≥5%: 0.78 (0.71 to 0.86) Risk of ≥10%: 0.60 (0.50 to 0.71) Risk of ≥15%: 0.47 (0.37 to 0.56) Risk of ≥30%: 0.16 (0.10 to 0.22)  Other SBI Risk of ≥2.5%: 0.90 (0.84 to 0.96) Risk of ≥5%: 0.82 (0.74 to 0.89) Risk of ≥10%: 0.70 (0.61 to 0.79) Risk of ≥15%: 0.55 (0.46 to 0.64) Risk of ≥30%: 0.19 (0.12 to 0.26)	0.40 (0.36 to 0.45) 0.64 (0.61 to 0.67) 0.84 (0.82 to 0.85) 0.92 (0.90 to 0.93) 0.99 (0.98 to 0.99)  0.56 (0.53 to 0.60) 0.72 (0.70 to 0.74) 0.85 (0.84 to 0.87) 0.91 (0.90 to 0.93) 0.98 (0.97 to 0.99)	Pneumonia (odds ratios, 95% CI): Age 2.76 (0.99 to 7.69), 1.01 (0.95 to 1.08), Sex 1.14 (0.81 to 1.61), Duration of fever, 1.24 (1.11 to 1.38), Temperature 1.33 (1.05 to 1.69), Tachypnoea 1.55 (0.99 to 2.42), Tachycardia 0.96 (0.63 to 1.46), Oxygen saturation 4.92 (2.53 to 9.54), Capillary refill time 0.84 (0.33 to 2.10), Chest wall retractions 1.61 (0.93 to 2.76), Ill appearance 1.18 (0.79 to 1.75), LnCRP 1.89 (1.58 to 2.27)  Other SBI (odds ratios, 95% CI): Age 0.18 (0.08 to 0.39) and 1.11 (1.05 to 1.18), Sex 2.01 (1.37 to 2.94), Duration of fever 0.97 (0.86 to 1.10), Temperature 0.98 (0.75 to 1.26), Tachypnoea 0.90 (0.48 to 1.69), Tachycardia 0.98 (0.62 to 1.56), Oxygen saturation 0.04 (0.00 to 19.22), Capillary refill time 1.35 (0.53 to 3.42), Chest wall retractions 0.02 (0.00 to 1.85), Ill appearance 1.31 (0.84 to 2.05), LnCRP 3.11 (2.50 to 3.87)	Pneumonia: Model without CRP, derivation: 0.76 (0.68 to 0.84) Model with CRP, C-statistic derivation: 0.81 (0.73 to 0.88), validation: 0.80 (0.72 to 0.89) Other SBI: Model without CRP, derivation: 0.73 (0.66 to 0.80) Model with CRP, derivation 0.86 (0.79 to 0.92), validation: 0.69 (0.53 to 0.86)

				department, 2007 Validation: paediatric as- sessment unit, university hospi- tal, UK, 2005-6								
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--

### 6.2.1 Tabel 7. Resultaten van systematische review van Van den Bruel et al. [24]

<i>Clinical signs or symptoms</i>	Prevalence in study	Age in study	Positive LR (95% CI)	Negative LR (95% CI)
<b>Potential warning signs for serious illness (positive likelihood ratio &gt;5.0 in at least one study)</b>				
<i>Global assessment</i>				
Parental concern	Low	< 17 years	14.40 (9.30–22.10)	0.55 (0.39–0.78)
Clinician instinct that something is wrong	Low	< 17 years	23.50 (16.80–32.70)	0.38 (0.24–0.60)
Clinical impression	Low	< 17 years	8.30 (6.25–11.10)	0.37 (0.23–0.62)
	Intermediate	3 – 36 months	1.05 (0.15–7.48)	1.00 (0.90–1.11)
	Intermediate	< 24 months	2.75 (1.56–4.86)	0.64 (0.41–1.00)
	Intermediate	≤ 15 years	4.27 (2.98–6.11)	0.26 (0.12–0.56)
	Intermediate	1 month to 5 years	4.14 (2.33–7.35)	0.28 (0.10–0.77)
Child appears ill	Intermediate		2.20 (1.78–2.78)	0.65 (0.55–0.77)
	High		1.40 (1.15–1.71)	0.67 (0.50–0.88)
<i>Child behaviour</i>				
Changed crying pattern	Low	<17 years	10.50 (4.62–13.20)	0.67 (0.51–0.89)
	High	1–36 months	0.74 (0.56–0.96)	1.30 (1.07–1.60)
	High	1 month to 15 years	0.49 (0.25–0.96)	1.16 (1.03–1.31)
Child drowsy	Low	<17 years	6.60 (4.17–10.50)	0.65 (0.49–0.86)
	Intermediate	3 months to 6 years	1.99 (1.29–3.08)	0.65 (0.42–1.00)
	High	1 month to 15 years	2.43 (1.82–3.26)	0.37 (0.25–0.56)
Child moaning	Low	<17 years	5.90 (1.97–17.70)	0.92 (0.81–1.03)
Child inconsolable	low	<17 years	5.50 (2.66–11.50)	0.83 (0.69–0.99)
<i>Circulatory and respiratory features</i>				
Cyanosis	Low	<17 years	52.20 (10.50–258)	0.93 (0.85–1.03)
	High	3 months to 16 years	2.66 (1.73–4.10)	0.87 (0.82–0.93)
	High	1 month to 15 years	50.20 (2.97–846)	0.88 (0.81–0.95)
Poor peripheral circulation	Low	<17 years	38.80 (11.20–134)	0.90 (0.80–1.02)
	Intermediate	1 month to 5 years	4.71 (2.07–10.7)	0.52 (0.29–0.94)
	Intermediate	1 month to 5 years	10.50 (5.00–22.1)	0.04 (0.03–0.60)
	High	3 months to 16 years	17.70 (2.36–132)	0.92 (0.88–0.96)
	High	1 month to 5 years	11.70 (4.78–28.7)	0.55 (0.43–0.69)
	High	1 month to 15 years	3.71 (2.32–5.93)	0.56 (0.44–0.73)
	High	1 –36 months	2.39 (1.50–3.82)	0.83 (0.73–0.94)
Crackles	Low	<17 years	6.00 (3.52–10.10)	0.72 (0.56–0.91)
	Intermediate	2–59 months	1.51 (0.81–2.83)	0.92 (0.79–1.07)
Decreased breathing sounds	Low	<17 years	9.30 (4.42–19.70)	0.82 (0.68–0.98)
	Intermediate	2–59 months	2.21 (0.89–5.50)	0.93 (0.84–1.04)
Short of breath	Low	<17 years	9.30 (5.83–14.80)	0.64 (0.48–0.85)
	Intermediate	2–59 months	1.11 (0.70–1.74)	0.96 (0.78–1.18)

	High	1-36 months	3.60 (2.06-6.28)	0.81 (0.72-0.91)
Rapid breathing	Low	<17 years	9.78 (5.71-16.70)	0.70 (0.55-0.89)
	Intermediate	<2 years	3.08 (2.41-3.94)	0.37 (0.23-0.60)
	High	3 months to 16 years	1.26 (1.07-1.49)	0.80 (0.68-0.94)
Miscellaneous				
Meningeal irritation	Low	<17 years	25.70 (3.09-213)	0.97 (0.91-1.03)
	Intermediate	3 months to 6 years	275 (16.70-4526)	0.52 (0.35-0.76)
	Intermediate	>1 month to 16 years	13.90 (5.41-35.60)	0.61 (0.47-0.79)
	High	1 month to 15 years	2.57 (2.16-3.06)	0.01 (0.00-0.15)
Petechial rash	Low	<17 years	12.50 (1.65-94.9)	0.97 (0.91-1.03)
	Intermediate	3 months to 6 years	83.70 (4.50-1475)	0.86 (0.73-1.01)
	Intermediate	>1 month to 6 years	9.00 (5.26-15.3)	0.28 (0.16-0.48)
	Intermediate	≤15 years	7.00 (4.60-10.70)	0.19 (0.08-0.46)
	High	1 month to 15 years	6.18 (2.68-14.30)	0.81 (0.73-0.91)
	Intermediate	1-36 months	8.90 (2.63-30.40)	0.75 (0.63-0.91)
Seizures	Low	<17 years	20.70 (4.83-88.60)	0.94 (0.86-1.03)
	Intermediate	6 months to 6 years	5.90 (1.79-19.00)	0.80 (0.59-1.08)
	Intermediate	3 months to 6 years	3.50 (1.69-7.17)	0.76 (0.58-1.00)
	High	1 month to 15 years	1.68 (0.66-4.27)	0.96 (0.90-1.04)
Unconsciousness	Low	<17 years	19.80 (6.17-63.50)	0.91 (0.81-1.02)
	Intermediate	3 months to 6 years	155 (9.03-2677)	0.73 (0.57-0.93)
Decreased skin elasticity	High	1 month to 5 years	10.70 (3.87-29.8)	0.67 (0.56-0.81)
Hypotension	Intermediate	≤15 years	9.40 (1.99-44.70)	0.74 (0.56-0.99)
Any abnormal finding in history or physical examination	Intermediate	<24 months	4.42 (2.87-6.80)	0.18 (0.71-0.44)
<b>Clinical decision rules with the potential to rule in or rule out serious infection (positive likelihood ratio &gt;5.0 or negative likelihood ratio &lt;0.2 in at least one study)</b>				
All serious infections				
Yale observation scale	Intermediate	<24 months	6.70 (4.00-11.10)	0.16 (0.13-0.53)
	Intermediate	57-180 days	1.10 (0.62-1.98)	0.97 (0.82-1.15)
	Intermediate	1-36 months	2.70 (1.72-4.13)	0.19 (0.03-1.17)
	High	26-56 days	2.30 (1.32-3.90)	0.68 (0.50-0.93)
	High	<3 years	1.80 (1.38-2.35)	0.68 (0.55-0.85)
	High	7 days-36 months	1.60 (0.66-3.78)	0.91 (0.74-1.12)
	High	7 days-36 months	1.30 (0.58-2.92)	0.93 (0.74-1.18)
Yale observation scale or any abnormal finding	Intermediate	<24 months	2.33 (1.79-3.04)	0.17 (0.06-0.51)
Five-stage decision tree	Low	<24 months	6.70 (4.00-11.10)	0.16 (0.13-0.53)
<i>Pneumonia</i>				
Short of breath and parent concerned illness different	Low	<17 years	11.3 (9.59-13.30)	0.07 (0.01-0.46)
Short of breath and clinician concerned something is wrong	Low	<17 years	13.80 (11.60-16.30)	0.07 (0.01-0.45)
<i>Meningitis</i>				
Any abnormal neurological finding or sought care <48 hrs	Intermediate	6 months to 6 years	3.32 (2.65-4.16)	0.05 (0.003-0.77)
Petechiae or nugal rigidity	Intermediate	3 months to 6 years	395 (24.40-6377)	0.31 (0.17-0.57)
<i>Dehydration from gastro enteritis</i>				
Any two of: absent tears, dry mucous membranes, ill appearance, poor peripheral circulation	High	1 month to 5 years	6.10 (3.80-9.80)	0.24 (0.15-0.39)
<b>Clinical features of limited help in confirming or excluding the possibility of any serious infection (no 95% CI were given)</b>				
<i>Global assessment</i>				

No obvious source of fever	Intermediate		3.04	0.87
Decision rule	High		2.07	0.38
Nice traffic light system	High		1.20	0.50
Manchester triage system	High		1.35	0.43
Decision rule	High		1.31	0.52
<i>Child behaviour</i>				
Child no longer smiles	Low		4.24	0.6
Child is irritable	Low and High		1.33 – 2.34	0.57 – 0.86
Child is somnolent	Low		2.25	0.81
Child is reactive	High		1.33 – 1.97	0.56 – 0.79
<i>Respiratory signs</i>				
Changed breathing pattern	Low		4.43	0.67
Cough	Low		1.30	0.73
Signs of URTI	Low and intermediate		0.46 – 0.99	1.01 – 2.21
<i>Gastro intestinal signs</i>				
Diarrhoea	Low, intermediate and high		0.99 – 2.91	0.69 – 1.00
Vomiting	Low, intermediate and high		0.83 – 1.60	0.69 – 1.00
Signs of dehydration	Low and high		1.07 – 2.49	0.98
Poor feeding	Low and high		1.37 – 1.54	0.51 - .83
<i>Other signs and symptoms</i>				
Age	Intermediate and high		0.98 – 2.49	0.77 – 1.01
Underlying medical condition	Intermediate		2.42	0.76
Duration of fever	Low, intermediate and high		0.76 – 2.18	0.74 – 1.53
Abnormal skin colour	Low and high		1.59 – 1.95	0.61 – 0.97
Tummy ache	Low		0.41	1.15
Headache	Low		0.23	1.20
Tachycardia	High		1.49 – 2.05	0.65 – 0.85
<b>Clinical features of limited help in confirming or excluding possibility of specific infections</b>				
<i>Bacteraemia</i>				
Child is irritable	intermediate		1.48	0.61
Child is lethargic	Intermediate		0.64	1.10
Functional status	Intermediate		1.21 – 2.57	0.26 – 0.55
Age (various cut offs)	Low		0.33 – 1.83	0.66 – 1.13
Referral status	Low		1.74	0.79
<i>Meningitis</i>				
Child is irritable	High		0.76	1.05
Vomiting	Intermediate		2.53	0.64
Duration of fever/illness	Intermediate		1.43	0.81
Sought care in previous 48 hrs	Intermediate		2.28 – 2.92	0.64 – 0.73
Paresis or paralysis	Intermediate		3.48	0.76
<i>Meningococcal infection</i>				
Cough	Intermediate		0.41	1.35
Vomiting	Intermediate		1.08	0.94
<i>Pneumonia</i>				
Grunting	Intermediate		0.56	1.02

Wheezing	Intermediate		1.25	0.95
Duration	Intermediate		1.03	0.93
<i>Dehydration GEitis</i>				
Abnormal respiration	High		3.10	0.66
Tachycardia	High		2.18	0.68
Abnormal radial pulse	High		3.10	0.66
Sunken eyes	High		3.71	0.47
Dry mucous membranes	High		3.62	0.26
Low urine output	High		1.82	0.27

\*Setting: low prevalence of serious infection (<5%); intermediate prevalence of serious infection (5–20%); high prevalence of serious infection (>20%)



### 6.2.2 Tabel 8. Resultaten van systematische review van Curtis et al. [28]

Clinical sign or symptom	Summary sensitivity (%)	Summary specificity (%)	Summary positive LR (95% CI)	Summary negative LR (95% CI)
<i>Symptom</i>				
Bulging fontanel	14	98	8.0 (2.40–26.00)	0.88 (0.79–0.98)
Neck stiffness or bulging fontanel	20	98	7.7 (3.20–19.00)	0.82 (0.73–0.93)
History of seizures outside febrile convulsions age range	32	93	4.4 (3.00–6.40)	0.73 (0.64–0.85)
Reduced feeds	52	70	2.0 (1.20–3.40)	0.66 (0.54–0.81)
irritability	82	34	1.3 (1.10–1.50)	0.52 (0.28–0.97)
<i>Sign</i>				
Petechiae	6	100	37 (2.00–680.00)	0.94 (0.88–0.99)
Jaundice	6	99	5.9 (1.80–19.00)	0.95 (0.89–1.00)
Toxic or moribund	49	92	5.8 (3.00–11.00)	0.56 (0.42–0.73)
Meningeal signs	64	89	4.5 (2.40–8.30)	0.41 (0.30–0.57)
Neck stiffness	51	89	4.0 (2.60–6.30)	0.56 (0.43–0.72)
Bulging fontanel	36	90	3.5 (2.00–6.00)	0.74 (0.61–0.89)
Kernig sign	53	85	3.5 (2.10–5.70)	0.56 (0.41–0.75)
Tone up	59	82	3.2 (2.20–4.50)	0.50 (0.36–0.70)
Fever > 40 degrees Celsius	19	93	2.9 (1.60–5.50)	0.81 (0.55–1.20)
Brudzinsky sign	66	74	2.5 (1.80–3.60)	0.46 (0.31–0.68)
Staring eyes	42	82	2.4 (1.80–3.20)	0.70 (0.60–0.82)
Can't or won't feed	61	70	2.1 (1.50–2.80)	0.56 (0.39–0.79)
Complex seizure	27	82	2.0 (1.20–3.40)	0.86 (0.70–1.10)
Lethargic or drowsy	40	79	1.9 (1.30–2.90)	0.58 (0.20–1.70)
Unconscious or coma	23	86	1.8 (1.20–2.70)	0.94 (0.85–1.10)
Abnormal cry	84	52	1.8 (1.50–2.10)	0.30 (0.16–0.57)
Restless/irritable/agitated	37	79	1.6 (1.20–2.10)	0.77 (0.50–1.20)
Multiple seizures	64	57	1.5 (1.10–2.10)	0.62 (0.36–1.30)
Seizures, nonspecific	54	63	1.4 (1.20–1.70)	0.75 (0.48–1.20)
Change in mental status	72	47	1.4 (1.20–1.70)	0.54 (0.34–0.87)
Fever (not otherwise specified)	76	34	1.2 (0.98–1.40)	0.7 (0.53–0.92)
<i>Unsupported features of paediatric meningitis: clinical features from prospective studies with statistically insignificant results</i>				
<i>Symptoms</i>		<i>Signs</i>		
Lethargic or drowsy		Simple seizures		
Cough		Focal seizures		
Cyanosis		Fever not otherwise specified		
Family history of seizure		Tachypnoea		
History of seizures outside febrile-convulsion age range		Chest indrawing		
History of difficulty breathing		Low oxygen		
History of vomiting		Shock		
History of diarrhoea		Severe malnutrition		
Fever for < 3 days		Dehydration		
Fever for > 3 days		Age 1–6 months		
Male gender		Age < 2 years		
Female gender		Age 6–10 years		
Chest pain		Age 10–14 years		

	Palpable spleen
	Palmar pallor
	Cyanosis
	Crepitations
	Delayed capillary refill
	Hypothermia
	Respiratory distress
	Palpable temperature gradient
	Severe wasting
	Malaria parasite on slide
	Extracranial focal infection
	Appears sick
	Opisthotonos

### 6.2.3 Tabel 9. Resultaten van systematische review van Huppler et al. [35]

<i>Low risk criteria [34, 35]</i>				
	<b>Boston Criteria</b>	<b>Milwaukee Criteria</b>	<b>Philadelphia Protocol</b>	<b>Rochester Criteria</b>
<b>Age range</b>	28–89 d	28–56 d	29–60 d	≤60 d
<b>Temperature</b>	≥ 38.0°C	≥ 38.0°C	≥ 38.2°C	≥ 38.0°C
<b>History</b>	No immunizations within last 48 hours No antimicrobial within 48 hours Not dehydrated	Not defined	Not defined	Term infant No perinatal antibiotics No underlying disease Not hospitalized longer than the mother
<b>Physical examination</b>	Well appearing no sign of focal infection (middle ear, soft tissue, bone/joint)	Well appearing (normal breathing, alert, active, normal muscle tone) Not dehydrated No sign of focal infection (middle ear, soft tissue, bone/joint)	Well appearing Unremarkable examination	Well appearing no sign of focal infection (middle ear, soft tissue, bone/joint)
<b>Laboratory parameters</b>	CSF < 10 ×10 <sup>6</sup> /L WBC < 20×10 <sup>9</sup> /L UA < 10 WBC/hpf Chest radiograph: no infiltrate (if obtained)	CSF < 10/×10 <sup>6</sup> /L WBC < 15×10 <sup>9</sup> /L UA < 5-10 WBCs/hpf (no bacteria, negative LE/nitrite) Chest radiograph: no infiltrate (if obtained)	CSF < 8×10 <sup>6</sup> /L WBC < 15×10 <sup>9</sup> /L UA < 10 WBC/hpf Urine Gram stain negative CSF Gram stain negative Chest radiograph: no infiltrate Stool: no blood, few or no WBCs on smear (if indicated) Band-neutrophil ratio < 0.2	CSF: NA (no lumbar puncture is indicated) WBC between 5 and 15×10 <sup>9</sup> /L ABC < 1,5×10 <sup>9</sup> /L UA ≤ 10 WBC/hpf Stool: WBC ≤ 5 /hpf smear (if indicated)
<b>Management strategy for low risk</b>	Home/outpatient Empiric antibiotics Followup required	Reliable caretaker followup required IM ceftriaxone 50 mg/kg followed by reevaluation within 24 hours	Home/ outpatient No antibiotics Followup required	Home/ outpatient No antibiotics Followup required
<b>Management strategy for high risk</b>	Hospitalize Empiric antibiotics	Not defined	Hospitalize Empiric antibiotics	Hospitalize Empiric antibiotics
<b><i>Other low risk criteria: [35]</i></b>				
Philadelphia 2	WBC count: <15×10 <sup>9</sup> /L ; band/neutrophil ratio: <0.2; CSF: <8×10 <sup>6</sup> /L WBCs, no bacteria, non bloody			
Modified Rochester	Normal inflammatory markers (C-reactive protein levels or ESR)			
Rochester 2	If diarrhoea, ≤5–10 WBCs per high-power field in stool			
Pittsburgh	Enhanced urinalysis: ≤9 WBCs per mm <sup>3</sup> , negative Gram stain results; CSF: ≤5 WBCs per mm <sup>3</sup> , negative Gram stain results (if <6 wk)			
Impression of sepsis	“Not ill” or negative clinical impression of sepsis (history, physical examination, ESR of <30 mm/h, WBC count of <15×10 <sup>9</sup> /L)			

	<b>Pooled rate of SBI in high-risk patients</b>	<b>Pooled rate of SBI in low-risk patients</b>	<b>Pooled RR of SBI in high-risk patients vs low-risk patients</b>
Prospective studies, no antibiotic treatment	20.6 (9.4–31.8)	0.67 (0.04–1.30)	30.56 (7.0–68.13)
Prospective, antibiotic treatment	23.8 (13.4–34.1)	2.71 (0.93–4.50)	8.75 (2.29–15.21)
Retrospective, antibiotic treatment	19.8 (14.5–25.1)	2.70 (0.40–5.02)	6.93 (3.10–10.75)
Retrospective and prospective treatment, empiric antibiotic treatment	22.3 (15.8–28.3)	2.71 (1.4–4.0)	7.74 (3.82–11.67)
<b>Low risk criteria:</b>	<b>Rate of SBIs in high risk patients</b>	<b>Rate of SBIs in low-risk patients</b>	
<i>Prospective studies of performance of low-risk criteria for SBIs in young infants in which antibiotics were withheld from low-risk patients</i>			
Rochester 2	23.9	0.00	
	NA	1.97	
Philadelphia	13.9	0.35	
Modified Rochester	33.6	0.76	
Philadelphia 2	13.4	0.00	
<i>Prospective studies of performance of low-risk criteria for SBIs in young infants with empiric use of antibiotics for all patients</i>			
Rochester	24.7	0.69	
Impression of sepsis	13.9	3.28	
	36.4	8.33	
Boston	NA	5.37	
Milwaukee	5.9	0.70	
Rochester 2	12.3	0.32	
	12.8	2.63	
Rochester 2 and Philadelphia 2	33.9	2.74	
Modified Rochester	48.6	0.60	
	30.8	5.97	
<i>Retrospective studies of performance of low-risk criteria for SBIs in young infants</i>			
Rochester	8.5	4.29	
Impression of sepsis	21.6	2.26	
Rochester 2	26.8	6.25	
Philadelphia 2	26.5	2.70	
	18.6	4.59	
Boston and Philadelphia 2	26.2	3.46	
Pittsburgh	14.8	0.00	

### 6.2.4 Tabel 10. Externe validatie van diverse klinische beslisregels door Thompson et al. [44]

Dataset, and prediction rule	N cases	Frequency of outcome	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive LR (95% CI)	Negative LR (95% CI)
<i>YOS (cut-off &gt;10) to predict serious (bacterial) infections</i>						
Quality of cry, reaction to parent stimulation, state variation, color, hydration, response (talk, smile) to social overtures						
Van den Bruel 2007	3,945	Low	45.2 (27.3 - 64.0)	94 (93.2 - 94.7)	7.49 (4.98 - 11.3)	0.58 (0.42 - 0.80)
Berger (not published)	482	Low	6.25 (0.16 - 30.2)	92.7 (90 - 94.9)	0.86 (0.13 - 5.87)	1.01 (0.89 - 1.15)
Brent 2011	2,765	Intermediate	17.2 (13.5 - 21.4)	95.3 (94.3 - 96.1)	3.63 (2.73 - 4.84)	0.87 (0.83 - 0.91)
Thompson 2009	663	High	20.2 (15.7 - 25.3)	90.2 (86.7 - 93.0)	2.05 (1.40 - 3.01)	0.89 (0.83 - 0.95)
<i>YOS (cut-off &gt;8) to predict serious (bacterial) infections</i>						
Quality of cry, reaction to parent stimulation, state variation, color, hydration, response (talk, smile) to social overtures						
Van den Bruel 2007	3,945	Low	61.3 (42.2 - 78.2)	83.9 (82.7 - 85.1)	3.81 (2.86 - 5.09)	0.46 (0.30 - 0.72)
Berger (not published)	482	Low	18.8 (4.05 - 45.6)	83.5 (79.8 - 86.7)	1.13 (0.40 - 3.21)	0.97 (0.77 - 1.24)
Brent 2011	2,765	Intermediate	33.5 (28.7 - 38.6)	85.0 (83.5 - 86.4)	2.23 (1.88 - 2.65)	0.78 (0.73 - 0.84)
Thompson 2009	663	High	30.3 (25.0 - 36.0)	82.4 (78.2 - 86.2)	1.73 (1.30 - 2.29)	0.85 (0.77 - 0.92)
Oostenbrink 2001	593	High	18.3 (13.8 - 23.5)	94.5 (91.5 - 96.7)	3.35 (2.00 - 5.61)	0.87 (0.81 - 0.92)
<i>Five stage decision tree to predict serious infections</i>						
If yes to any of five sequential questions: clinician instinct something is wrong, dyspnoea, temperature >39.5°C, diarrhoea, age 15 months-29 months						
Van den Bruel 2007	3,981	Low	90.3 (74.2 - 98.0)	85.3 (84.1 - 86.4)	6.13 (5.34 - 7.03)	0.11 (0.04 - 0.33)
Berger (not published)	506	Intermediate	90.9 (75.7 - 98.1)	44.6 (40.1 - 49.2)	1.64 (1.43 - 1.88)	0.20 (0.07 - 0.60)
Roukema 2006	1,750	Intermediate	88.4 (82.7 - 92.8)	41.4 (39.0 - 43.9)	1.51 (1.41 - 1.62)	0.28 (0.18 - 4.23)
Brent 2011	2,762	Intermediate	99.7 (98.5 - 100)	2.09 (1.56 - 2.75)	1.02 (1.01 - 1.03)	0.13 (0.02 - 0.92)
Bleeker 2007	595	High	88.6 (82.1 - 93.3)	32.3 (28 - 36.8)	1.31 (1.20 - 1.43)	0.35 (0.22 - 0.57)
Thompson 2009	700	High	20.3 (16.0 - 25.2)	85.4 (81.5 - 88.7)	1.39 (1.00 - 1.93)	0.93 (0.87 - 1.00)
Oostenbrink 2001	593	High	64.4 (58.2 - 70.2)	27.1 (22.4 - 32.2)	0.88 (0.79 - 0.99)	1.31 (1.03 - 1.67)
<i>Meningitis rule to predict bacterial meningitis</i>						
If yes to any of petechiae, nuchal rigidity or coma						
Van den Bruel 2007	3,981	Low	87.5 (61.7 - 98.4)	89.3 (88.3 - 90.3)	8.18 (6.66 - 10.1)	0.14 (0.038 - 0.51)
Berger (not published)	506	Low	90.0 (73.5 - 97.9)	45.4 (40.8 - 50.0)	1.65 (1.43 - 1.90)	0.22 (0.08 - 0.65)
Roukema 2006	1,682	Intermediate	65.4 (55.6 - 74.4)	44.0 (41.5 - 46.5)	1.17 (1.01 - 1.35)	0.79 (0.60 - 1.03)
Brent 2011	2,183	Intermediate	100 (97.8 - 100)	2.63 (1.98 - 3.43)	1.03 (1.02 - 1.03)	0
Bleeker 2007	595	Intermediate	81.5 (68.6 - 90.7)	45.5 (41.2 - 49.8)	1.49 (1.29 - 1.73)	0.41 (0.23 - 0.72)
Thompson 2009	700	Intermediate	26.9 (16.8 - 39.1)	89.1 (86.4 - 91.4)	2.46 (1.57 - 3.88)	0.82 (0.71 - 0.95)
<i>Pneumonia rule to predict pneumonia</i>						
If yes to any of shortness of breath or clinicians concern						
Van den Bruel 2007	3981	Low	33.3 (7.49 - 70.1)	99.1 (98.8 - 99.4)	38.9 (14.6 - 104)	0.67 (0.42 - 1.07)
Thompson 2009	700	Low	100 (29.2 - 100)	90.0 (87.5 - 92.1)	9.96 (7.97 - 12.4)	0
Brent 2011	2171	Low	45.2 (27.3 - 64)	97.9 (97.2 - 98.5)	21.5 (13.2 - 34.8)	0.56 (0.41 - 0.77)
Oostenbrink 2001	593	High	95.9 (92.4 - 98.1)	48.7 (43.5 - 53.9)	1.87 (1.69 - 2.07)	0.084 (0.04 - 0.16)

### 6.3 Tabel 11. Evidence-tabellen voor systematische reviews behorende bij uitgangsvraag 6

Reference	Level	Study type	Studies, patients and setting	Prevalence	Indextest	Referencetest	Sens	Spec	Other outcomes	Other remarks
Sanders, S., et al., <i>Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever.</i> J Pediatr, 2008. <b>153</b> (4): p. 570-4.[46]	A1	SR	6 studies with serious bacterial infections as outcome measure, n=1091  1 additional study with CRP only in multivariable model, n=231  Setting: All studies performed at EDs, 2 in US, 5 in Europe  Patients: Previously healthy children, Age in separate studies: 1 week – 36 months (2 studies) 2 weeks– 12 months (1 study) 1 month – 36 months (2 studies) 2 months – 16 months (1 study) 3 months – 36 months (1 study)  3 studies with bacterial infections as outcome measure, n=722 (not used for guideline)	Serious bacterial infection: 11-29%	C-reactive protein	Diverse microbiological tests  All studies: positive blood culture, urine culture, liquor culture, infiltrate on chest X ray  Some studies added: abnormalities on CT, findings surgical exploration, faeces culture, clinical criteria for sepsis, consensus diagnosis with follow-up.	77% (95% CI: 68-83%)	79% (95% CI: 74-83%)	LR+: 3.64 (95% CI: 2.99-4.43) LR-: 0.29 (95% CI: 0.22-0.40).	Studies including >10% neonates (exact age not defined), or hospitalised children, or studies with specific infections as outcome measure were excluded
Van den Bruel, A., et al., <i>Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review.</i> BMJ, 2011. <b>342</b> : p. d3082. [41]	A1	SR	In total 14 studies, n=3,981 children. Quality criteria: 1 B study, 6 C studies, 7 D studies.  White blood cell count: 7 studies, C-reactive protein: 5 studies, procalcitonin: 3 studies  All studies were prospective, cross-sectional studies  Patients: otherwise healthy children and adolescents aged 1 month to 18 years; age in separate studies: 1 – 2 months (3 studies), 2 week – 1 year (1 study), 1 – 36 months (2 studies), 4 – 8 weeks (1 study), 57 – 180 days (1 study), 1 week – 36	Serious infection: median: 20.5% (range 4.5-29.3%)	C-reactive protein, procalcitonine, WBC	The reference standards used to establish the final diagnoses varied little between the studies and included:  - bacteraemia: blood culture  - meningitis cerebrospinal fluid analysis and culture  -pneumonia: mostly chest radiography.	<i>C-reactive protein</i> 75% (95% CI: 63-85%) (pooled estimate)	<i>C-reactive protein</i> 76% (95% CI: 71-81%) (pooled estimate)	<i>C-reactive protein</i> LR+: 3.15 (95% CI: 2.67-3.71). LR- 0.33 (95% CI: 0.22-0.49). (pooled estimates)  <i>Procalcitonin</i> LR+: 1.75 to 3.11 (range) LR-:0.08 to 0.35 (range)  <i>WBC</i> LR+: 0.87-2.43 (range) LR-: 0.61-1.41 (range)	Different cut-off values depending on whether they are trying to rule in or rule out serious infection should be used.  Studies from non-Western countries, or not performed at ambulatory care settings, or studies reporting on specific infections were excluded.

Reference	Level	Study type	Studies, patients and setting	Prevalence	Indextest	Referencetest	Sens	Spec	Other outcomes	Other remarks
			<p>months (2 studies) ,&lt;36 months (1 study), &lt;16 years (1 study), &lt;17 years (1 study).</p> <p>Fever was defined as: (Rectal) temperature &gt;38.0°C - 39.0°C (range), 1 study ≥41.1°C, mostly in combination with fever without focus, 1 study non well-appearing children 3-36 months with temperature &gt;39.5°C</p> <p>Setting: emergency departments (n=12) or pediatric assessment units (n=2), 6 in US, 8 in Europe</p>							
Yo, C.H., et al., <i>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.</i> Ann Emerg Med, 2012. <b>60</b> (5): p. 591-600. [45]	A1	SR	<p>Eight studies were included (1,883 patients) for procalcitonin analysis, 6 (1,265 patients) for C-reactive protein analysis, and 7 (1,649 patients) for leukocyte analysis.</p> <p>Studies included: 7 prospective observational studies, 1 RCT</p> <p>Patients: Previously healthy children aged 7 days to 36 months with fever without focus.</p> <p>Age separate studies: 7 days – 36 months (5 studies) &lt; 3 months (2 studies) 1 – 36 months (1 study)</p> <p>Setting: ED (6 studies), pediatric units (2 studies), 1 study performed in US, 1 in Canada and 6 in Europe</p>	<p>Procalcitonin: 18.1% (range 3 – 29%)</p> <p>C-reactive protein: 19.6% (range 3 – 29%)</p> <p>Leukocyte counts: 18.8% (range 3 – 29%)</p>	<p>Procalcitonin C-reactive protein Leukocyte counts</p>	<p>Not mentioned. “Adequate reference standard” only.</p> <p>Most studies included: bacteraemia, pyelonephritis, lobulair pneumonia, bacterial meningitis, arthritis, osteomyelitis, sepsis</p>	<p><i>Procalcitonin</i>: 0.83 (95% CI 0.70 to 0.91)</p> <p><i>C-reactive protein</i>: 0.74 (95% CI 0.65 to 0.82)</p> <p><i>Leukocyte counts</i>: 0.58 (95% CI 0.49 to 0.67)</p>	<p><i>Procalcitonin</i>: 0.69 (95% CI 0.59 to 0.85)</p> <p><i>C-reactive protein</i>: 0.76 (95% CI 0.70 to 0.81)</p> <p><i>Leukocyte counts</i>: 0.73 (95% CI 0.67 to 0.77)</p>	<p><i>Procalcitonin</i>: ROC: 0.69 (95% CI 0.59 to 0.85) LR + : 2.69 (1.87–3.87) LR-: 0.25 (0.15–0.40) dOR: 10.6 (6.9–16.0)</p> <p><i>C-reactive protein</i>: ROC: 0.81 (0.78–0.84) LR+: 3.10 (2.48–3.87) LR-: 0.34 (0.25–0.46) dOR: 9.83 (7.05–13.7)</p> <p><i>Leukocyte counts</i> ROC: 0.70 (0.65–0.74) LR+: 2.11 (1.63–2.74) LR-: 0.58 (0.46–0.73) dOR: 4.26 (3.22–5.63)</p> <p>Separate analyses are presented for children ≤36 months, for several cut-offs and for ED setting alone</p> <p>Diagnostic performance of CRP and PCT in studies performed at EDs were very similar</p>	<p>Procalcitonin may have some utility in identifying serious bacterial infection, but it is not clear how many of these infections could be identified with other tests such as chest radiograph or urinalysis, or how procalcitonin should be combined with other clinical information.</p> <p>All presented results are pooled estimates</p>





<p>Bressan, S., et al., <i>Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: Laboratory markers accuracy and duration of fever.</i> <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2010. <b>29</b>(3): p. 227-232. [47]</p>	<p>A2</p>	<p>Prospective cohort</p>	<p>Patients: previous healthy neonates 7-28 days of age with fever without source form less than 12 hours and good clinical appearance. Fever was defined as axillary body temperature &gt;37.5°C or rectal temperature &gt;38°C documented at home or in the emergency department. Setting: emergency care.</p>	<p>Serious bacterial infection: 25.3%</p>	<p>C-reactive protein Procalcitonin</p>	<p>Culture</p>	<p>≤ 12 h <i>CRP</i> 3 mg/dL 67 (95% CI: 24 – 94) 5 mg/dL 50 (95% CI: 14 – 86) 7 mg/dL 33 (95% CI: 6 – 76)</p> <p><i>WBC</i> 10×10<sup>9</sup>/L 50 (95% CI: 14 – 86) 15 ×10<sup>9</sup>/L 17 (95% CI: 1 – 63) 17×10<sup>9</sup>/L 17 (95% CI: 1 – 63)</p> <p><i>ANC</i> 10×10<sup>9</sup>/L 17 (95% CI: 1 – 63) 11×10<sup>9</sup>/L 17 (95% CI: 1 – 63) 12×10<sup>9</sup>/L 17 (95% CI: 1 – 63)</p> <p>&gt;12 h <i>CRP</i> 3 mg/dL 100 (95% CI: 72 – 100) 5 mg/dL 82 (95% CI: 48 – 97) 7 mg/dL 73 (95% CI: 40 – 93)</p> <p><i>WBC</i> 10×10<sup>9</sup>/L 100 (95% CI: 72 – 100) 15×10<sup>9</sup>/L 82 (95% CI: 48 – 97) 17×10<sup>9</sup>/L 73 (95% CI: 40 – 93)</p> <p><i>ANC</i> 10×10<sup>9</sup>/L 64 (95% CI: 32 – 88) 11×10<sup>9</sup>/L 81 (95% CI: 68 – 89) 12×10<sup>9</sup>/L 55 (95% CI: 25 – 82)</p>	<p>≤ 12 h <i>CRP</i> 3 mg/dL 74 (95% CI: 58 – 86) 5 mg/dL 92 (95% CI: 78 – 98) 7 mg/dL 97 (95% CI: 85 – 100)</p> <p><i>WBC</i> 10×10<sup>9</sup>/L 33 (95% CI: 20 – 50) 15×10<sup>9</sup>/L 67 (95% CI: 50 – 80) 17×10<sup>9</sup>/L 74 (95% CI: 58 – 86)</p> <p><i>ANC</i> 10×10<sup>9</sup>/L 77 (95% CI: 60 – 88) 11×10<sup>9</sup>/L 82 (95% CI: 66 – 92) 12×10<sup>9</sup>/L 85 (95% CI: 69 – 94)</p> <p>&gt;12 h <i>CRP</i> 3 mg/dL 63 (95% CI: 50 – 75) 5 mg/dL 79 (95% CI: 67 – 88) 7 mg/dL 81 (95% CI: 69 – 89)</p> <p><i>WBC</i> 10×10<sup>9</sup>/L 47 (95% CI: 34 – 60) 15×10<sup>9</sup>/L 69 (95% CI: 56 – 80) 17×10<sup>9</sup>/L 79 (95% CI: 67 – 88)</p> <p><i>ANC</i> 10×10<sup>9</sup>/L 81 (95% CI: 68 – 89) 11×10<sup>9</sup>/L 55 (95% CI: 25 – 82) 12×10<sup>9</sup>/L 84 (95% CI: 72 – 92)</p>	<p>≤ 12 h <i>CRP</i> 3 mg/dL 2.6 (95% CI: 1 – 5.2) 5 mg/dL 6.5 (95% CI: 1.7 – 22.3) 7 mg/dL 13 (95% CI: 1.8 – 88.4)</p> <p><i>WBC</i> 10×10<sup>9</sup>/L 0.8 (95% CI: 0.3 – 1.3) 15×10<sup>9</sup>/L 0.5 (95% CI: 0.1 – 1.9) 17,5 ×10<sup>9</sup>/L 0.7 (95% CI: 0.1 – 2.6)</p> <p><i>ANC</i> 10×10<sup>9</sup>/L 0.7 (95% CI: 0.1 – 3) 11×10<sup>9</sup>/L 0.9 (95% CI: 0.2 – 4.1) 12×10<sup>9</sup>/L 1.1 (95% CI: 0.2 – 4.9)</p> <p>&gt;12 h <i>CRP</i> 3 mg/dL 2.7 (95% CI: 1.7 – 3.8) 5 mg/dL 4 (95% CI: 2.1 – 6.9) 7 mg/dL 3.8 (95% CI: 1.9 – 7)</p> <p><i>WBC</i> 10×10<sup>9</sup>/L 1.9 (1.2 – 2.4) 15×10<sup>9</sup>/L 2.7 (95% CI: 1.5 – 4.2) 17,5 ×10<sup>9</sup>/L 3.5 (95% CI: 1.8 – 6.2)</p> <p><i>ANC</i> 10×10<sup>9</sup>/L 3.3 (95% CI: 1.6 – 6.2) 11×10<sup>9</sup>/L 2.8 (95% CI: 1.3 – 5.6) 12×10<sup>9</sup>/L 3.4 (95% CI: 1.5 – 7)</p>	<p><b>ROC:</b> CRP: 0.78 (95% BI 0.69–0.86) WBC: 0.59 (95% CI, 0.49–0.69)</p> <p>&gt;12 hours from fever onset CRP: 0.99 (95% CI, 0.92–1) WBC: 0.79 (95% CI 0.66–0.88)</p>
--	-----------	---------------------------	--	---	---	----------------	--	--	--	--

<p>Luaces-Cubells, C., et al., <i>Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. Pediatr Infect Dis J, 2012. 31(6): p. 645-7. [48]</i></p>	<p>A2</p>	<p>Prospective cohort</p>	<p>Setting: emergency departments, Spain, 2008-2009</p> <p>Patients: 868 children with a median age of 6.7 months (IQR 1.7–14.1); 325 (37.4%) children were younger than 3 months of age (median 42 days). The duration of fever was &lt;24 hours in 535 (61.6%) patients and &lt;8 hours in 275 (31.7%)</p> <p>Non-toxic-appearing infants with fever without apparent source: <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> for infants &lt;2 months old and <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math> for infants between 2 and 36 months of age.</p>	<p>Invasive bacterial infection: n=15 (1.7%)</p>	<p>Procalcitonin C-reactive protein Absolute neutrophil count White blood cell count</p>	<p>Culture, lumbar puncture</p>	<p><i>PCT</i> <math>\geq 0.5</math> ng/mL 86.7 (95% CI: 62.1 – 96.3) <math>\geq 0.9</math> ng/mL 86.7 (95% CI: 62.1 – 96.2) <math>\geq 1</math> ng/mL 73.3 (95% CI: 48.1 – 89.1) <math>\geq 2</math> ng/mL 60.0 (95% CI: 35.7 – 80.2)</p> <p><i>CRP</i> <math>\geq 20</math> mg/L 80.0 (95% CI: 54.8 – 93.0) <math>\geq 40</math> mg/L 46.7 (95% CI: 24.8 – 69.9) <math>\geq 80</math> mg/L 33.3 (95% CI: 15.2 – 58.3) <math>\geq 91</math> mg/L 33.3 (95% CI: 15.2 – 58.1)</p> <p><i>WBC</i> <math>\geq 15 \times 10^9/\text{L}</math> 40.0 (95% CI: 19.8 – 64.3) <math>\geq 24,4 \times 10^9/\text{L}</math> 40.0 (95% CI: 19.8 – 64.2)</p> <p><i>ANC, mm<sup>3</sup></i> <math>\geq 10 \times 10^9/\text{L}</math> 33.3 (95% CI: 15.2 – 58.3) <math>\geq 15,374 \times 10^9/\text{L}</math> 33.3 (95% CI: 15.2 – 58.2)</p>	<p><i>PCT</i> <math>\geq 0.5</math> ng/mL 83.3 (95% CI: 80.5 – 85.6) <math>\geq 0.9</math> ng/mL 90.5 (95% CI: 88.3 – 96.3) <math>\geq 1</math> ng/mL 91.6 (95% CI: 89.5 – 93.3) <math>\geq 2</math> ng/mL 95.3 (95% CI: 93.7 – 96.6)</p> <p><i>CRP</i> <math>\geq 20</math> mg/L 66.1 (95% CI: 62.8 – 69.2) <math>\geq 40</math> mg/L 82.8 (95% CI: 80.1 – 85.2) <math>\geq 80</math> mg/L 94.8 (95% CI: 93.1 – 96.1) <math>\geq 91</math> mg/L 96.9 (95% CI: 95.5 – 97.9)</p> <p><i>WBC</i> <math>\geq 15 \times 10^9/\text{L}</math> 75.2 (95% CI: 72.2 – 78.1) <math>\geq 24,4 \times 10^9/\text{L}</math> 97.1 (95% CI: 95.7 – 98.0)</p> <p><i>ANC, mm<sup>3</sup></i> <math>\geq 10 \times 10^9/\text{L}</math> 85.7 (95% CI: 83.2 – 87.9) <math>\geq 15,374 \times 10^9/\text{L}</math> 97.0 (95% CI: 5.6 – 97.9)</p>	<p><i>PCT</i> <math>\geq 0.5</math> ng/mL LR+: 5.15 LR-: 0.16 <math>\geq 0.9</math> ng/mL LR+: 9.13 LR-: 0.15 <math>\geq 1</math> ng/mL LR+: 8.72 LR-: 0.29 <math>\geq 2</math> ng/mL LR+: 12.80 LR-: 0.42</p> <p><i>CRP</i> <math>\geq 20</math> mg/L LR+: 2.36 LR-: 0.30 <math>\geq 40</math> mg/L LR+: 2.72 LR-: 0.64 <math>\geq 80</math> mg/L LR+: 6.45 LR-: 0.70 <math>\geq 91</math> mg/L LR+: 8.16 LR-: 0.70</p> <p><i>WBC</i> <math>\geq 15 \times 10^9/\text{L}</math> LR+: 1.62 LR-: 0.80 <math>\geq 24,4 \times 10^9/\text{L}</math> LR+: 13.87 LR-: 0.62</p> <p><i>ANC, mm<sup>3</sup></i> <math>\geq 10 \times 10^9/\text{L}</math> LR+: 2.33 LR-: 0.78 <math>\geq 15,374 \times 10^9/\text{L}</math> LR+: 11.09 LR-: 0.69</p>	<p><b>ROC</b> Procalcitonin: 0,87 (optimum cutoff 0.9 ng/mL, SE 86.7%, SP 90.5%),  In infants with fever of &lt;8 hours duration: ROC 0.97 for procalcitonin and 0.76 for C-reactive protein.</p>
---	-----------	---------------------------	--	--	--	---------------------------------	---	--	--	---

<p>Manzano, S., et al., <i>Markers for bacterial infection in children with fever without source.</i> Arch Dis Child, 2011. <b>96</b>(5): p. 440-6. [49]</p>	<p>A2</p>	<p>Prospective cohort</p>	<p>Setting: paediatric emergency department of a tertiary care hospital, Canada, 2006-2007</p> <p>Patients: 328 children 1-36 months (median age 11 mo, IQR 6 – 17 mo) with a history of a rectal temperature &gt; 38°C</p>	<p>SBI 54 (16%) 48 UTI, 4 pneumonias, 1 meningitis 1 bacteraemia.</p>	<p>Procalcitonin C-reactive protein White blood cell count Absolute neutrophil count Visual analog scale</p>	<p>Culture, chest radiography (pneumonia), positive bone scintigraphy (osteomyelitis, septic arthritis).</p>	<p><i>PCT</i>, &gt;0.20 ng/ml (optimal cut-off) 85.2 (95% CI 74.4 – 92.1)</p> <p><i>CRP</i>, &gt;17.7 mg/l (optimal cut-off) 94.4 (95% CI 85.5 – 98.1)</p> <p><i>WBC</i>, &gt;14,000/mm<sup>3</sup> (optimal cut-off) 81.5 (95% CI 70.3 – 93.5)</p> <p><i>ANC</i>, &gt;5,200/mm<sup>3</sup> (optimal cut-off) 87.0 (95% CI 76.5 – 93.5)</p> <p><i>VAS score</i>, 14.8% (optimal cut-off) 68.5 (95% CI 56.5 – 78.8)</p>	<p><i>PCT</i>, &gt;0.20 ng/ml 69.7 (95% CI 67.6 - 71.1)</p> <p><i>CRP</i>, &gt;17.7 mg/l 68.8 (95% CI 66.9 – 69.3)</p> <p><i>WBC</i>, &gt;14×10<sup>9</sup>/L 70.8 (95% CI 68.8 – 72.4)</p> <p><i>ANC</i>, &gt;5,2 ×10<sup>9</sup>/L 59.9 (95% CI 57.8 – 61.1)</p> <p><i>VAS</i>, 14.8% 38.7 (95% CI 36.3 – 40.7)</p>	<p><i>PCT</i>, &gt;0.20 ng/ml ROC: 0.82 (95% CI 0.77- 0.86) PPV: 35.7 (95% CI 31.2 – 38.6) NPV: 96.0 (95% CI 95.5 – 99.5) LR+: 2.8 (95% CI 2.3 – 3.2) LR-: 0.2 (95% CI 0.1 – 0.4)</p> <p><i>CRP</i>, &gt;17.7 mg/l ROC: 0.88 (95% CI 0.84-0.91) PPV: 37.2 (95% CI 33.7 – 38.7) NPV: 98.4 (95% CI 95.9 – 99.5) LR+: 3.0 (95% CI 2.6 – 3.2) LR-: 0.1 (95% CI 0.03 – 0.2)</p> <p><i>WBC</i>, &gt;14×10<sup>9</sup>/L ROC: 0.81 (95% CI 0.76- 0.85) PPV: 35.5 (95% CI 30.6 – 38.9) NPV: 95.1 (95% CI 92.1 – 97.2) LR+: 2.8 (95% CI 2.2 – 3.2) LR-: 0.3 (95% CI 0.1 – 0.4)</p> <p><i>ANC</i>, &gt;5,2 ×10<sup>9</sup>/L ROC: 0.80 (95% CI 0.75 – 0.84) PPV: 29.9 (95% CI 26.3 – 32.1) NPV: 95.9 (95% CI 92.6 – 97.9) LR+: 2.2 (95% CI 1.8 – 2.4) LR-: 0.2 (95% CI 0.1 – 0.4)</p>	<p>Separate analysis of diagnostic performance in children with negative urine dipstick LRs also calculated for different cut offs <i>VAS score</i>, 14.8%: ROC: 0.59 (95% CI 0.54 – 0.65) PPV: 18.0 (95% CI 14.9 – 20.7) NPV: 86.2 (95% CI 80.9 – 90.7) LR+: 1.1 (95% CI 0.9 – 1.3) LR-: 0.8 (95% CI 0.5 – 1.2)</p>
<p>Pratt, A. and M.W. Attia, <i>Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children.</i> Pediatr Int, 2007. <b>49</b>(1): p. 31-35. [50]</p>	<p>A2</p>	<p>Prospective cohort</p>	<p>Patients: 119 children from 1 to 36 months (median age 10 months) with fever &gt;39°C and no source of infection.</p> <p>Setting: pediatric emergency department, USA, 2002-2003</p>	<p>17 patients (14%) had SBI. One patient (&lt;1%) had bacteremia, three (3%) had pneumonia, and 13 (10%) had urinary tract infections.</p>	<p>White blood cell count Absolute neutrophil count C-reactive protein</p>	<p>Depending on the diagnosis: culture, X-ray</p>			<p><b>ROC</b> WBC, ANC and CRP in patients with fever &gt;12 h (0.85, 0.83, 0.92 respectively)</p> <p>WBC, ANC and CRP in patients with fever for ≤12 h (0.37, 0.42, 0.68 respectively).</p>	

<p>Woelker, J.U., et al., <i>Serum procalcitonin concentration in the evaluation of febrile infants 2 to 60 days of age.</i> <i>Pediatr Emerg Care</i>, 2012. <b>28</b>(5): p. 410-415. [51]</p>	A2	Prospective cohort	<p>Setting: emergency department, US, 2004-2007</p> <p>Patients: 155 Infants 2 to 60 (mean age 30 days) days of age with rectal temperature <math>\geq 38.0^{\circ}\text{C}</math>; .</p>	<p>13 patients (8.4%) had a SBI.</p>	Procalcitonin Rochester criteria		92%	64%	<p>Procalcitonin concentration at a cutoff value of 0.26 ng/mL is similar in sensitivity (92%) and better in specificity (64%) than RC.</p> <p>A combination of urine white blood cell and PCT was the best model in the regression analysis.</p>	
<p>Dauber, A., et al., <i>Procalcitonin levels in febrile infants after recent immunization.</i> <i>Pediatrics</i>, 2008. <b>122</b>(5): p. e1119-e1122.[53]</p>	A2	Prospective observational study	<p>Patients: n=271 infants, aged <math>\leq 90</math> days, with documented temperature <math>\geq 38.0^{\circ}\text{C}</math>; mean age 52 days</p>	<p>Serious bacterial infection, 16% (n=44); UTI n=33, bacteraemia n=4, pneumonia n=5</p>	Procalcitonin, immunization status	<p>Positive blood, urine or CSF culture, or chest radiograph consistent with pneumonia as interpreted by radiologist</p>	<p>Procalcitonin: cut-off 0.12 ng/ml 96% (95% CI 83% - 99%)</p>	<p>Procalcitonin: cut-off 0.12 ng/ml 23% (95% CI 18% - 29%)</p>	<p>Procalcitonin: cut-off 0.12 ng/ml NPV: 96% (95% CI 86% - 99%)</p>	<p>Patients with chronic comorbidity or antibiotic use within the 48hrs prior to ED visit were excluded.</p> <p>This study was embedded in study by Maniaci et al 2008 [54], results include additional children who had received recent immunizations</p>
<p>Rudinsky, S.L., et al., <i>Serious bacterial infections in febrile infants in the post-pneumococcal conjugate vaccine era.</i> <i>Acad Emerg Med</i>, 2009. <b>16</b>(7): p. 585-90[32]</p>	A2	Cohort study, nested case control	<p>Setting: Emergency department of tertiary military hospital, US, 2002 - 2003</p> <p>Patients: children, n=985, aged &lt;24 months (median age 12 mo, IQR 8 - 17mo); children &lt;3 months included if temperature <math>\geq 38.0^{\circ}\text{C}</math>, 3 - 24 months if <math>\geq 39.0^{\circ}\text{C}</math> measured at ED or at home, n=9 of whom 1 had SBI were aged &lt;1 month</p>	<p>Serious bacterial infections 13.1%; pneumonia 8.3%; UTI 4.6%; bacteraemia 0.7%</p>	WBC, temperature, age	<p>Diverse microbiological tests, standardized age-related protocol to perform tests, final decision to perform test with attending physician; SBI were pneumonia, UTI, meningitis, bacteraemia</p>	<p>WBC  <math>&lt; 5 \times 10^9/\text{L}</math>                      0.05 (0.02-0.11)  <math>&lt; 5</math> or <math>&gt; 15</math>                      0.47 (0.37-0.57)  <math>&gt; 10 \times 10^9/\text{L}</math>                      0.72 (0.62-0.80)  <math>&gt; 15 \times 10^9/\text{L}</math>                      0.42 (0.33-0.52)  <math>&gt; 20 \times 10^9/\text{L}</math>                      0.16 (0.10-0.25)  <math>&gt; 25 \times 10^9/\text{L}</math>                      0.02 (0.00-0.07)</p>	<p>0.92 (0.90-0.94)                      0.66 (0.63-0.70)                      0.47 (0.43-0.51)                      0.74 (0.71-0.78)                      0.93 (0.91-0.95)                      0.98 (0.96-0.99)</p>	<p>LR+: 0.60 (0.25-1.48)                      LR -: 1.0 (0.99-1.07)                      LR+: 1.41 (1.11-1.78)                      LR-: 0.79 (0.66-0.95)                      LR+: 1.34 (1.17-1.55)                      LR-: 0.61 (0.45-0.82)                      LR+: 1.66 (1.28-2.15)                      LR-: 0.77 (0.66-0.91)                      LR+: 2.3 (1.36-3.90)                      LR-: 0.9 (0.83-0.98)                      LR+: 0.79 (0.18-3.44)                      LR -: 1.01 (0.98-1.03)</p> <p>No significant difference in SBI rate between different age and temperature groups</p>	<p>No exclusion criteria are mentioned</p>

<p>Mills, G.D., et al., <i>Elevated procalcitonin as a diagnostic marker in meningococcal disease.</i> Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006. 25(8): p. 501-9. [52]</p>	<p>A2</p>	<p>two prospective cohort;s</p>	<p>Cohort 1: Patients: n=171 (n=84 children &lt;14 years) with meningococcal disease recruited form national registry, 2002 - 2005</p> <p>Cohort 2: Patients: n=1,524 (n=1,003 children &lt;14 years) with nonspecific fever, <math>\geq 37.5^{\circ}\text{C}</math></p> <p>Setting: Emergency department, New Zealand, 2003 - 2004</p>	<p>Cohort 1: Meningococcal disease, n=84 children</p> <p>Cohort 2: Meningococcal disease 1.8% (n=28 patients, incidence among children not mentioned separately)</p>	<p>procalcitonin</p>	<p>Cohort 1: Meningococcal disease, with meningitis as confirmed by CSF culture, CSF leukocyte count, or CSF Gram stain, or clinical symptoms suggestive of meningitis if no spinal tap was performed; and meningococcaemia by blood culture or positive PCR array in blood</p> <p>Cohort 2: Not described, presumably similar definition as in cohort 1</p>	<p>Cohort 2: Procalcitonin (in children)</p> <p>Cut-off 2.0 ng/ml 0.94</p>	<p>Cohort 2: Procalcitonin (in children)</p> <p>Cut-off 2.0 ng/ml 0.84</p>	<p>Cohort 2: procalcitonin (in children) ROC 0.93 (standard error 0.04)</p>	
---	-----------	---------------------------------	---	--	----------------------	--	--	--	---	--

<p>Gomez, B., et al., <i>Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants.</i> Pediatrics, 2012. <b>130</b>(5): p. 815-22.[55]</p>	<p>B</p>	<p>Retrospective observational cohorts from Zeven European emergency departments</p>	<p>Setting: 7 European emergency department, Spain (5 EDs, Italy 2 EDs), 2008 – 2010.</p> <p>Patients: well appearing children aged &lt; 3 months of age with fever (measured at ED <math>\geq 38.0</math> °C or at home) without focus (ie. no catarrhal or other respiratory signs or symptoms, or a diarrheal process, in patients who had a normal physical examination) in whom PCT levels were measured and a blood culture was performed. Patients in whom the anamnesis and/or physical investigation allowed origin of the fever to be identified were excluded. Patients classified as ‘not well appearing’ at presentation were excluded.</p> <p>Well appearing was defined by a normal pediatric assessment triangle, or data indicating any suspicion of sepsis</p>	<p>289/1112 had SBI (26%)</p> <p>23/1112 had IBI (2.1%)</p>	<p>PCT, CRP, WBC, Normal Urine dipstick (UD) negative for leukocyte esterase or nitrites.</p> <p>Fever of recent onset: <math>\leq 6</math> hours before infant was brought to hospital</p>	<p>Definite SBI as defined by isolation of bacterial pathogen from the blood, CSF, urine (bladder catheterization in Spain, sterile bags in Italy mostly, requiring two positive samples <math>&gt; 100000</math> cfu/mL from urine bag collection for definite UTI) or stools.</p> <p>Possible SBI: UTI with mixed growth or single pathogen <math>&lt; 50000</math> cfu/mL with normal urine dipstick</p> <p>IBI: isolation of bacteria (true pathogen) from blood or CSF</p>	<p>PCT and SBI ROC SBI 0.74 (0.70 – 0.78) LR+ <math>&lt; 0.5</math> ng/mL 5.70 (4.26 – 7.62) LR- <math>&lt; 0.5</math> ng/mL 0.66 (0.59 – 0.73) LR+ <math>\geq 2.0</math> ng/mL 7.12 (4.52 – 11.21) LR- <math>\geq 2.0</math> ng/mL 0.82 (0.76 – 0.88)</p> <p>PCT and IBI ROC IBI: 0.83 (0.70 – 0.95) LR+ <math>&lt; 0.5</math> ng/mL 5.68 (4.37 – 7.38) LR- <math>&lt; 0.5</math> ng/mL 0.25 (0.12 – 0.55) LR+ <math>\geq 2.0</math> ng/mL 11.14 (7.81 – 15.89) LR- <math>\geq 2.0</math> ng/mL 0.32 (0.17 – 0.60)</p> <p>CRP ROC SBI 0.78 (0.74 – 0.81) ROC IBI: 0.75 (0.63 – 0.87) LR+ <math>\leq 20</math> mg/L 4.20 (3.46 – 5.09) LR- <math>\leq 20</math> mg/L 0.47 (0.40 – 0.54) LR+ <math>\geq 40</math> mg/L 7.39 (5.38 – 10.14) LR- <math>\geq 40</math> mg/L 0.63 (0.57 – 0.70)</p> <p>CRP and IBI ROC IBI: 0.75 (0.63 – 0.87) LR+ <math>\leq 20</math> mg/L 2.74 (2.06 – 3.66) LR- <math>\leq 20</math> mg/L 0.41 (0.22 – 0.76) LR+ <math>\geq 40</math> mg/L 3.45 (2.20 – 5.42) LR- <math>\geq 40</math> mg/L 0.61 (0.41 – 0.90)</p> <p>WBC count ROC SBI: 0.69 (0.66 – 0.73) ROC IBI: 0.58 (0.46 – 0.71)</p> <p>ANC count ROC SBI: 0.71 (0.67 – 0.75) ROC IBI: 0.63 (0.51 – 0.75)</p>	<p>For fever of recent onset, and normal UD</p> <p>PCT and SBI ROC SBI 0.65 (0.56 – 0.75) LR+ <math>&lt; 0.5</math> ng/mL 3.88 (2.07 – 7.25) LR- <math>&lt; 0.5</math> ng/mL 0.80 (0.66 – 0.97) LR+ <math>\geq 2.0</math> ng/mL 3.75 (1.40 – 8.99) LR- <math>\geq 2.0</math> ng/mL 0.91 (0.79 – 1.05)</p> <p>PCT and IBI ROC IBI: 0.82 (0.55 – 1.09) LR+ <math>&lt; 0.5</math> ng/mL 11.59 (7.10 – 18.90) LR- <math>&lt; 0.5</math> ng/mL 0.18 (0.03 – 1.08) LR+ <math>\geq 2.0</math> ng/mL 14.83 (5.78 – 38.06) LR- <math>\geq 2.0</math> ng/mL 0.52 (0.23 – 1.16)</p> <p>CRP ROC SBI 0.58 (0.48 – 0.67) LR+ <math>\leq 20</math> mg/L 2.21 (1.02 – 4.06) LR- <math>\leq 20</math> mg/L 0.85 (0.70 – 1.04) LR+ <math>\geq 40</math> mg/L 6.80 (2.73 – 16.93) LR- <math>\geq 40</math> mg/L 0.85 (0.73 – 1.00)</p> <p>CRP and IBI ROC IBI: 0.56 (0.33 – 0.79) LR+ <math>\leq 20</math> mg/L 1.37 (0.23 – 8.36) LR- <math>\leq 20</math> mg/L 0.95 (0.73 – 1.36) LR+ <math>\geq 40</math> mg/L 4.64 (0.76 – 29.56) LR- <math>\geq 40</math> mg/L 0.86 (0.84 – 1.19)</p> <p>WBC count ROC SBI: 0.48 (0.38 – 0.59) ROC IBI: 0.51 (0.27 – 0.75)</p> <p>ANC count ROC SBI: 0.54 (0.44 – 0.65) ROC IBI: 0.61 (0.37 – 0.86)</p>	<p>1112 of 1531 eligible children with fever <math>&lt; 3</math> months were included. (exclusion criteria: not well appearing, fever not measured at home and not at ED, no PCT and/or no blood culture available)</p> <p>289/1112 had SBI, 23/1112 had IBI. All IBI had positive blood culture (no positive liquor culture).</p> <p>Among excluded patients: SBI was 35% and IBI was 18.9% among not-well appearing children (n=143). SBI was 17.6% and IBI was 0.8% for well appearing children in whom PCT was not measured (n=131)</p> <p>In multivariable analysis only PCT <math>\geq 0.5</math> ng/mL was independent risk factor for IBI (OR 21.69, 95% CI 7.93 – 59.28)</p> <p>6/23 patients with IBI had CRP <math>&lt; 20</math> mg/L (but 4 of them PCT <math>&gt; 2.0</math> ng/mL), and 4/23 patients had PCT <math>&lt; 0.5</math> ng/mL (none with CRP <math>&gt; 40</math> mg/L). One case of IBI had both low levels PCT and CRP.</p>
---	----------	--	--	---	---	---	---	---	--

### 6.5 Tabel 13. Evidence-tabellen voor systematische reviews behorende bij uitgangsvragen 7 - 10

	Reference	Level	Study type	Studies, patients and setting	Prevalence	intervention	Comparison, control	Outcome measures	Results	Other remarks
--	-----------	-------	------------	-------------------------------	------------	--------------	---------------------	------------------	---------	---------------

[60]	Bressan, S., et al., <i>Bacteremia in febrile children presenting to the emergency department: A retrospective study and literature review</i> . Acta Paediatr Int J Paediatr, 2012. <b>101</b> (3): p. 271-7.	A1	SR, plus retrospective observational cohort study	<p>Review included 10 studies</p> <p>5 studies included well-appearing children, aged 3 – 36 months with FWS</p> <p>1 study on children &lt;3 months with FWS</p> <p>4 studies on febrile children, irrespective of appearance and source of fever</p> <p>Patients: children with fever, aged 0 – 18 years</p> <p>Setting: emergency departments in USA, and Spain</p> <p>Retrospective study: Patients: previously healthy and well appearing children aged 1 month – 36 month who had a blood culture performed as part of their evaluation for fever without source. Fever without source was defined as fever defined as a rectal temperature <math>\geq 38.0</math> °C or an axillary temperature <math>\geq 37.5</math>°C Children with antibiotics use within 72 hr before admission to ED were excluded.</p> <p>Setting: tertiary care pediatric emergency department, Italy, 2006 - 2009</p>	Review  Retrospective study:	<p>Review Blood culture</p> <p>Retrospective study: Blood culture (performed according to protocol. A blood culture was ordered for children without source with fever defined as a rectal temperature <math>&gt;38.0</math> °C or axillary temperature <math>&gt;37.5</math>°C in children &lt; 3 months, and a rectal temperature <math>&gt;39.5</math>°C or an axillary temperature <math>&gt;39.0</math>°C in children aged 3 – 36 months.)</p>	NA, descriptive studies on incidence of bacteraemia	Bacteraemia (defined as positive blood culture)	<p>Review: 5 studies included well-appearing children, aged 3 – 36 months with FWS: rate of bacteraemia <math>&lt;0.5\%</math> with high (ie <math>&gt;80\%</math>) PCV7 vaccine coverage, and 0.7-0.9% in low coverage (ie. 50-70%) areas.</p> <p>One study showed a decline of incidence of bacteraemia from 6.7% (pre PCV7 vaccination era) to 0.4% (post) among well-appearing children; among well appearing children 1 study showed a reduction from 1,8% to 0,76%; another study showed a decline from 1,3% to 0,43% (all children with fever); and a thord study showed a decline from 2,4% to 0,2% (all children with fever)</p> <p>One Study with children &lt;3 months: rate of bacteraemia was 2.2%, with higher rates in ‘not well appearing’ children and in children with positive urine dipstick.</p> <p>Retrospective study: 3/392 children had bacteraemia (0.77%, 95% CI 0.0% – 1.64%)</p> <p>3 – 36 months: 0.34% (95% CI 0-1%, n=1) 1 – 3 months: 2% (95% 0 – 4.7%, n=2)</p> <p>Difference in incidence not statistically significant.</p>	<p>Search period: 2001 – April 2011</p> <p>Data extraction methods, or quality assessment have been described in paper.</p>
------	--	----	---	---	------------------------------------	---	---	---	---	---



[66]	Hom, J. and K. Medwid, <i>The low rate of bacterial meningitis in children, ages 6 to 18 months, with simple febrile seizures.</i> Acad Emerg Med, 2011. <b>18</b> (11): p. 1114-20.	B	SR (including 2 B level studies)	<p>2 studies, both included studies were retrospective observational cohort studies</p> <p>Patients: 150 children, aged 6 months to 18 months, who presented to the ED with simple febrile seizure episode, defined as a primarily generalised seizure lasting no longer than 15 minutes, occurring only once within 24 hrs, and without evidence of a CNS infection (via history and physical examination) or underlying seizure disorder. Studies on complex febrile seizures, or underlying neurologic pathology/medical history were excluded. Patients with clinical signs of meningitis (ie. Bulging fontanelle, ill-appearance, lethargy, irritability, or meningeal signs) were also excluded.</p> <p>Setting: emergency departments</p>	Bacterial meningitis 0% (95% CI 0 – 3%)	LP performed with the aim of ruling out bacterial meningitis	NA	<p>Primary outcome: bacterial meningitis, as diagnosed by LP findings (defined as bacterial growth from CSF specimen, CSF pleiocytosis ie. <math>\geq 5 \times 10^6/L</math> WBC, pathogen growth in blood culture, positive GRAM stain, positive latex agglutination test)</p> <p>Secondary outcome: Rate of pleiocytosis in children who were pretreated with antibiotics</p>	<p>Overall rate of bacterial meningitis was 0% (95% CI 0 -3%, 0/150)</p> <p>Rate of CSF pleiocytosis in children pretreated with antibiotics: 2.5 % (95% CI 0 – 14%, 1/40)</p>	
[64]	Ralston, S., V. Hill, and A. Waters, <i>Occult serious bacterial infection in infants younger than 60 to 90 days with bronchiolitis: A systematic review.</i> Arch Pediatr Adolesc Med, 2011. <b>165</b> (10): p. 951-6.	A1	SR	<p>Studies: 10 studies, of which were 5 prospective and 5 were retrospective observational studies.</p> <p>Patients: children &lt;90 days with clinical bronchiolitis and/or respiratory syncytial virus infection. In 8/11 studies all included children had fever (as defined by the individual studies). In most studies children with comorbidities were excluded; some studies also excluded children with antibiotics use prior to visit.</p> <p>Setting: ED, inpatient and outpatient</p>	Weighted rate of UTI was 3.3% (95% CI 1.9 – 5.7%).	Urine culture, blood culture, CSF culture		Admission for bronchiolitis and the presence of cocommittant occult serious bacterial infections (defined as UTI, meningitis, and bacteraemia)	<p>Weighted rate of UTI was 3.3% (95% CI 1.9 – 5.7%).</p> <p>No case of bacteraemia was reported in 8/11 studies.</p> <p>No case of meningitis was reported in any of the studies.</p> <p>No data of concomitant bacterial pneumonia are presented</p>	

**6.6 Tabel 14. Aanvullende observationele diagnostische studies (publicatiedatum na verschijnen van systematische reviews): uitgangsvragen 7 – 10**

	Reference	Level	Study type	patients, setting	Prevalence	indextest	referencetest	Results	Other re- marks
[62]	Krief, W.I., et al., <i>Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants.</i> Pediatrics, 2009. <b>124</b> (1): p. 30-9.	B	Prospective cross-sectional observational cohort study	Setting: 5 pediatric EDs in US, 1998 – 2001  Patients: infants ≤60 days with history or presentation to the ED with a rectal temperature of ≥38.0°C and who were tested for influenza virus by nasopharyngeal swab and for whom at least 1 bacterial culture was obtained (urine, blood, CSF, stool). Patients receiving antibiotic treatment ≤48 hrs prior to ED visit were excluded.	Serious bacterial infections 11.7% (95/809) and influenza virus 14.3% (123/844)	Influenza rapid antigen detection	Serious bacterial infections, as determined by positive blood, urine, CSF, or stool culture  Lobar pneumonia, as defined by abnormal chest Xray determined by blinded pediatric radiologist (secondary outcome), not defined as SBI	844 out of 1091 eligible children were tested for influenza.  123/844 (14,3%) tested positive for influenza virus  In the influenza tested population: 835/844 had blood cultures; 810/844 had CSF cultures; 835/844 had urine cultures. Telephonic follow up ruled out SBI in children without reference test. CXR: 262/844, and stool culture 63/844.  Complete SBI status was determined in 809/844 children. Incidence of SBI was 11.7% (95/809).  Incidence of SBI among Influenza positive children: 2.5% (95% CI 0.5 – 7.2%, n=3/119; UTI 2.4% (95% CI 0.5 – 6.9%, n=3/123). No No SBI among influenza positive children ≤28 days  There were no children with bacterial meningitis or bacteraemia or enteritis among influenza positive children NPV of influenza pos test: 97.5% (95% CI 93.0 – 99.2%)  Among influenza negative children: SBI 13.3% (95% CI 10.9 – 16.1%, n=92/690); UTI 10.8% (95% CI 8.6 - 13.3%, n=77/712), there were 16 cases of bacteraemia (2.2%, 95% CI 1.3 - .3.6%, n=16/715); 6 cases of meningitis (0.9%, 95% CI 0.3 – 1.9%, n=6/698) and 1 case of enteritis (1.7%, 95% CI 0.3 – 8.9%, n=1/60).	In earlier paper similar results have been presented for RSV positive children and incidence of SBI.  Rate of SBI among RSV positive children was greater than among influenza positive children, but not significantly so.  Lobar pneumonia: Among influenza positive 1/36 (2.8%, 95% CI 0.5 – 14.2%) among influenza negative children 18/226 (8%, 95% CI 5.1 – 12.2%)
[22]	Morley, E.J., et al., <i>Rates of positive blood, urine, and cerebrospinal fluid cultures in children younger than 60 days during the</i>	B	Retrospective cross sectional cohort study	Patients: 207 otherwise healthy children ≤60 days presenting with fever, defined as a temperature of ≥38.0°C at ED or reported by a caregiver from home, and who had received a blood, urine, and/or CSF culture. Children who had received antibiotics t were excluded.	See results		Positive blood, urine and/or CSF culture  All children ≤60 days should have at least one of these cultures according to a local protocol	Overall rate of positive cultures was:  Children <28 days: Rate of positive blood culture 2.7% (range 0.0 – 6.4%, n=2 out of 75/77) Rate of positive urine culture: 10.7% (range 3.5 – 17.8%, n=8 out of 75/77) Rate of positive CSF culture: 0% (range 0.0 – 3.9%, n=0 out of 71/77)	

	<i>vaccination era.</i> Pediatr Emerg Care, 2012. <b>28</b> (2): p. 125-30.			Setting: ED at a tertiary care center, US, 2006 - 2008				Children $\geq$ days – 60 days: Rate of positive blood culture 1.5% (range 0.0 – 3.6%, n=2 out of 130/130) Rate of positive urine culture: 8.5% (range 3.7 – 13.3%, n=11 out of 126/130) Rate of positive CSF culture: 1.7% (range 0.0 – 5.0%, n=1 out of 59/130)  Most common pathogen for UTI was E.Coli; no H.Influenza or S.pneumonia were detected.	
[61]	Greenhow, T.L., Y.Y. Hung, and A.M. Herz, <i>Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months.</i> Pediatrics, 2012. <b>129</b> (3): p. e590-e6.	B	Retrospective cross sectional cohort study	Patients: previously healthy children aged 1 week – 3 months, for whom a blood culture was drawn  Setting: clinic, emergency department, or hospital (first 4 hrs of hospitalisation), US, 2005 – 2009  Data was extracted from large medical database containing all blood culture results at KPNC (health organisation)			Bacteraemia as determined by positive blood culture.  Concomitant serious bacterial infections, ie. UTI defined as: positive urine culture from catheterized urine, and meningitis, defined as positive CSF culture with or without CSF pleiocytosis	4,255 unique blood cultures were performed in 4,122 healthy infants  340/4,55 blood cultures were positive, of which 247 were deemed contaminants, and one child had 2 positive blood cultures, leaving 92 unique, positive blood cultures in 92 healthy infants (2.2%).  6 out of 868/92 children had no documented history of fever.  Rates of bacteraemia: 7 – 28 days: 2.84% 29 – 60 days: 1.92% 61 – 92 days: 2.14% Not significantly different  Between 2005 – 2009 no change in incidence of bacteraemia was observed  Causative pathogens: E.Coli (n=52), GBS (n=19), S. aureus (n=7), other (n=14)  10 cases had concomitant meningitis (GBS n=5, S. pneumonia n=1, E. coli n=4)  47/48 children with E. coli in blood culture (n=52) had positive urine culture (no urine culture was available in 4 E. coli positive children)	
[63]	Velasco-Zuniga, R., et al., <i>Predictive factors of low risk for bacteremia in infants with urinary tract infection.</i> Pediatr Infect Dis J, 2012. <b>31</b> (6): p. 642-5.	B	Retrospective cross sectional cohort study	Patients: 140 children aged 29 – 60 days with a discharge diagnosis of UTI.  Setting: teaching hospital in Spain, 1994 – 2010		Secondary bacteraemia, defined as positive blood culture	UTI, defined as positive urine culture from catheterised urine or suprapubic puncture, plus a positive urinalysis (nitriuria or leukocyturia).	10 patients had concomitant bacteraemia, of whom 3 had septic shock  1 patients had positive CSF culture (same organism as positive urine culture)  1/63 children without risk factors (ie. Prematurity, underlying chronic disease, antenatal diagnosed renal malformation, prior antibiotics prescription, signs of general malaise, elevated CRP) had bacteraemia (NPV: 98.4%, 95% CI 91.5 – 99.7%; LR – 5.28; sensitivity: 90.9%,	

								95% CI 62.2 – 98.3%; specificity: 48%, 95% CI 39.6 – 56.6%)	
[67]	Kimia, A., et al., <i>Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure.</i> Pediatrics, 2010. <b>126</b> (1): p. 62-9.	B	Retrospective, cohort study	<p>Patients: 526 otherwise healthy children aged 6 – 60 months who had their first complex febrile seizure (&gt;15 minutes, focal seizures with several possible features, new events may reoccur &lt;24 hr, may present with a series of seizures with limited time interval)</p> <p>Setting: paediatric ED, US, 1995 - 2008</p>			<p>CSF pleiocytosis was defined a CSF white blood cell count &gt;7/<math>\mu</math>l, corrected for presence of red blood cell in CSF.</p> <p>Acute bacterial meningitis was defined as growth of a pathogen in CSF culture, or CSF pleiocytosis with positive blood culture.</p>	<p>526 patients presented with complex febrile seizure</p> <p>340/526 (64%) had a lumbar puncture</p> <p>No patients without LP did not return to the hospital with a diagnosis of acute bacterial meningitis</p> <p>14/340 had pleiocytosis; 2 of those had acute bacterial meningitis (both <i>S pneumoniae</i>). One patient did not have CSF cell, but had positive CSF culture for <i>S. pneumoniae</i>.</p> <p>No data is supplied on viral meningitis/encephalitis: 5 admitted children with pleiocytosis had presumptive viral meningoencephalitis</p>	
[71]	Mintegi, S., et al., <i>Well appearing young infants with fever without known source in the Emergency Department: Are lumbar punctures always necessary?</i> Eur J Emerg Med, 2010. <b>17</b> (3): p. 167-9.	B	Retrospective, cohort study	<p>Patients: 685 previously healthy and well appearing children &lt; 3 months old with fever without source. Children using antibiotics prior to ED visit were excluded.</p> <p>Setting: ED of a tertiary hospital, Spain, 2003 – 2007</p>		<p>Lumbar puncture: according to protocol all healthy children with FWS &lt;15 days to have LP, for children between 15 and 28 days LP is recommended, &gt;28 days performance of LP is based on clinical status, observational period or ancillary testing</p>	<p>Bacterial meningitis, defined as a positive CSF culture or positive GRAM stain, or positive pleiocytosis with positive blood culture.</p> <p>Aseptic meningitis: patients with CSF pleiocytosis plus negative CSF/blood cultures, and patients with viral meningitis (ie. Enterovirus isolate in CSF culture and/or PCR).</p> <p>All discharged patients had telephonic follow-up</p>	<p>In 198/685 lumbar puncture was performed</p> <p>In 36/198 (18.1%) pleiocytosis was found. Of these 2 had bacterial meningitis (both &lt;15 days old), and 47 had aseptic meningitis.</p> <p>Of the 487 in whom no LP was performed, 4 children had aseptic meningitis on return visit (out of 38 unscheduled return visits), but no child had bacterial meningitis. 64 were admitted to the hospital, and 46 had UTI.</p> <p>Rate of SBI: Children &lt;28 days: 20.1%; children &gt; 28 days: 12.6% (p=0.04)</p> <p>Enterovirus was isolated in 18 infants (9 without pleiocytosis)</p>	
[70]	Shah, S.S., et al., <i>Sterile Cerebrospinal Fluid Pleocytosis in Young Infants with Urinary Tract Infections.</i> J Pediatr, 2008. <b>153</b> (2): p. 290-2.	B	Prospective, cross-sectional multicenter study	<p>Patients: children aged <math>\leq</math>60 days with fever, defined as rectal temperature <math>\geq</math>38.0°C by history or at the ED, in whom a lumbar puncture was performed. Children were excluded if using antibiotics <math>\leq</math>48 hrs prior to ED visit.</p> <p>Setting: 8 pediatric EDs during the bronchiolitis season, US, 1999 - 2001</p>		Lumbar puncture	<p>CSF pleiocytosis, defined in 3 ways based on WBC in CSF, and corrected for the presence of red blood cells</p> <p>UTI, defined as growth of a single pathogen from a urine obtained by using suprapubic or catheterised urine, in combination with</p>	<p>91/1025 (9%) had UTI. Bacteremia occurred in 7 infants with UTI (8,5%).</p> <p>82 of these 91 children underwent LP: 18.5% (n=15) had pleiocytosis, but not bacterial meningitis. If traumatic punctures were excluded, incidence of pleiocytosis was considerably less.</p>	

							positive urinalysis (positive leukocyte esterase, or nitrite, or both)		
[69]	Paquette, K., et al., <i>Is a lumbar puncture necessary when evaluating febrile infants (30 to 90 days of age) with an abnormal urinalysis?</i> <i>Pediatr Emerg Care</i> , 2011. <b>27</b> (11): p. 1057-61.	B	Retrospective, cohort study	<p>Patients: 392 otherwise healthy children aged 30 – 90 days who underwent LP for bacterial culture, in addition to urinalysis and blood and urine cultures. Children with evident focus of infection and those receiving antibiotic treatment were excluded.</p> <p>Setting: pediatric ED, Canada, 2001 – 2005</p>			<p>Abnormal urinalysis, defined as positive leukocyte esterase, and/or positive nitrite on dipstick, or &gt;10WBCs/HPF on microscopy</p>	<p>57/392 had abnormal urinalysis.</p> <p>1/57 had E.coli UTI, bacteraemia and meningitis; NPV for meningitis in children with abnormal urinalysis was 98.2%, pos LR 1.8 (95% CI 0.3 – 9.6), neg LR 0.87 (95% CI 0.5 – 1.5). This child did not meet Rochester Low Risk criteria.</p> <p>3/392 children with normal urinalysis had bacterial meningitis</p>	
[68]	Tebuegge, M., et al., <i>The age-related risk of co-existing meningitis in children with urinary tract infection.</i> <i>PLoS ONE</i> , 2011. <b>6</b> (11): p. e26576.	B	Retrospective study	<p>Patients: children &lt;16 years old with culture proven UTI and a paired CSF sample</p> <p>Setting: data were extracted from hospital record, Australia, 2001 - 2010</p>			<p>UTI, defined as growth of a single bacterial pathogen from suprapubic or catheterised urine, or clean catch urine, or a bag urine sample</p> <p>CSF pleiocytosis defined as CSF WBC &gt;19/<math>\mu</math>l for children &lt;28 days and &gt;9/<math>\mu</math>l for older children, corrected for the presence of red blood cells.</p> <p>Definite meningitis was defined as growth of single bacterial pathogen from CSF culture</p>	<p>748 episodes of 735 children were evaluated: 2/163 neonates (1.2%, 95% CI 0.15 – 4.36%) with UTI had co-existing meningitis. Both neonates presented with pyrexia, irritability and lethargy.</p> <p>0/499 infants (0%, 95% CI 0.0 – 0.74%) (aged 29 days – 12 months) with UTI had co-existing meningitis</p> <p>0/86 (0%, 95% CI 0.0 – 2.4%) children aged &gt;12 months with UTI had co-existing bacterial meningitis.</p> <p>10/68 CSF samples with antimicrobial activity had pleiocytosis; 1 case had bacterial meningitis, 5 cases had other clear diagnoses, in the remaining 4 children no clear diagnoses was made but there were no further indications of bacterial meningitis</p>	
[72]	Meehan, W.P. and R.G. Bachur, <i>Predictors of cerebrospinal fluid pleocytosis in febrile infants aged 0 to 90 days.</i> <i>Pediatr Emerg Care</i> , 2008. <b>24</b> (5): p. 287-93.	B	Retrospective study	<p>Patients: previously healthy children aged <math>\leq</math>90 days with fever defined as a rectal temperature <math>\geq</math>38.0°C in whom a LP was performed and CSF sample was available. Children with a traumatic (ie. &gt;10.000 red blood cells/<math>\mu</math>l) LP, and children using antibiotics prior to ED visit were excluded.</p> <p>Setting: pediatric ED, US, 4-year study period</p>			<p>CSF pleiocytosis, defined as CSF WBC count of <math>\geq</math>25 cells/<math>\mu</math>l for children 0 – 28 days, and CSF WBC count of <math>\geq</math>10 cells/<math>\mu</math>l for children 29 – 90 days, corrected for red blood cells with 1:500 ratio.</p> <p>Bacterial meningitis was defined by positive CSF culture.</p>	<p>2003/2820 children had CSF obtained and were included for analysis. (excluding 182 LPs (8.3%) because of traumatic LPs)</p> <p>176/2003 had pleiocytosis (8.8%, 95% CI 7.6 – 10.1%).</p> <p>Children <math>\leq</math>30 days: 38/500 (7.6%) had pleiocytosis</p> <p>Children 31 – <math>\leq</math>60 days: 86/813 (10.4%)</p> <p>Children 61 – <math>\leq</math>90 days: 52/680 (7.7%)</p> <p>Of children with pleiocytosis, 2.2% were described as ill appearing</p>	

								<p>Incidence of pleiocytosis in summer: 17.4% (95% 14.6 – 20.6%) vs non-summer 5.0% (95% CI 4.0 – 6.3%)</p> <p>7 children had bacterial meningitis (0.35%, 95% CI 0.17 – 0.72%), of whom 5 also had positive blood cultures. 2/7 did not have CSF pleiocytosis.</p> <p>A decision tree was presented for predicting CSF pleiocytosis, including season, temperature and WBC. Sensitivity: 89% (95% CI 83 – 92%) Specificity 38% (95% CI 36 – 40%) NPV: 97% (95% CI 96 – 98%) PPV 12% (95% CI 10 – 14%) LR+ 1.43 (95% CI 1.34 – 1.53) LR- 0.30 (95% CI 0.20 – 0.45)</p> <p>among children with pleiocytosis (n=176) Incidence UTI 6.8%, Bacteraemia 4.0%, bacterial meningitis 2.8% among children without pleiocytosis: (n=1827) Incidence UTI 8.1%, Bacteraemia 1.1%, bacterial meningitis 0.1%</p>
[74]	Shah, S., et al., <i>Detection of occult pneumonia in a pediatric emergency department.</i> <i>Pediatr Emerg Care</i> , 2010. <b>26</b> (9): p. 615-21.	B	Prospective observational study	<p>Patients: Previously healthy patients &lt;21 years who underwent chest X ray for suspicion of pneumonia</p> <p>Setting: pediatric ED, US, 2006 - 2007</p>			<p>Occult pneumonia: definite pneumonia in children without lower respiratory tract findings or respiratory distress (as judged and scores in a standardized manner by the attending physician)</p> <p>Definite Pneumonia, defined as infiltrate, consolidation or pneumonia on chest-radiograph</p> <p>If report of CXR included ambivalent terminology diagnosis was considered 'equivocal pneumonia'</p>	<p>308/1866 children had no evidence of respiratory distress or lower Respiratory tract findings (ie. tachypnea, or adventitial breathing sounds, such as wheeze, focal decreased breathing sounds, rhonchi, rales, and/or crackles).</p> <p>21/308 had radiographic occult pneumonia (6.8%, 95% CI 4.0 – 10.6%); another 13 had equivocal pneumonia (4.2%)</p> <p>A decision model was constructed including cough and duration of illness to identify patients at greater risk of OP (LR pos 1.47, 95% CI 1.21 – 1.77; LR neg 0.40, 95% CI 0.19 – 0.84)</p> <p>Decisions to perform CXR were: duration of cough (38.3%), height of fever (30.8%), duration of fever (27.9%), severity of cough (14.9%), elevated WBC count (11.4%), history of previous pneumonia (7.5%), chest pain (6.2%) and primary care physician's request (4.2%)</p>
[75]	Murphy, C.G., et al., <i>Clinical Predictors of Occult Pneumonia in the Febrile Child.</i> <i>Acad Emerg Med</i> , 2007. <b>14</b> (3): p. 243-9.	B	Retrospective cross sectional study	<p>Setting: paediatric emergency department, US, 2002</p> <p>Patients: 2,128 children aged ≤10 years with fever, defined as temperature ≥38.0°C at home or during triage at ED, and in whom a chest X ray was performed for suspected pneumo-</p>			<p>Pneumonia: presence of infiltrate or consolidation or multiple infiltrates or pneumonia or pneumonia with effusion on CXR, as read by radiologist.</p> <p>Equivocal pneumonia:</p>	<p>1,084 of 2128 children had no signs of pneumonia, of whom 5.3% had occult pneumonia (95% CI 4.0 – 6.8%).</p> <p>Presence of cough (LR+ 1.24, 95% 1.15 – 1.33), longer duration (&gt;10 days) of cough (LR+ 2.25 (95% CI 1.21 – 4.20) and longer duration (&gt;5 days) of fever (LR+ 2.24, were associated with presence of occult pneumonia</p>

				nia.			<p>presence of focal atelectase, or 'cannot exclude pneumonia' or 'atelectase vs infiltrate' as reported by radiologist.</p> <p>Occult pneumonia: Proven pneumonia in children with no signs of pneumonia, defined as absence of retractions, nasal flaring, grunting, tachypnea, hypoxia, wheeze, crackles, rales, rhonchi, decreased breath sounds.</p>	<p>Presence of cough: LR- 0.19 (95% CI 0.05 – 0.75)</p> <p>Presence of nasal congestion, ill appearance, height of fever were not associated with occult pneumonia</p> <p>Pneumonia among children with signs of pneumonia: 12.6% (n=132/1044)</p> <p>Among children with signs of pneumonia: Wheeze: LR+ 0.66 (95% CI 0.51 – 0.86), LR- 13.32 (95% CI 1.15 – 1.52) Rales : LR+ 1.72 (95% CI 1.34 – 2.22), LR- 0.78 (95% CI 0.67 – 0.90) Decreased breath sounds: LR+ 2.91 (95% CI 2.08 – 4.08), LR- 0.77 (95% CI 0.68 – 0.86), rhonchi, dyspnea and tachypnea were not associated with pneumonia</p>	
[76]	<p>Rutman, M.S., R. Bachur, and M.B. Harper, <i>Radiographic pneumonia in young, highly febrile children with leukocytosis before and after universal conjugate pneumococcal vaccination.</i> <i>Pediatr Emerg Care</i>, 2009. <b>25</b>(1): p. 1-7.</p>	B	Retrospective study	<p>Setting: pediatric emergency department, US, 1996 – 2005</p> <p>Patients: 1,224 previously healthy children &lt; 5 years, with fever (ie. temperature at triage or documented in patient chart <math>\geq 39.0</math> °C) and a WBC <math>&gt; 20 \times 10^9/L</math> and a chest X ray performed. Children with a clear source of infection were excluded.</p>			<p>Radiographically proven pneumonia: consolidation and/or focal infiltrate(s) on CXR, interpreted by board-certified radiologists.</p> <p>Equivocal pneumonia: CXR with findings reported as atelectasis, or possible pneumonia.</p> <p>Occult pneumonia: pneumonia in children in the absence of cough or without symptoms and signs of lower respiratory tract infection, defined as presence of grunting, flaring, retractions, coarse breath sounds, crackles, rales, rhonchi, wheeze or decrease aeration/breath sounds, tachypnea, reduced oxygen saturation. .</p>	<p>Pneumonia</p> <p>Pre-vaccination period (1995 – 2000): 190/889 (21%, 95% CI 19 – 24%) had radiographic pneumonia</p> <p>Post-vaccination period (2001 – 2005): 61/335 (18%, 95% CI 14 – 23%) had radiographic pneumonia (p=0.27)</p> <p>Occult pneumonia: Pre-vaccination period (1995 – 2000): 61/404 (15%, 95% CI 12 – 19%) had radiographic pneumonia Post-vaccination period (2001 – 2005): 13/147 (9%, 95% CI 5 – 15%) had radiographic pneumonia (p=0.07)</p> <p>In children &lt;2 years: Pre-vaccination period (1995 – 2000): 121/709 (17%, 95% CI 14 – 20%) had radiographic pneumonia Post-vaccination period (2001 – 2005): 26/254 (10%, 95% CI 7 – 15%) had radiographic pneumonia (p=0.01)</p> <p>Proportion of patients with bacteraemia: Pre-vaccination period (1995 – 2000): 60/873 (7%, 95% CI 5 – 10%) had bacteraemia Post-vaccination period (2001 – 2005): 4/319 (1%, 95% CI 0 – 3%) had bacteraemia (p=0.001)</p> <p>Among Children with CXR: Pre-vaccination period (1995 – 2000): 70% (95% CI 69 – 70) had WBC Post-vaccination period (2001 – 2005): 30% (95% CI 29 – 30%) had WBC</p>	

								Among Children with WBC: Pre-vaccination period (1995 – 2000): 12% had leukocytosis Post-vaccination period (2001 – 2005): 13% had leukocytosis	
[77]	Mintegi, S., et al., <i>Occult pneumonia in infants with high fever without source: A prospective multicenter study</i> . <i>Pediatr Emerg Care</i> , 2010. <b>26</b> (7): p. 470-4.	B	Multicenter prospective study	<p>Setting: 4 pediatric emergency departments, Spain</p> <p>Patients: 188 well appearing, previously healthy children &lt;36 months with fever, as measured at home or at triage &gt;39.0°C, without clear foci (defined as being without cartarrhal or respiratory symptoms/signs or a diarrhoeal process in a patient with a normal physical examination result), and with a WBC &gt;20 ×10<sup>9</sup>/L.</p> <p>Not well appearing children and children who were taking antibiotics prior to ED visit were excluded, as well children in whom a clear focus could be established by anamnesis or physical examination.</p> <p>Data collection: prospective, standardized questionnaire filled in by attending physician</p>			<p>Pneumonia: report of consolidation and/or infiltrate(s) on chest X ray of attending paediatrician, and when I doubt, an emergency radiologist</p>	<p>188 children were included; 37 chest X rays were interpreted by radiologist (20%).</p> <p>Occult pneumonia: 25/188 (13.3%, 95% CI 9.2 – 18.9%)</p> <p>Occult pneumonia was associated with age (OR 2.62 for infants &gt;12 months, 95% CI 1.04 – 6.60) ANC (&gt;20×10<sup>9</sup>/L OR 3.52, 95% CI 1.37 – 9.06), and serum CRP level (&gt;100 mg/l OR 3.18, 95% CI 1.19 – 8.51).</p> <p>7/188 had pneumococ isolated In blood (blood culture taken in all children, 3.7%); 1 child had pneumonia on CXR, 6 children had normal CXR.</p>	



### 6.7 Tabel 15. Evidence-tabellen voor systematische reviews behorende bij uitgangsvraag 11

	Reference	Level	Study type	Studies, patients and setting	Prevalence	Indextest	Referencetest	Sens	Spec	Other outcomes	Other remarks
[81]	Doan, Q., et al., <i>Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department</i> . Cochrane Database Syst Rev, 2012. 5: p. CD006452.	A1	SR	<p>Studies: 4 studies, 3 RCTs and 1 semi-RCT</p> <p>Setting: Emergency departments</p> <p>Patients: otherwise healthy children, aged 0 to 18 years old. Included studies reported mostly on young children, with one study including children up to 5 years old.</p>	NA	Rapid viral diagnosis from nasal pharyngeal aspirates or swabs (all studies included influenza virus, 1 study also looked at RSV)	<p>Primary outcome: Antimicrobial prescription rate in the ED</p> <p>Secondary outcomes: Length of hospital/ED stay</p> <p>Rate of ancillary tests (any blood tests or chest imaging or urine investigations)</p> <p>Rate of physician visit (ED or office) within two weeks after discharge from ED</p> <p>Acceptability of nasal specimen collection sampling for rapid viral testing (discomfort level with invasiveness of the procedure)</p>	NA	NA	<p>Antibiotic use in the ED was not reduced (pooled RR 0.89, 95% CI 0.71 – 1.12, 4 studies)</p> <p>Lower rate of chest X rays in the rapid viral testing group (pooled RR 0.77, 95% CI 0.65 – 0.91, 4 studies)</p> <p>No effects on length of ED visits (pooled mean difference 10.6 minutes, 95% CI -22.47 – 1.25, 3 studies), blood (pooled RR 0.79, 95% CI 0.62 – 1.00, 4 studies) or urine testing (RR 0.97, 95% CI 0.79 – 1.19, 4 studies), or return visits (pooled RR 1.00, 95% 0.77 – 1.29, 2 studies)</p> <p>No study mentioned any adverse effects related to viral testing.</p>	<p>Search period: *primary search (and Cochrane review) [117] : 2009</p> <p>* latest revision: Up to December 2011</p> <p>No significant heterogeneity between study was found, pooled analyses were performed</p>

**6.8 Tabel 16. Aanvullende observationele diagnostische studies (publicatiedatum na verschijnen van systematische reviews): uitgangsvraag 11**

	Reference	Level	Study type	patients, setting	Prevalence	indextest	referencetest	Other outcomes	Other remarks
[82]	Iyer, S.B., et al., <i>Effect of Point-of-care Influenza Testing on Management of Febrile Children</i> . Acad Emerg Med, 2006. <b>13</b> (12): p. 1259-68.	A2	RCT	Setting: pediatric emergency department, US, 2003 – 2004  Patients: 700 out of 767 eligible children, aged 2 – 24 months, were included and randomised, if temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ for children 2 – 3 months and $\geq 39^{\circ}\text{C}$ for children 3 – 24 months	Influenza, 29% (n=205, 105 rapid influenza test, 100 standard influenza test)	Rapid influenza test (intervention arm) or standard influenza test (control group)	Standard influenza test (control arm)  Outcome measures: Length of stay at ED, additional diagnostic tests, antibiotic prescription, inpatient admission, return visits to ED, visit-associated costs	Prevalence of SBI among influenza positive children: no positive blood cultures or urine cultures were found. 4/205 children had radiographical pneumonia, 1 had clinical pneumonia, and were treated with antibiotics influenza positive children vs influenza negative children: no difference in additional diagnostic testing, costs, LOS. Rapid Influenza test positive vs standard test positive: reduction of urine cultures and dipstick	Included in review Doan et al. [81]  other outcomes: see also conclusions Cochrane systematic review
[83]	Benito-Fernandez, J., et al., <i>Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection</i> . <i>Pediatr Infect Dis J</i> , 2006. <b>25</b> (12): p. 1153-7	A2	Prospective intervention study	Setting: emergency department, Spain, 2 consecutive influenza seasons between 2003 – 2005  Patients: n=206 otherwise healthy children, aged 0 months to 36 months, of whom 95 were $\leq 3$ months, presenting with fever in the absence of focal infection. Fever was defined as rectal temperature $>38^{\circ}\text{C}$ in children $<3$ months old, and $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ in children $\geq 3$	Influenza infection, n=84 (41%)  Prevalence among children $<3$ months was 39%	Rapid influenza test: All children $<3$ months underwent index test;  Children $\geq 3$ months underwent index test at physicians' request	Rapid influenza test, urinalysis, chest X ray, cultures at discretion of physician; telephonic follow-up (only influenza positive children)  No confirmatory viral cultures were performed	Children with positive influenza rapid test underwent significantly less urine analyses (81% vs 100%), blood testing (33% vs 100%), chest radiographs (14% vs 32%), and lumbar punctures (2% vs 2.3%)  Influenza rapid test positive children stayed significantly shorter at ED (214 min vs. 470 min), and were admitted less to observational unit (8% vs 21%) /hospitalised (2% vs 16%)  Influenza positive rapid test children received significantly less antibiotics (0% vs. 39%)	Among the influenza positive children 8 children had received antibiotics from the GP at follow up: otitis media (n=4), pneumonia (n=1) and persistent fever (n=3)  Unscheduled revisits were similar between influenza positive and negative children: diagnosis was changed to otitis (n=4) or pneumonia n=4) in both groups  14 children had bacterial positive cultures all present in influenza negative children

				months					In a subgroup analysis in children <3 months similar results were found for additional blood testing, lumbar puncture, admission to observational unit/hospitalisation, and length of stay at ED
[84]	Mintegi, S., et al., <i>Rapid influenza test in young febrile infants for the identification of low-risk patients</i> . <i>Pediatr Infect Dis J</i> , 2009. <b>28</b> (11): p. 1026-8.	A2	Multicenter prospective study	<p>Setting: emergency departments of 2 Spanish tertiary teaching hospitals, 5 consecutive influenza seasons between 2003 and 2008</p> <p>Patients: n=381 children, aged &lt;3 months, presenting with fever in the absence of focal infection. Fever was defined as body temperature <math>\geq 38</math> °C.</p> <p>Children who had received antibiotics prior to ED visit were excluded.</p> <p>N=139 children were excluded for not having undergone the indextest.</p>	Rapid influenza test was positive in 113 children (30%)	Rapid influenza test	<p>Rapid influenza test, urinalysis, chest X ray, cultures at discretion of physician; telephonic follow-up (only influenza positive children)</p> <p>No confirmatory viral cultures were performed</p>	<p>Children with positive influenza rapid test underwent significantly less urine cultures (64% vs 85%), chest radiographs (2% vs 9%), and CSF cultures (12% vs 36%)</p> <p>Influenza rapid test positive children were hospitalised less often (48% vs 74%)</p> <p>Rate of unscheduled revisits was similar in both groups/</p> <p>Prevalence of SBI was lower in the influenza-negative group: 3% (n=3) vs. 18% (n=47)</p> <p>N=8 children with positive blood culture, n=5 with positive CSF culture, all in influenza-negative group</p>	Not all children had both rapid test and viral culture; of children with only positive rapid test, no children had SBI on follow-up.

**6.9 Tabel 17. Aanvullende observationele diagnostische studies (publicatiedatum na verschijnen van systematische reviews):uitgangsvraag 12a**

	Reference	Level	Study type	patients, setting	Prevalence	indextest	referencetest	Other outcomes	Other remarks
[86]	Gomez, B., et al., <i>Clinical and analytical characteristics and short-term evolution of enteroviral meningitis in young infants presenting with fever without source</i> . <i>Pediatr Emerg Care</i> , 2012. <b>28</b> (6): p. 518-23.	B	Retrospective, cross-sectional descriptive study	<p>Setting: pediatric emergency care department, Spain, 2003 – 2009</p> <p>Patients: 1348 eligible, previously healthy, children, aged &lt;3 months (n=299 aged &lt;1 month), with fever, defined as axillary or rectal temperature <math>\geq 38.0^{\circ}\text{C}</math> at home or at ED, without catarrhal or respiratory symptoms or diarrhoea. A lumbar puncture was performed in 398 (30%) of the eligible children.</p> <p>Well appearing: normal pediatric assessment triangle within first hour of attending ED, with appearance, respiratory, circulatory items normal</p>	Enteroviral meningitis 5% (n=65)		<p>Positive enteroviral culture or positive enteroviral PCR in CSF</p> <p>SBI: urine, blood, CSF culture (or positive Gram stain)</p> <p>Non specific meningitis: pleiocytosis with negative CSF bacterial and viral cultures, negative enteroviral PCR in CSF</p> <p>Pleiocytosis: children &lt;28 days <math>\geq 25 \times 10^6/\text{L}</math> WBC, &lt;60 days <math>\geq 10 \times 10^6/\text{L}</math> WBC, &lt;90 days <math>\geq 5 \times 10^6/\text{L}</math> WBC in CSF</p>	<p>SBI were found in 248 children (18%); among children with positive enteroviral infection, 7 children had positive urine culture and negative urine nitrite and leukocyte esterase</p> <p>Enteroviral meningitis: n=65 (5%)</p> <p>33/65 (51% diagnosed in enteroviral season (ie. May – July)</p> <p>Prevalence enteroviral meningitis: (global sample, vs., sample in whom CSF examination was performed)</p> <p>&lt;1 mo (n=299): 10%, and 16%</p> <p>1 – 2 mo (n=526): 5%, and 18%</p> <p>2 – 3 mo (n=523): 9%, and 9%</p> <p>64/398 had pleiocytosis in CSF: 25 enteroviral meningitis, 35 nonspecific meningitis, 2 bacterial meningitis, 2 sepsis</p> <p>334/398 no pleiocytosis: 38 enteroviral meningitis, 3 nonspecific meningitis, 2 bacterial meningitis</p> <p>Of 950 patients without lumbar puncture: 2 diagnosed with enteroviral and 4 with nonspecific meningitis at unscheduled follow-up visit</p>	
[85]	Dewan, M., et al., <i>Cerebrospinal fluid enterovirus testing in infants 56 days or younger</i> . <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> , 2010. <b>164</b> (9): p. 824-30.	B	Retrospective observational study	<p>Setting: emergency department, US, 2005 – 2007</p> <p>Patients: 1231 eligible children, aged <math>\leq 56</math> days, with fever, defined as tactile temperature or recorded <math>\geq 38.0^{\circ}\text{C}</math> at or before presentation, who underwent lumbar puncture. Of these children 361 had PCR testing for enterovirus</p>	Enterovirus infection, 24.7% (n=89/361 who had PCR enterovirus test)	CSF PCR enterovirus test	CSF PCR enterovirus test	<p>Median LOS was 2 days; CSF PCR enterovirus testing was associated with 26% shorter LOS in children with positive test (adjusted betas: -0.305, 95% CI -0.457 to -0.153, p&lt;0.001); children with negative test had 8% longer LOS compared (beta: 0.075, 95% CI -0.021 to 0.171, p=0.12) with children without CSF PCR enterovirus testing.</p> <p>In children &lt;29 days LOS was shorter for children with positive enterovirus test regardless of antibiotics prescription (beta for antibiotics use (n=181): -32.5, (95% CI -52.9 to -3.5); beta for no antibiotics use (n=360): -26.3, (95% CI -44.4 to -2.1)); but there was no difference for children</p>	

								<p>with negative test vs no test.</p> <p>in children 29-56 days LOS was shorter only in those children not getting antibiotics (beta for antibiotics use (n=94):-37.5 (95% CI -61.9 to 3.4; beta for no antibiotics use (n=447):-27.1, (95% CI -43.7 to -5.4)); and there was no difference for children with negative test vs no test</p> <p>Turnaround time for PCR enterovirus test was 22 hours (95% CI 15.1 – 27.4 hrs).</p> <p>Factors associated with LOS (univariate, adjusted for in LOS models): Enterovirus season, prematurity, apnea, hypoxia, hyponatremia, elevated WBC, CSF pleiocytosis, SBI, and seizure</p>
[87]	<p>Vanagt, W.Y., et al., <i>Paediatric sepsis-like illness and human parechovirus</i>. Arch Dis Child, 2012. <b>97</b>(5): p. 482-3.</p>	B	<p>Retrospective case study, with ad hoc PCR analyses</p>	<p>Patients, setting: children, aged 0 – 18 years, presenting with sepsislike illness, defined as fever and/or illness requiring performing blood culture and lumbar puncture, of whom CSF was available for analyses, and whose blood cultures were negative.</p> <p>Period: 18 months, (January 2008 – June 2009)</p>			<p>PCR of CSF for enterovirus, and parechovirus</p>	<p>89 children had CSF available, median age 0.4 yrs (IQR: 0.1 – 13.2)</p> <p>12/89: enterovirus positive (13.5%), and 9/12 were PCR enterovirus positive in faeces</p> <p>10/86: parechovirus positive (11.6%), and 8/10 were PCR parechovirus positive in faeces</p> <p>45/89 had PCR analyses in faeces: 11/45 positive for enterovirus, of whom 9/11 also were PCR enterovirus positive in CSF; 11/45 positive for parechovirus in faeces, of whom 8/11 also were parechovirus positive in CSF.</p> <p>Patients with enterovirus, and with parechovirus did not differ clinically (% fever (83 vs 80%), irritability (42 vs 90%), meningism (8 vs. 20%), convulsion (25 vs 0%), GI symptoms (25 vs 50%), respiratory symptoms (25 vs. 20%), CRP (median 11. vs 5 mg/l), CSF leukocytes (16 vs. 2x10<sup>6</sup>/L WBC)</p> <p>Enterovirus cases presented in: winter n=1, spring n=4, summer n=1, autumn n=6, throughout whole study period</p> <p>Parechovirus cases presented in 2008 only: spring n=2, summer n=5, autumn n=3</p>
[88]	<p>Verboon-Maciolek, M.A., et al., <i>Severe neonatal parechovirus infection and similarity with enterovirus infection</i>. Pediatr Infect Dis J, 2008.</p>	B	<p>Retrospective case series</p>	<p>Setting and patients: 21 neonates with confirmed enterovirus infection and 11 neonates with confirmed parechovirus infection, admitted to the NICU (30/32) or the newborn nursery (2/32), of a tertiary hospital in the Netherlands,</p>			<p>Confirmed enterovirus or parechovirus infection: positive PCR blood, faeces, CSF or viral culture of faeces, CSF or nasal swab</p>	<p>11 neonates with Parechovirus: median age 8 days, 7 were admitted from home (63%); meningoencephalitis diagnosed in 8/11 (72%). 2 developed sepsis with hepatitis; 1 developed sepsis like illness with GI and respiratory symptoms.</p> <p>21 neonates with Parechovirus: median age 11 days, 13 were admitted from home (62%); meningoencephalitis diagnosed in 8/21 (38%). 4</p>

	27(3): p. 241-5.			between 1994 and 2006.				<p>neonates developed myocarditis with longterm sequelae (and 1 died). One infant died of liver necrosis due to hepatitis.</p> <p>Common findings were fever, seizures, rash, irritability, respiratory problems, and gastrointestinal problems.</p> <p>Serum CRP was low on average but higher in enterovirus infections (median enterovirus 11 (IQR 5 – 57) vs. parechovirus 7 (IQR 2 – 10)). CSF protein was higher in children with enterovirus infection (1.4 g/L (0.64 – 2.28) vs. 0.67 g/L(IQR 0.5 – 1.2)</p> <p>Normal CSF findings in 7/8 infants with parecho meningoencephalitis, and in 9/15 infants with enterovirus infection whose CSF was evaluated.</p> <p>Cerebral ultrasound and MRI showed mild to severe white matter abnormalities in all patients, with poor outcome for 1 patient.</p>
[92]	Sharp, J., et al., Characteristics of Young Infants in Whom Human Parechovirus, Enterovirus or Neither Were Detected in Cerebrospinal Fluid during Sepsis Evaluations. <i>Pediatr Infect Dis J</i> , 2012.	B	Retrospective observational cohort study	<p>Setting: one hospital, US, June – October 2009</p> <p>Patients: 388 CSF specimens from children (range 1 day to 18 years, median age 45 years).</p> <p>Design: CSF specimens were previously submitted for EV-real time RT-PCR assay as part of standard of care;</p>	<p>HPeV was detected in 66/388 children (17%); 51/56 were typed HPeV3. EV was detected in 54/388 children (14%).</p>	<p>Fever: defined as temperature <math>\geq 38.0</math> °C for patients <math>\leq 30</math> days, or <math>\geq 38.50</math> °C for patients <math>&gt; 30</math> days of age.</p> <p>Pleiocytosis: CSF with <math>&gt; 28</math> WBCs for children aged <math>\leq 30</math> days, or <math>&gt; 8</math> WBCs for children aged <math>&gt; 30</math> days.</p> <p>Several other clinical signs and laboratory tests.</p>	<p>3 groups were defined: EV positive children, HPeV positive children and age matched controls in whom neither virus was detected from CSF testing.</p> <p>EV or HPeV infections defined as positive PCR of CSF.</p>	<p>All HPeV positive children were aged <math>&lt; 5</math> months; 91% presented with fever and irritability. 8 of these children were admitted to PICU. 52% presented in August.</p> <p>All EV positive children, all children testing negative for EV or HPeV, and 63/66 of HPeV patients were hospitalised.</p> <p>Lower WBC count (<math>5.81 \times 10^3 \pm 2.25</math> vs. <math>9.21 \times 10^3 \pm 3.32</math> vs <math>10.14 \times 10^3 \pm 5.57</math>), longer duration of fever (<math>2.7 \pm 1.1</math> vs <math>2.0 \pm 0.9</math> vs <math>1.6 \pm 1.9</math>), higher max temperatures (<math>39.2 \pm 0.7</math> vs <math>38.4 \pm 0.9</math> vs <math>38.0 \pm 0.9</math>), absence of pleiocytosis (98% vs 59% vs 87%), and longer hospitalisation (<math>3.9 \pm 1.4</math> days vs <math>3.2 \pm 0.8</math> days vs <math>3.1 \pm 0.8</math>) were associated with HPeV patients compared to EV patients or patients negative for EV and HPeV..</p>
[91]	Rittichier, K.R., et al., Diagnosis and outcomes of enterovirus infections in young infants. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> , 2005. 24(6): p. 546-550.	B	Prospective observational cohort study	<p>Setting: emergence department, pediatric hospital. US, 1996 – 2002</p> <p>Patients: children aged 1 – 90 days with fever (ie. <math>\geq 38.0</math> °C) and a complete sepsis work evaluation, including bacterial cultures of blood, urine and CSF. Children who had received antibiotics <math>\leq 48</math> hours prior to ED visit were excluded. Also, children who had received oral polio vaccine were excluded.</p>	<p>Of 1779 febrile infants, 1061 had EV testing; 214/1061 (20%) were EV positive.</p>	<p>High risk or low risk for SBI according to Rochester criteria</p> <p>CSF pleiocytosis: WBC <math>&gt; 22 \times 10^6/L</math> for children aged <math>&lt; 28</math> days, <math>&gt; 15 \times 10^6/L</math> WBC for children 4 – 8 weeks, and <math>&gt; 7 \times 10^6/L</math> WBC for children older than 8 weeks</p>	<p>EV PCR testing in blood and CSF samples, and viral culture; positive EV infection was defined as positive test for EV by either PCR or viral culture.</p> <p>SBI: isolation of pathogenic bacteria from blood, urine or CSF culture, with confirmation of clinical diagnosis of UTI, bacteraemia, or meningitis.</p>	<p>199/214 (93%): positive EV testing by PCR of blood (122/214, only positive specimen 47/214) or CSF (159/214, only positive specimen 46/214) or both</p> <p>11/214 (5%): viral culture was diagnostic</p> <p>5/214: PCR of urine or throat specimens were diagnostic.</p> <p>Mean age: 33 days (range 2 – 89 days, 5% 7 days or younger)</p> <p>90% of EV infections occurred between June and November (192/547 children were positive, 36%)</p> <p>CSF pleiocytosis: 69/138 (50%) of all infants with EV infection; infants with CSF PCR positive for EV were more likely to have CSF pleio-</p>

								<p>cytosis (54% vs 29%, p=0.03)</p> <p>118/214 were classified as high risk according to Rochester criteria (55%); 91% of EV positive children were admitted of whom 4 to PICU. All infants received antibiotics. All children recovered and were discharged home.</p> <p>12 EV positive children had concomitant UTI (5.6%, 95% CI 3.1% – 9.3%); 3 concomitant bacteraemia (1%, 95% CI 0.4 – 3.8%). No cases of concomitant bacterial meningitis were observed. 13/15 EV positive children with SBI were classified as ‘high risk’; 1 child with UTI and 1 with bacteraemia were classified as low risk.</p>
[90]	<p>Lin, T.-Y., et al., Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. <i>Pediatr Infect Dis J</i>, 2003. 22(10): p. 889-94.</p>	B	<p>Retrospective observational study</p>	<p>Setting: pediatric department, pediatric hospital, Taiwan, 1989 – 1998</p> <p>Patients: neonates with culture proven nonpolio enterovirus infection</p>	<p>146 cases of EV infection; nonspecific febrile illness n=43, aseptic meningitis n=61, HNC n=42</p>	<p>Several demographics, clinical signs and laboratory findings</p> <p>Myocarditis was defined as ejection fraction &lt;50% on ECG, arrhythmia, and elevation of creatine kinase</p> <p>Maternal history of illness was defined as mothers having illness of respiratory tract, GI tract, or fever within 2 weeks before the child’s illness</p> <p>Haemoglobin levels: cutoff ≤107 g/dL</p> <p>WBC levels: cut off ≥15×10<sup>9</sup>/L</p>	<p>Enterovirus infection, as confirmed by viral isolation from throat swabs, rectal swabs, CSF, urine or blood</p> <p>Divided in 3 groups: nonspecific febrile illness, defined as rectal temperature &gt;38.0oC without other symptoms; Aseptic meningitis, defined as CSF pleiocytosis (&gt;25×10<sup>6</sup>/L WBC) plus negative culture; And hepatic necrosis with coagulopathy (HNC), defined as AST&gt;3 times the upper limit of normal plus platelet count &lt;10×10<sup>12</sup>/L; HNC was also defined as severe neonatal enterovirus infection.</p>	<p>Dominant circulating serotypes: coxsackievirus B1 (1994), coxsackievirus B3 (1996), enterovirus 71 (1998)</p> <p>60% (87/146) occurred between May and July</p> <p>80/146 (55%) were isolated from throat swabs, 83/146 (57%) from rectal swabs, 66/146 (45%) from CSF, 29/146 (20%) from urine; 76/146 (52%) had positive EV isolation from 2 sites or more.</p> <p>In 66 children aged ≥14 days, EV was isolated from CSF or blood other than throat or rectal swabs in 47 children (71%)</p> <p>Among 42 children with HNC, 18 had concurrent viral meningitis, 4 had concurrent myocarditis, and 3 had concurrent meningitis and myocarditis. 10 patients with HNC died, of whom 5/7 patients with HNC with concurrent myocarditis.. All cases with nonspecific illness or aseptic meningitis recovered completely.</p> <p>35/42 cases of HNC (83%) were aged ≤7 days The HNC group was associated with (vs aspecific vs aseptic meningitis) younger age (onset ≤7 days, aOR 49.1, 95% CI 8.4 – 288.3) prematurity (36%, 15/42 vs 5%, 2/53 vs 5%, 3/61; aOR 6.6 (1.5 – 28.6)), preceding maternal illness (33%, 14/42 vs 14%, 6/43 vs 1% 2/61, aOR 6.0 (1.2 – 29.1)), lower haemoglobin levels (≤107 g/dL 9.9±3.2 vs 12.7±2.2 vs 122±2.2, aOR 6.8 (1.7 – 26.6)) and higher WBC levels (≥15×10<sup>9</sup>/L, 16.3 ± 5.9 vs 11.8 ± 5.2 vs 10.8 ±3.5, aOR 28.7 (5.2 – 160.0))</p>
[89]	<p>King, R.L., et al., Routine</p>	B	<p>Retrospective observational</p>	<p>Setting: tertiary care children’s hospital, US, during</p>	<p>154 / 478 (34.8%) tested positive for EV</p>	<p>Several demographics, clinical signs and labor-</p>	<p>EV infection as defined by positive EV PCR in</p>	<p>For 478/538 children for whom CSF was tested with PCR for EV, charts were available.</p>

<p>cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction testing reduces hospitalization and antibiotic use for infants 90 days of age or younger. Pediatrics, 2007. 120(3): p. 489-96.</p>		<p>cohort study</p>	<p>enteroviral seasons (June to October) of 2000 to 2006</p> <p>Patients: 478 children age <math>\leq 90</math> days old for whom CSF EV PCR testing was performed within 48 hours after hospitalisation. Patients with SBI or patients with HSV infection were excluded.</p>			<p>atory findings</p> <p>Length of stay: analyzed as logarithmic variable</p> <p>Antibiotics prescription and duration of therapy</p> <p>Pleiocytosis was defined in 3 different ways: 1. continuous variabele, 2. dichotomous variable <math>\geq 8 \times 10^6/L</math> WBC, 3. <math>&gt; 22 \times 10^6/L</math> WBC for children <math>\leq 4</math> weeks, <math>&gt; 15 \times 10^6/L</math> WBC for children <math>&gt; 4</math> weeks old. Traumatic lumbar puncture was defined as <math>&gt; 500 \times 10^6/L</math> RBC</p>	<p>CSF</p>	<p>32 children were excluded because of presence of SBI: 3.1% among EV positive children, 8.5% among EV negative children. 4 children with HSV infection were excluded.</p> <p>185/478 had pleiocytosis (41.9%) and 109/154 (70.8%) of EV positive children; 154 had CSF WBC <math>\geq 8 \times 10^6/L</math> and 123/154 EV positive children (79.8%). Traumatic LP occurred in 181 patients (42.6%)</p> <p>Mean LOS was 3.65 days (range 0.13 – 35.58 days); 17 patients had LOS <math>&gt; 14</math> days. Among EV positive children mean LOS was 2 days Median turnaround time for EV PCR was 23 hours (IQ 17 – 30 hours)</p> <p>Positive EV PCR in CSF was associated with: 1.54 day decrease in LOS, and 33.7% shorter duration of antibiotics use.</p> <p>Stratified for pleiocytosis in CSF: 1.32 days reduction of LOS and 56.5% (95% CI 32.6 – 80.4%) reduction of antibiotics use for EV positive children with pleiocytosis; and 1.38 days reduction of LOS for EV positive children without pleiocytosis.</p>	
---	--	---------------------	---	--	--	--	------------	--	--



**6.10 Tabel 18. Evidence-tabellen voor systematische reviews behorende bij uitgangsvraag 13**

	<b>Reference</b>	<b>Level</b>	<b>Study type</b>	<b>Studies, patients and setting</b>	<b>Prevalence</b>	<b>Indextest</b>	<b>Referencetest</b>	<b>Results</b>	<b>Other remarks</b>
[35]	Huppler, A.R., J.C. Eickhoff, and E.R. Wald, Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: Review of the literature. Pediatrics, 2010. 125(2): p. 228-33.	A1	SR	<p>Studies: 21 studies (n= 8,540)</p> <p>Patients: children &lt;90 days of age. Studies on specific infections, and studies including children with additional risk factors for infection were excluded. 6 studies included only children &lt;1 mo, 6 studies 0-3 mo, 4 studies excluded children &lt;1 mo.</p> <p>Setting: Not specified</p>	<p>Total mean prevalence of SBI was 10.9%</p> <p>Rate of SBI in high risk patients varied between 5.9% to 48.6%; rate of SBI in low risk patients ranged from 0.00 to 8.33%.</p>	Low risk criteria according to Rochester criteria or derivants of Rochester criteria	<p>Diverse microbiological tests</p> <p>Referencetests differed slightly for the studies, in particular for UTI: most studies applied positive culture in catheterized urine; 4 studies no description of reference standard; 2 studies included positive culture from bagged urine.</p> <p>Some studies included pneumonia as an SBI without microbiological confirmation, only radiographically proven.</p>	Table 9. 6.2.3	Search period: unrestricted - June 2009

**6.11 Tabel 19. Aanvullende observationele diagnostische studies (publicatiedatum na verschijnen van systematische reviews): uitgangsvraag 13**

	Reference	Level	Study type	patients, setting	Prevalence	indextest	referencetest	Results	Other re- marks
[103]	Schwartz, S., et al., <i>A week-by-week analysis of the low-risk criteria for serious bacterial infection in febrile neonates.</i> Arch Dis Child, 2009. <b>94</b> (4): p. 287-92.	B	Retrospective cohort study	Setting: Paediatric emergency room of the Shaare Zedek Medical Centre, Israel, 1997 – 2006  Patients: children, n= 449, aged ≤28 days , included if (rectal) temperature was ≥38.0°C or if noted at home if temperature <38.0°C	Serious bacterial infections 19.4%, ranging from 21.6% in 3-7 days old to 12.1% in 22-28 days old; UTI 16%; pneumonia <0.01% , bacteraemia 3%	Low risk criteria (ill appearance, peripheral white blood cell count, 5– 15 ×10 <sup>9</sup> /L, absence of leukocyte esterase on urine dipstick test, and <23 ×10 <sup>6</sup> /L WBC in CSF; Ill appearance was defined by lethargy, irritability, pallor, cyanosis, dehydration or respiratory distress	Diverse microbiological test according to standardised protocol for children with fever ≤28 days, including urine, blood and liquor culture, and chest radiograph when respiratory signs were present. All children were hospitalised and treated with antibiotics.	NPV low-risk criteria 93.8% (95% CI 90.1% – 96.4%)  14 children of 226 LRC+ children had SBI (6.2%), of whom 13 had isolated UTI and one bacterial meningitis  Prevalence of LRC+ children was equal among different age categories  Univariate analyses: significant difference for height of temperature and SBI; and ill appearance and SBI (sensitivity 21%, NPV 82.5%)	Exclusion criteria: birth before 37 weeks' gestation, prior hospitalisation, prior receipt of antibiotics, known chronic disease, source of infection apparent on physical examination other than acute otitis media.
[73]	Seltz, L.B., E. Cohen, and M. Weinstein, <i>Risk of bacterial or herpes simplex virus meningitis/encephalitis in children with complex febrile seizures.</i> Pediatr Emerg Care, 2009. <b>25</b> (8): p. 494-7.	B	Retrospective cross sectional study	Setting: emergency department, Canada, 2002 – 2006  Patients: previously healthy children aged 6 months to 6 years with a discharge diagnosis of febrile convulsion, meningitis or encephalitis, and presented with complex febrile seizures, defined as prolonged seizure (≥15 minutes), focal seizure, or more seizures occurring within 24 hrs..			Bacterial meningitis: positive CSF culture, or CSF pleiocytosis with positive blood culture, or CSF pleiocytosis with a positive CSF latex agglutination test  HSV encephalitis: positive CSF HSV PCR.	390 encounters of complex febrile seizures in 366 children. (median age 19 months, IQR 14 – 28 months)  75 children (19%) were transported from outlying hospital.  146/390 had lumbar puncture (37%); 71% of 185 hospitalised patients had LP. 6% of 205 discharged patients had LP.  6 patients had bacterial meningitis: all due to <i>S.pneumoniae</i> .  1 (transferred) patient had HSV encephalitis.  Rates of bacterial meningitis among children at ED: 0.3% (95% CI 0.0 – 1.8%)  Rates of HSV encephalitis among children at ED: 0.0% (95% CI 0.0 – 1.2%)  0/140 children with previous history of a febrile seizure had bacterial meningitis or HSV encephalitis.  1/192 non-referred patients with a first febrile	

								seizure had bacterial meningitis.	
--	--	--	--	--	--	--	--	-----------------------------------	--

**6.12 Tabel 20. Aanvullende observationele diagnostische studies (publicatiedatum na verschijnen van systematische reviews): uitgangsvragen 12b en 14**

	Reference	Level	Study type	patients, setting	Prevalence	indextest	referencetest	Results	Other re- marks
[93]	Caviness, A.C., et al., <i>The Prevalence of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection Compared with Serious Bacterial Illness in Hospitalized Neonates</i> . J Pediatr, 2008. <b>153</b> (2): p. 164-9	B	Retrospective study	<p>Setting: hospitalized children admitted from ED, US, 2001 – 2005</p> <p>Patients: hospitalized children aged ≤28 days who were evaluated at the ED with any chief complaint</p>			<p>HSV infection: positive tests result in both the hospital database record, and the diagnostic virology database: HSV DNA detection by PCR, HSV antigen detection by direct fluorescence assay, and viral culture on any tissue or body fluid obtained before or after death.</p> <p>Non HSV viral infections: positive viral test results other than HSV from any source (cultures, PCR, rapid antigen detection by immunochromatographic or OF assays)</p> <p>Bacterial meningitis: positive CSF culture; bacteraemia: positive blood culture; UTI positive urine culture.</p> <p>Pleiocytosis was defined as <math>\geq 20 \times 10^6/L</math> WBCs and more than 1 WBC per <math>500 \times 10^6/L</math> RBCs</p>	<p>5817 children ≤28 days were admitted from the ED, median age 12 days (IQR 8 – 22 days)</p> <p>8.6% of 5817 had viral infections 99.5% CI 7.9 – 9.3%), of whom 0.2% had HSV infection and 8.4% had non-HSV infection (viral tests were performed in 28% of the children)</p> <p>Prevalence HSV infection was highest in 8-14 days old children: 0.6%</p> <p>HSV infection: n=10 Among hypothermic neonates (n=187): 1.1% vs 0.3% (n=3) among febrile neonates (NS)</p> <p>Incidence bacterial meningitis was 0.4% Among children with pleiocytosis and polymorphonuclear cell predominance: bacterial meningitis 14.9% vs HSV infection 0.0%.</p> <p>960 neonates had fever: 17.2% had viral infection (95% CI 14.9 – 19.7%), 14.2% had SBI (95% CI 12.0 – 16.5%) Of neonates with fever 160 had no CSF available: none had HSV, 19 had non-HSV viral infections, 14 had UTI, none had bacteraemia 204/960 had fever and pleiocytosis: 1.0% had HSV infection (95% CI 0.1 – 3.5%, n=2) and 5.4% had bacterial meningitis (2.7 – 9.4%). 124/960 had fever and mononuclear CSF pleiocytosis: 1.6% had HSV infection, 0.8% had bacterial meningitis.</p> <p>In total study population: Viral infection: 499 pathogens identified, 13% enteroviruses, 2% HSV (n=10, 7 without fever), 47% RSV, 16% rhinoviruses. SBI: n=269, bacterial meningitis 21 (10 without fever), bacteraemia 71, UTI 177 20 children both UTI and bacteraemia; 11 had meningitis and bacteraemia.</p> <p>Of HSV infections: 3 disseminated disease, 3</p>	

								<p>CNS disease, 4 SEM disease.</p> <p>3 children with HSV infections had fever: 1 was well appearing, one was lethargic, one had vesicals on eye lid. 5 presented with rash; 6 presented with vesicular lesions (scalp, eyelid, generalized, genitourinary area)</p>
[94]	<p>Caviness, A.C., G.J. Demmler, and B.J. Selwyn, <i>Clinical and laboratory features of neonatal herpes simplex virus infection: a case-control study</i>. <i>Pediatr Infect Dis J</i>, 2008. <b>27</b>(5): p. 425-30</p>	B	<p>Historic case control study</p>	<p>Setting: tertiary hospital, US, 1991 – 2005</p> <p>Patients; neonates <math>\leq 28</math> days old, admitted to the hospital from the ED, or transferred from another hospital, who underwent evaluation for HSV infection</p> <p>Controls were 160 neonates 1:4 matched on time of presentation (within 2 weeks of case) with 2 controls before and 2 controls after; controls had to be admitted for non surgical reasons, had to undergo HSV testing, and were not diagnosed with HSV infection</p> <p>Controls could not be neonates who were not admitted from the ED, were HSV positive at a different laboratory than used for study purposes and not confirmed by the for this study used virologic laboratory database, or had evidence of intrauterine HSV infection, defined as scarred skin lesions, chorioretinitis, retinal dysplasia, hydrocephaly, microencephaly, and/or intracranial calcification.</p>			<p>HSV infection: HSV DNA PCR, HSV antigen detection by direct IF assay, viral culture, performed on any tissue pre- or post-mortem, if infection was confirmed by virologic test result and in patient chart.</p> <p>Disseminated disease: hepatitis, pneumonitis, disseminated intravascular coagulopathy, and/or positive liver/lung/blood HSV PCR/viral culture</p> <p>CNS infection: hypotonia, seizures, abnormal brain imaging, abnormal EEG, CSF pleiocytosis, CSF proteinosis, findings on autopsy consistent with HSV infection of the brain, and/or positive CSF HSV PCR/viral culture</p> <p>SEM: HSV by IF assay/PCR/viral culture in lesions of skin, eye, mouth, and no evidence of disseminated HSV disease and/or CNS HSV infection</p> <p>Leukocytosis: preterm neonates <math>&gt;50 \times 10^6/L</math> WBC and term neonates <math>&gt;20 \times 10^6/L</math> WBC in liquor</p>	<p>40 neonates had HSV infection: HSV type 1 in 27.5% and HSV type 2 in 72.5%</p> <p>Disseminated disease: 37.5%, CNS disease 37.5%, SEM disease 25%</p> <p>All children with CNS disease received acyclovir, but not all children with disseminated disease received acyclovir therapy (87%, 2 never, 4 at admission, 9 later during hospitalisation). Disseminated disease had a 80% mortality, all children with CNS disease and SEM disease could finally be discharged from hospital.</p> <p>HSV infection was associated with maternal fever: OR 5.8, 95% CI 2.3 – 14.5., Especially in children with disseminated disease (60% vs 7% CNS disease vs 20% SEM disease)</p> <p>Associated with disseminated disease only: Respiratory distress (73%), hypothermia (27%), jaundice (23%), thrombocytopenia (53%), elevated hepatic enzymes (AST 73%, ALT 47%)</p> <p>Associated with CNS disease only: Seizure (36%)</p> <p>Among children with vesicular rash and HSV infection: (95% CI are wide and given in paper)</p> <p>Postnatal HSV contact, sens 21%, spec 97%</p> <p>CSF pleiocytosis: sens 50%, spec 76%</p> <p>Postnatal HSV contact and CSF pleiocytosis: sens 6%, spec 98%</p> <p>Among children without vesicular rash and HSV infection:</p> <p>Maternal fever: sens 43%, spec 95%</p> <p>Mechanical ventilation for respiratory distress: sens 48%, spec 98%</p> <p>CSF pleiocytosis: sens 64%, spec 83%</p> <p>Maternal fever and respiratory distress: sens 29%, spec 100%</p> <p>Maternal fever and CSF pleiocytosis: sens 9%, spec 100%</p> <p>Among children without vesicular rash and</p>

								<p>HSV infection: (model also adjusted for prematurity, delivery type, postgestational neonatal age)                  Maternal fever OR 28.9 (95% CI 1.3 – 631.1)                  Severe respiratory distress OR 2.7 (95% CI 1.0 – 641.8)                  CSF pleiocytosis OR 19.9 (95% CI 1.9 – 208.6)                  2<sup>nd</sup> Model                  HSV contact postnatal: OR 9.0 (95% CI 1.3 – 60.4)                  CSF pleiocytosis: OR 3.4 (95% CI 1.0 – 11.0)</p>
[95]	<p>Kneen, R., et al., <i>The management of infants and children treated with aciclovir for suspected viral encephalitis</i>. Arch Dis Child, 2010. <b>95</b>(2): p. 100-6.</p>	B		<p>Setting: admitted children, pediatric ward, UK, 6 month period in 2005</p> <p>Patients: previously healthy infants and children, mean age 2 years old (range 2 days to 14 years), who received acyclovir for suspected encephalitis, defined as a child with fever or history of febrile illness and a reduced level of consciousness, irritability, or a change in personality or behaviour or focal neurologic signs.. Children who received acyclovir but had localised skin infection or cutaneous varicella zoster infection were excluded.</p>			<p>Proven viral encephalitis: viral cause identified</p> <p>Clinically diagnosed encephalitis: clinical picture, CSF findings and other investigations consistent with viral encephalitis, but no virus was identified.</p>	<p>2 out 52 children had proven HSV encephalitis, 2 had clinical encephalitis with no causative agent identified.</p> <p>40 children had lumbar puncture: 13 cases provide incomplete data, 19 cases had liquor puncture at day of admission; CSF PCR HSV testing was performed in 27 (53%) children, of which 1 was positive.</p> <p>Initial dose of acyclovir was incorrect in 38 children; median length of acyclovir treatment was 4 days (range 1 to 21 days), with 6 children getting treatment for 10 days or longer</p> <p>In 14 children there appeared to be no valid indication to start acyclovir treatment according to NICE guidelines: new onset afebrile seizure (n=4), suspected sepsis/meningitis in child &lt; 3 months (n=4), afebrile status epilepticus in child with neurologic comorbidity (n=2), acute cerebellitis, malfunction VP drain, deliberate drug overdose, afebrile seizure after head injury (all n=1)</p> <p>In 3 children (8%) CSF bacterial culture was positive; in another 4 children bacterial meningitis was diagnosed on positive blood culture (no CSF available)</p>
[96]	<p>Long, S.S., et al., <i>Herpes simplex virus infection in young infants during 2 decades of empiric acyclovir therapy</i>. Pediatr Infect Dis J, 2011. <b>30</b>(7): p. 556-61.</p>	B	Retrospective case study	<p>Setting: pediatric department, admitted children, US, 1988 – 2009</p> <p>Patients: children &lt;60 days, that were admitted from the ED, or were sent from the office of primary care provider, or were transferred from another hospital. Children who were transferred from birth hospital, or after diagnosis of HSV infection was made</p>			<p>Confirmed HSV infection: compatible clinical course and clinical specimen positive for HSV by OCR assay or culture.</p> <p>Probable HSV infections: clinical course suggestive of HSV infection (healing vesicular lesions, culture performed of lesions after onset acyclovir, or aseptic meningitis without CSF PCR testing) plus some combination of HSV IgG and IgM antibody (positive in CSF or rising during hospitalisation), specific abnormalities on EEG,</p>	<p>32 infants had perinatally acquired HSV infection. In 17 children typing was possible: 15 children (88%) had HSV type 2. Average of 1.5 cases/year.</p> <p>All 32 received acyclovir at admission.</p> <p>50% had non specific complaints, 75% had fever.</p> <p>31% presented with mucocutaneous complaints (n=10), seizures 19% (in all 6 neurologic HSV cases); hypothermia 13% (n=4).</p> <p>22/29 children appeared nontoxic and not ill appearing (76%)</p> <p>CNS disease: 75% (n=24), of whom 40%</p>

				<p>elsewhere, or onset of HSV disease was at the NICU, were excluded. Cases were identified from virology and serology database (PCR, direct fluorescent antibody test, virall culture), and from discharge DSM diagnoses,.</p>		<p>increased gray matter signal on MRI (t2 or flair or diffusion weighted) in focal/multifocal or nonfocal patterns.</p> <p>Presenting categories:                  Mucocutaneous HSV: presence of vesicles on skin, ulcers in mouth, conjunctivitis/cloudy cornea                  Neurologic HSV: history of or witnessed seizure in ED, inconsolable irritability, poor tone                  Non-specific HSV: Fever, hypothermia, poor feeding, decreased activity, apnea in absence of mucocutaneous or neurologic symptoms or signs.</p> <p>Final HSV categorisation:                  Neurologic disease: positive HSV PCR in CSF, or CSF pleiocytosis with HSV infection diagnosed otherwise confirmed or probable.</p> <p>SEM disease: mucocutaneous lesions at presentation, in absence of criteria for CNS or disseminated disease</p> <p>Pleiocytosis: <math>\geq 2 \times 10^6/L</math> WBC infants <math>\leq 28</math> days, or <math>\geq 9 \times 10^6/L</math> WBC for children <math>\geq 29</math> days in CSF</p>	<p>(4/10) of children who presented with mucocutaneous lesions, 83% of children who presented with seizures, and 94% of whom presented with nonspecific complaints (15/16)                  SEM: 19% (n=6), disseminated: 9% (n=3)</p> <p>90% of children were aged <math>\leq 21</math> days, and 94% of those with non specific complaints.</p> <p>Laboratory and CSF findings were not associated with HSV infection.</p> <p>Of all patients treated empirically with acyclovir 1.3% had HSV infection.</p>	
[99]	McGuire, J.L., et al., <i>Herpes Simplex Testing in Neonates in the Emergency Department</i> . <i>Pediatr Emerg Care</i> , 2012.	B	Retrospective Nested case control study	<p>Setting: emergency department, US, 2005 – 2007</p> <p>Patients: infants aged 0 – 28 days (median age: 14 days, IQR 7 – 22 days) who had lumbar puncture performed at the ED. Subjects were identified by the ED billing records and clinical virology records database.</p>		<p>CSF pleiocytosis: <math>&gt; 22</math> WBC/mm<sup>3</sup>; traumatic LP when <math>&gt; 500 \times 10^6/L</math> RBC</p> <p>serious bacterial infections: UTI (culture by suprapubic puncture or catheterisation, in association with positive urinalysis), bacteraemia (positive bacterial culture), bacterial meningitis (CSF bacterial culture, or CSF pleiocytosis and positive Gram stain if patients had received antibiotics prior to lumbar puncture)</p>	<p>CSF HSV PCR testing was performed in 266 (47%) of 570 neonates; no children with HSV infection were diagnosed in children who did not undergo lumbar puncture.</p> <p>Prevalence of HSV CNS infection: 0.5% (95% CI 0 – 1.1, n=3)                  Prevalence of bacterial meningitis: 1.6% (95% CI 0.6 – 2.6%)                  Prevalence of all SBI 8.4% (95% CI 6.1 – 10.7); UTI 5.1 (95% CI 3.3 – 6.9); bacteraemia 18% (95% CI 0.8 – 3.2%)</p> <p>3 HSV infections in children were in children aged 6 to 18 days old; one was hypothermic without CSF pleiocytosis, 2 were normothermic with CSF pleiocytosis.</p> <p>Performance of HSV testing was not associated with known risk factors of HSV infection (ie.</p>	

								<p>CSF mononuclear pleiocytosis, or method of delivery)</p> <p>HSV PCR testing was associated with: transport from outside hospital: OR 3.91 (95% CI 3.09 – 4.95), concurrent enterovirus testing OR 7.27 (95% CI 5.30 – 9.98), hypothermia OR 1.46 (95% CI 1.17 – 1.83), seizures OR 13.75 (95% CI 5.60 – 33.76), tachypnea OR 3.69 (95% 2.32 – 5.80), hypotension OR 6.89 (95% CI 5.68 – 8.37), and vesicular rash OR 18.70 (95% CI 1.28 – 273.68).</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--



**6.13 Tabel 21. Evidence-tabellen voor systematische reviews behorende bij uitgangsvraag 15**

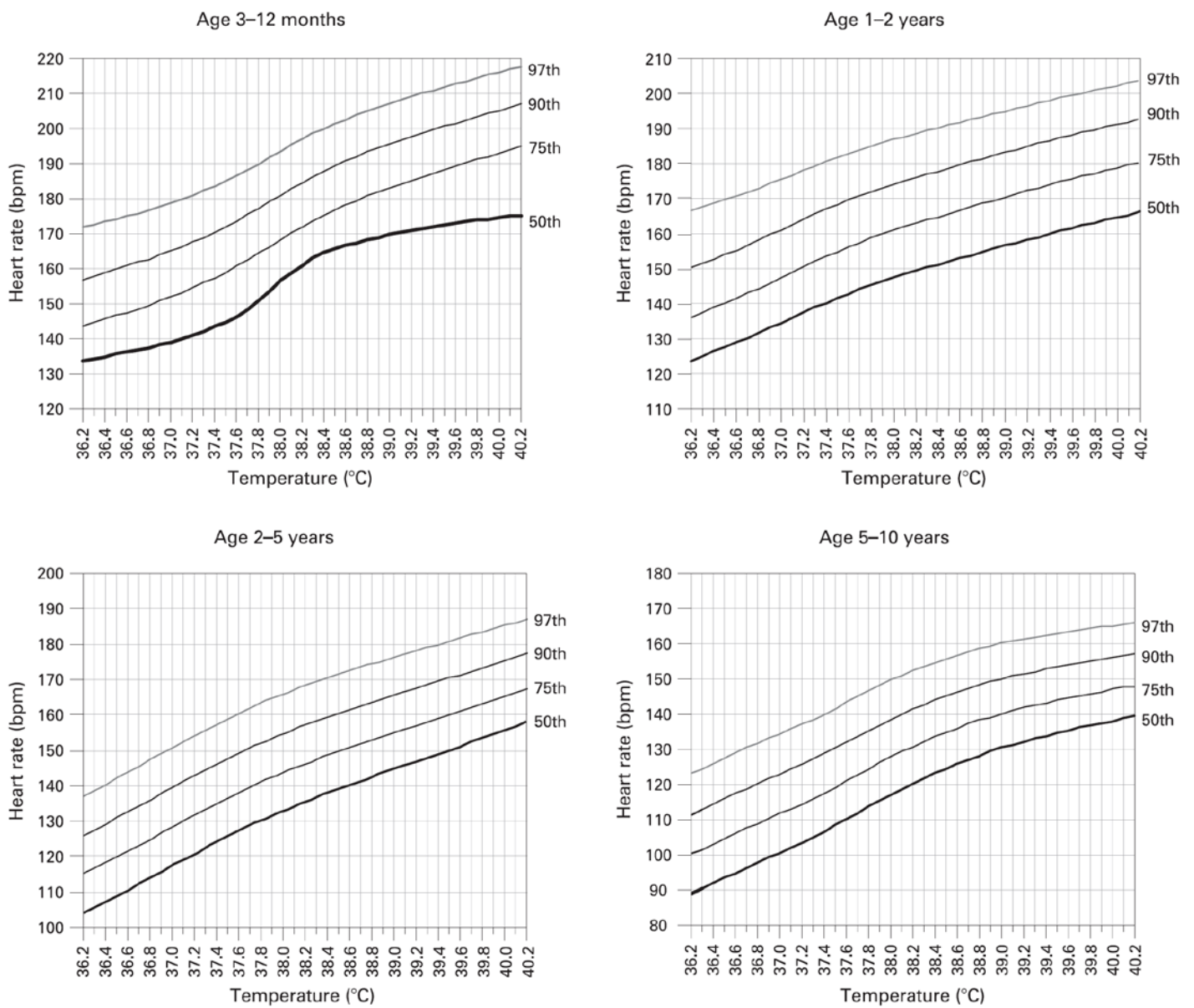
	Reference	Level	Study type	Studies, patients and setting	Intervention	Controle	Outcome measure	Results	Other remarks
[105]	Purssell, E., <i>Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone.</i> Arch Dis Child, 2011. 96(12): p. 1175-9.	A1	SR	<p>7 studies: All studies were RCTs, moderate to good quality, performed in inpatient, outpatient and home care settings,</p> <p>Patients: Children with fever, aged &gt;6 months to 3-14 years</p>	<p>3 groups: G1 paracetamol G2 ibuprofen G3 paracetamol and ibuprofen</p> <p>Dosing regimens differed per study</p>	G1 vs G2 vs G3	<p>Effect on body temperature: clinical relevance was defined by authors and varied per study</p> <p>Effect on discomfort</p> <p>Side effects</p>	<p>Effect on temperature (6/7 studies): Limited benefit for the combine treatment until 4 hrs, thereafter a significant but clinically marginally relevant benefit. RCT 1: Mean fall over 1 h °C (tympanic): No clinically or statistically significant difference (P 0.95, I 0.92, PI 1.22) RCT 2:% Afebrile at 6–8 h (rectal): greater in mixed group 6 hrs: I 57.6, PI 83.3, p=0.018; 7 hrs: I 45.2, PI 86.1, p&lt;0.001; 8 hrs: I 35.5, PI 80.6, p&lt;0.001 Max temperature decline no difference RCT 3: Mean max temperature on days 1–3 °C (rectal) lowest in mixed group, highest in paracetamol 1 day: P 40.6, I 40.6, PI 39.6 p&lt;0.001; 2 day: P 39.7, I 39.7, PI 38.8 p&lt;0.001 ;3 day: P 39.3, I 39.6, PI 38.5 p&lt;0.001 RCT 4: Minutes without fever fi rst 4 h (axillary): greatest in mixed group, shortest in paracetamol group (P 116.2, I 156, PI 171.1). Pairwise comparison mixed vs paracetamol p&lt;0.001, ibuprofen vs paracetamol p=0.001 First 24 h: same pattern (P 940.3, PI 1055.2 , PI 1217.4) RCT 5: Mean temperature at 3–6 hrs °C (oral/rectal) no difference at 3 or 6 hrs, at 4 and 5 hrs lower in mixed group; 4 hrs: P 38, PI 37.4, p=0.05; 5 h: P 37.9, PI 37.1, p=0.003; RCT 6: Mean temperature at 1–6 h °C (tympanic/axillary) no difference at 1–3 hrs, at 4–6 hrs lower in mixed (PI) and alternating (IP) than ibuprofen (note order of groups) 4 hrs: IP 36.9, I 37.5, PI 36.9, p=0.002; 5 hrs: IP 36.8, I 38, PI 36.9, p&lt;0.001; 6 hrs: IP 36.9, I 38.5, PI 37.2, p&lt;0.001 Two studies reported on child’s comfort: marginal benefit for combined treatment without clinical relevance No evidence of greater adverse events for combined treatment compared to monotherapy</p>	<p>Search period: through May 2011</p> <p>Section on expert opinion, ie. International guidelines, presented in paper</p>

[112]	Goldstein, L.H., et al., <i>Effectiveness of oral vs rectal acetaminophen: A meta-analysis</i> . Arch Pediatr Adolesc Med. 2008. 162(11): p. 1042-6.	A1	SR, meta analysis	4 studies: all were RCTs, or quasi-RCTs describing studies of high quality; 3 out of 4 studies included children only  Patients and setting: no restrictions mentioned	Oral PCM (different dosing schemes)	Rectal PCM (different dosing schemes)	Temperature reduction (data on pain reduction not presented), described in weighted mean difference (WMD)	Rectal vs oral PCM: Temperature decline after 1 hr: weighted mean difference (WMD) -0.14 °C (95% -0.36 – 0.08) After 3 hrs: WMD -0.10 (95% CI -0.41 – 0.21)  No difference in maximum decline (WMD, -0.10°C, 95% - 0.24 0.04), or average time to temperature reduction of ≥1°C (WMD, -0.06, 95% CI -1.34 – 1.23)	Search period: through October 2007  Data on pain reduction not presented in evidence table
[109]	Nabulsi, M., <i>Is combining or alternating antipyretic therapy more beneficial than monotherapy for febrile children?</i> BMJ (Online), 2010. 340(7737): p. 92-3.	A1	SR	Studies: 5 RCTs, of moderate/good quality; 2 studies on combined therapy vs monotherapy; 3 studies on alternating therapy vs monotherapy  Patients: febrile children (ie. Different definitions of fever were used for the studies), aged >6 months to 14 years  Setting: not described	Alternating doses of PCM and ibuprofen (dosing schemes differed for different studies)	PCM or ibuprofen (dosing schemes differed for different studies)	Temperature reduction  Adverse events (liver, kidney, skin)	No significant adverse reactions were reported  Combined treatment was no better than monotherapy with ibuprofen  Combined treatment was marginally better than monotherapy with paracetamol  Alternating treatment was marginally superior than monotherapy with paracetamol or ibuprofen  In one study alternating treatment was reported to be associated with less parental stress and absenteeism from day care or work	No search period described
[111]	Pierce, C.A. and B. Voss, <i>Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: A meta-analysis and qualitative review</i> . Ann Pharmacother, 2010. 44(3): p. 489-506.	A1	SR plus meta-analysis	58 studies, of which 30 reported on antipyretic effects of PCM vs ibuprofen in children, and 31 reported on safety (ie. adverse events) in children.  Patients: Results reported for children 0 to 18 years, no studies included children <2 months (results from adult studies not presented)	Ibuprofen (dosing 5 to 20 mg/kg)	PCM (dosing 8 to 50 mg/kg)	1. temperature reduction  2. adverse events and serious adverse events (as defined and reported by individual studies)  (3. analgesic effects: results not presented in evidence table)	15 studies reported that ibuprofen was superior to PCM in reducing body temperature; 15 studies found no difference  Pooled estimate: standardized mean difference 0.26 (95% CI 0.10 – 0.41) in favour of ibuprofen for temperature reduction after 4 hours  30/31 studies found no significant difference between ibuprofen and PCM in safety and tolerability; 1 paper reported PCM safer than ibuprofen. Pooled Odds Ratio for safety (ie. Incidence adverse events): 0.90 (95% CI 0.60 – 1.12) meaning no significant difference in safety/adverse events	Search period: EMBASE through January 2008; PUB-MED/MEDLINE through August 2009
[110]	Southey, E.R., K. Soares-Weiser, and J. Kleijnen, <i>Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever</i> . Curr Med Res Opin, 2009. 25(9): p. 2207-22.	A1	SR, plus meta analysis	36 studies, of which 24 were RCTs: 20 RCTs on ibuprofen vs PCM 5 RCTs on ibuprofen vs placebo 5 RCTs on PCM vs placebo And 12 large observational studies  Patients: children with pain and fever, data on children with pain not presented. Age: 0 -18 years.	Ibuprofen and/or PCM (dosing differed per study)	placebo	(1) Adverse events requiring discontinuation of medication, (2) systemic reactions related to ibuprofen or PCM; (3) serious AE that are fatal, life threatening, or require hospitalisation; and (4) serious AE not requiring hospitalisation	Systemic reactions (meta-analysis): no significant difference for PCM vs. placebo (RR 1.57, 95% CI 0.74 – 3.33), and ibuprofen vs. placebo (1.39, 95% 0.92 – 2.10)  2,937 systemic AEs occurred in 21,305 patients taking ibuprofen vs. 1,466 AEs in 11,164 patients taking PCM (RR 1.03, 95% 0.98 – 1.10) (data both for children with pain and with fever)  Similar tolerability and safety profiles were found for PCM, ibuprofen, and placebo, in terms of gastro-intestinal symptoms, asthma, and renal adverse effects.	Search period: through November 2008  Some remaining heterogeneity exists between studies used for meta analysis.  Observational studies were not used for meta-analysis but indicate comparable results

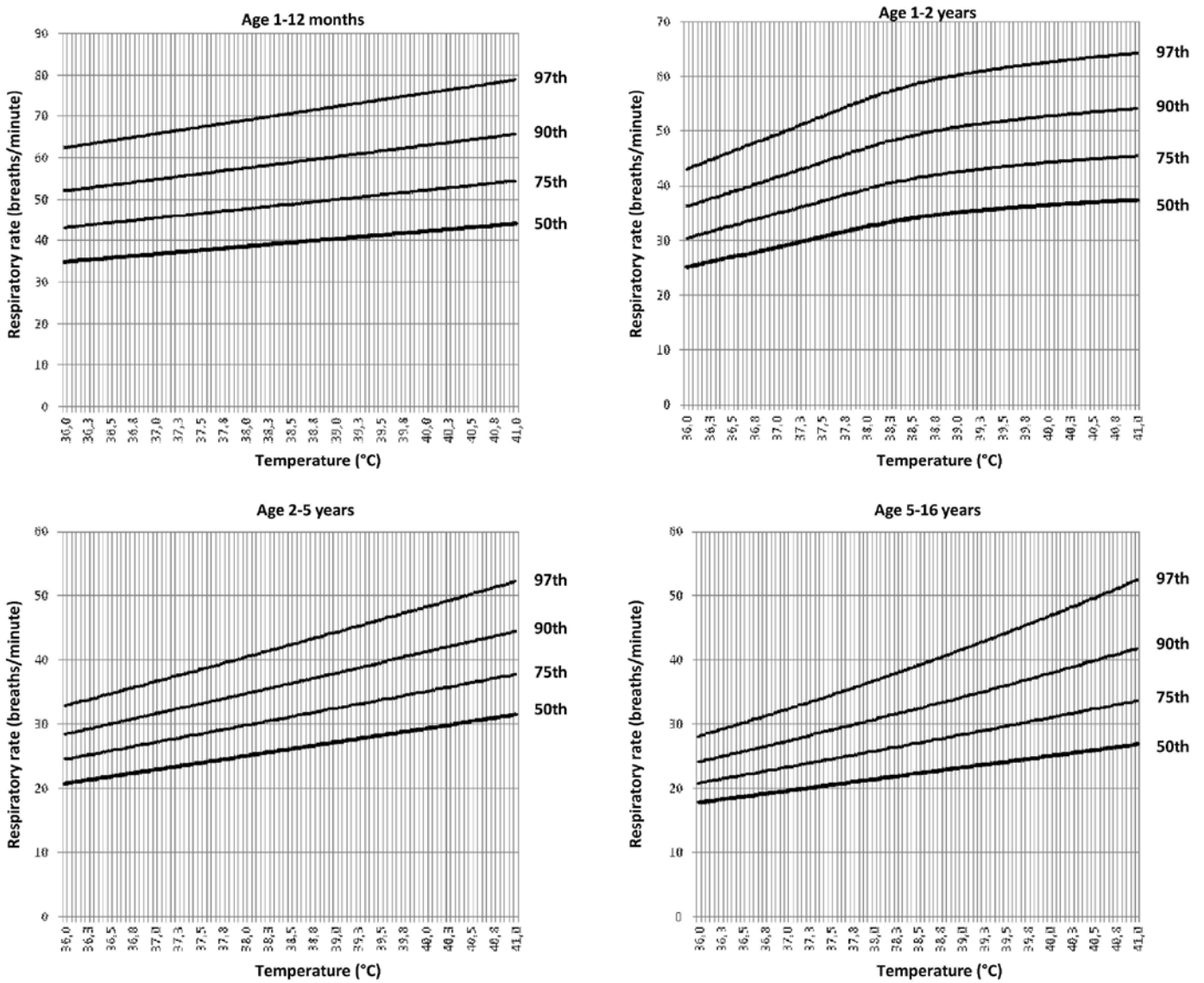


## 7 BIJLAGE 2. REFERENTIEWAARDEN VITALE PARAMETERS

### 7.1 Figuur 1. Referentiewaarden hartfrequentie (leeftijdsspecifiek en temperatuurafhankelijk) [31]



### 7.2 Figuur 2. Referentiewaarden ademhalingsfrequentie (leeftijdsspecifiek en temperatuurafhankelijk) [26]



## **8 APPENDIX A. AANBEVELINGEN UIT DE NICE-RICHTLIJN**

De beschreven aanbevelingen zijn gebaseerd op de NICE-richtlijn zoals verschenen in 2007 [19], met een herziening zoals verschenen in 2013 [20].

### **8.1 Appendix A1. Aanbevelingen uit de NICE-richtlijn bij uitgangsvragen 3 - 5 [19, 20]**

De volgende vitale functies dienen gemeten en geregistreerd te worden:

- Temperatuur
- Hartfrequentie
- Capillaire refill-tijd
- Ademhalingsfrequentie

De volgende patiënten hebben een groot risico van ernstige aandoeningen:

- Kinderen < 3 maanden met een temperatuur > 38°C.
- Kinderen van 3 - 6 maanden met een temperatuur > 39°C.

De duur van de koorts moet niet worden gebruikt worden om de kans op een ernstige aandoening te voorspellen.

Kinderen met de volgende symptomen of tekenen hebben een groot risico van ernstige aandoeningen:

- Wordt niet alert of blijft niet alert
- Zwak, op hoge toon of continu huilen
- (Lijk)bleek/vlekken/vlekkerig/gemarmerd
- Verminderde turgor van de huid
- Matige of ernstige intrekkingen van de (hulp)-ademhalingsspieren
- Ademhalingsfrequentie > 60/minuut
- Kreunen
- Bomberende fontanel
- Zieke indruk volgens de zorgverlener

Kinderen met de volgende symptomen hebben een matig risico van ernstige aandoeningen:

- Wordt alleen alert na langdurige stimulering
- Verminderde activiteit
- Verminderde voedselinname bij zuigelingen
- Niet normaal reageren op sociale prikkels/ niet lachen
- Droge slijmvliezen
- Weinig plassen
- Nieuwe zwelling groter dan 2 cm
- Door de ouders of verzorger gerapporteerde bleekheid
- Neusvleugelen

Een capillaire refill-tijd  $\geq 3$  seconden is een matige risicofactor voor ernstige aandoeningen.

Kinderen die de volgende kenmerken hebben, maar geen groot of matig risico, hebben een klein risico van ernstige aandoeningen:

- Krachtig huilen of niet huilen

- Tevreden/lachen
- Alert blijven
- Normale kleur van huid, lippen en tong
- Normale huid en ogen
- Vochtige slijmvliezen
- Normale reactie op sociale prikkels

Bij kinderen met koorts dient de hydratiestatus in de gaten gehouden te worden. Zorgprofessionals dienen te letten op:

- Vertraagde capillaire refill-tijd
- Afwijkende soepelheid van de huid
- Afwijkende ademhaling
- Zwakke pols
- Koude extremiteiten

Een stoplichtsysteem kan worden gebruikt om de symptomen en tekenen van ernstige aandoeningen bij kinderen met koorts vast te stellen (zie tabel 22).

#### 8.1.1.1 Tabel 22. Stoplichtsysteem om het risico van ernstige aandoeningen in te schatten (NICE) [19] [20]

	Groen – laag risico	Oranje – matig risico	Rood – hoog risico
Kleur	Normale kleur van de huid, lippen en tong	Door ouders gerapporteerde bleekheid	(Lijk)bleek/vlekken/vlekkerig/ge marmerd
Activiteit	Reageert normaal op sociale prikkels Tevreden/lachen Blijft alert of wordt snel alert Op een krachtige en gebruikelijke wijze huilen/niet huilen	Reageert niet normaal op sociale prikkels Wordt alleen alert na langdurige stimulering Verminderde activiteit Niet lachen	Reageert niet op sociale prikkels Oogt ziek volgens de zorgverlener Wordt niet alert of blijft niet alert na stimulering Zwak, op hoge toon of continu huilen
Respiratoir		Neusvleugelen Tachypneu: AH > 50 /minuut, 6–12 maanden > 40 /minuut, > 12 maanden Zuurstofsaturatie $\leq$ 95% bij kamerlucht Crepitatie bij auscultatie	Kreunen Tachypneu: AH > 60 /minuut Matig of ernstig intrekkingen van de ademhalingspijpen
Hydratiestatus	Normale huid en ogen Vochtige slijm-	Droge slijmvliezen Verminderde voedselname door jonge kin-	Verminderde turgor van de huid

	vliezen	deren Capillaire refill-tijd $\geq 3$ seconden Verminderde urineproductie	
Anders	Geen oranje of rode symptomen	Koorts $\geq 5$ dagen	
		Zwelling van een gewricht of ledemaat Geen gewicht kunnen dragen of niet gebruiken van een ledemaat	Petechiën Bomberende fontanel Nekstijfheid Status epilepticus Focale neurologische tekenen Focale convulsies

## 8.2 Appendix A2. Aanbevelingen uit de NICE-richtlijn bij uitgangsvraag 6 [19, 20]

Kinderen met koorts zonder focus die bij de kinderarts komen met één of meer kenmerken die wijzen op een groot risico van een ernstige aandoening ('één of meer rode alarmsymptomen'), dienen het volgende onderzoek te krijgen:

- Volledig bloedbeeld
- Bloedkweek
- C-reactief proteïne
- Urinekweek voor urineweginfecties

Het volgende onderzoek dient overwogen te worden bij kinderen met 'rode' alarmsymptomen:

- Liquorpunctie bij kinderen ongeacht leeftijd (indien geen contra-indicatie)
- Röntgenonderzoek van de borst ongeacht de lichaamstemperatuur en het leukocytengetal
- Serum elektrolyten en bloedgas

Kinderen < 3 maanden met koorts dienen het volgende onderzoek te krijgen:

- Volledig bloedbeeld
- Bloedkweek
- C-reactief proteïne
- Urinekweek voor urineweginfecties
- Röntgenonderzoek van de borst bij ademhalingsproblemen
- Faeceskweek bij diarree

## 8.3 Appendix A3. Aanbevelingen uit de NICE richtlijn bij uitgangsvragen 7 – 10 [19] [20]

Kinderen met koorts < 3 maanden dienen te worden geobserveerd en bij kinderen met koorts < 3 maanden dienen de volgende vitale parameters worden gemeten en te worden gevolgd:

- Temperatuur
- Hartfrequentie
- Ademhalingsfrequentie



Bij kinderen met koorts < 3 maanden dienen de volgende diagnostische onderzoeken te worden ingezet:

- Volledig bloed beeld
- Bloedkweek
- CRP
- Urineonderzoek om een urineweginfectie uit te sluiten
- Thoraxfoto, indien er tekenen van een lagere luchtweginfectie zijn
- Faeceskweek, indien er sprake is van diarree

Liquorpuncties dienen te worden verricht bij de volgende kinderen (indien er geen contra-indicatie is):

- Zuigelingen < 1 maand
- Alle zuigelingen tussen 1 en 3 maanden die een zieke indruk maken
- Zuigelingen tussen 1 en 3 maanden met een leukopenie (leukocytengetal <  $5 \times 10^9/L$  of leukocytose (leukocytengetal >  $15 \times 10^9/L$ )

Een liquorpunctie dient zo spoedig mogelijk te worden uitgevoerd, en indien mogelijk, voordat antibiotische therapie wordt gestart.

Kinderen met koorts zonder focus die bij de kinderarts komen met één of meer kenmerken die wijzen op een groot risico van een ernstige aandoening ('één of meer rode alarmsymptomen'), dienen het volgende onderzoek te krijgen:

- Volledig bloedbeeld
- Bloedkweek
- C-reactief proteïne
- Urinekweek voor urineweginfecties

De volgende diagnostiek moet op basis van het klinische beeld worden overwogen bij kinderen met 'rode' alarmsymptomen:

- Liquorpunctie, ongeacht de leeftijd van het kind (indien geen contra-indicatie)
- Thoraxfoto ongeacht de lichaamstemperatuur en het leukocytengetal
- Serum elektrolyten en bloedgas

Bij kinderen met koorts zonder focus die twee of meer oranje alarmsymptomen hebben dienen de volgende onderzoeken te worden overwogen, tenzij een ervaren kinderarts het inzetten van deze diagnostiek onnodig acht:

- Urineonderzoek om een urineweginfectie uit te sluiten
- Volledig bloedbeeld, een bloedkweek, en CRP
- Liquorpunctie moet worden overwogen in alle kinderen < 1 jaar
- Thoraxfoto bij kinderen met een temperatuur >  $39,0^{\circ}C$  in combinatie met een leukocytengetal >  $20 \times 10^9/L$

Bij kinderen met koorts zonder focus die naar een kinderarts zijn verwezen en geen tekenen van ernstige infecties hebben, dienen urineweginfecties te worden uitgesloten door middel van urine onderzoek, en de kinderen dienen te worden beoordeeld op tekenen van een lagere luchtweginfectie.

Bij kinderen met koorts zonder tekenen van ernstige infecties dienen niet routinematig bloedkweken te worden afgenomen, en dienen niet routinematig thoraxfoto's te worden gemaakt.

Bij kinderen met koorts met een aangetoonde RSV-infectie of een aangetoonde influenza-infectie dient er gekeken te worden naar tekenen van ernstige infecties, en dient aanvullende urineonderzoek te worden overwogen om urineweginfecties uit te sluiten.

### 8.3.1.1 Tabel 23: Samenvatting van symptomen van specifieke aandoeningen

Te overwegen diagnose	Symptomen en tekenen samen met koorts
Meningokokkenziekte	Petechiën, al dan niet in combinatie met: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zieke indruk</li> <li>• Purpura met een diameter &gt; 2 mm</li> <li>• Vertraagde capillaire refill-tijd van <math>\geq 3</math> seconden</li> <li>• Nekstijfheid</li> </ul>
Meningitis	Nekstijfheid Bomberende fontanel Verminderd bewustzijn Convulsieve status epilepticus
HSV-encefalitis	Focale neurologische afwijkingen Focale convulsies Verminderd bewustzijn
Pneumonie	Tachypneu (ademhalingsfrequentie > 60/minuut, leeftijd 0 – 5 maanden; > 50/minuut, leeftijd 6 – 12 maanden; 40/minuut, leeftijd > 12 maanden) Crepitaties bij auscultatie Neusvleugelen Intrekkingen van de borstkas Cyanose Zuurstofsaturatie <95%
Urineweginfectie	Braken Verminderde voedselinname Lethargie Prikkelbaar Buikpijn Dysurie hematurie
Septische arthritis	Zwelling van ledemaat of gewricht Niet gebruiken van een extremiteit Geen gewicht kunnen dragen op een gewricht
Kawasaki	Aanhoudende hoge koorts > 5 dagen en ten minste vier van de volgende kenmerken: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilaterale conjunctivale injectie</li> <li>• Aangedane slijmvliezen</li> <li>• Afwijkingen aan extremiteiten</li> <li>• Polymorfe rash</li> <li>• Cervicale lymfadenopathie</li> </ul>

### 8.3.2 Aanbevelingen van de richtlijn van de American Academy of Emergency Care Physicians: [118] uitgangsvraag 7

- Level A aanbeveling: Kinderen < 1 jaar oud met koorts zonder focus hebben een verhoogd risico van een urineweginfectie
- Level B aanbeveling: Meisjes tussen 1 en 2 jaar met koorts zonder focus hebben een verhoogd risico van een urineweginfectie

### 8.3.3 Aanbevelingen van de richtlijn van de American Academy of Emergency Care Physicians:[118] uitgangsvraag 10

- Level B aanbeveling: Kinderen met koorts < 3 maanden met respiratoire symptomen
- Level C aanbeveling: Er is onvoldoende bewijs om vast te stellen of een thoraxfoto moet worden gemaakt bij kinderen met koorts > 3 maanden. Het maken van een thoraxfoto kan worden overwogen bij kinderen > 3 maanden met een temperatuur van  $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$  en een leukocytengetal  $> 20 \times 10^9/\text{L}$ .

### 8.3.4 Aanbevelingen van de richtlijn van de American College of Radiology voor het maken van een thoraxfoto: [119] uitgangsvraag 10

#### 8.3.4.1 Tabel 24: Aanbevelingen van de richtlijn van de American College of Radiology voor het maken van een thoraxfoto

Patiëntengroep	Opmerkingen	Niveau van aanbeveling
<i>Het maken van een thoraxfoto bij:</i> Kinderen tussen 1 en 36 maanden zonder respiratoire symptomen:	NA	2
Kinderen tussen 1 en 36 maanden met respiratoire symptomen, of een temperatuur $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ en leukocytengetal $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$	NA	9
Kinderen < 1 maand (met of zonder respiratoire symptomen)	Weinig wetenschappelijke bewijs ter ondersteuning, maar neonaten hebben een relatief groter risico van een ernstige bacteriële en occulte infectie	6
Kind > 1 maand oud met koorts zonder focus	Weinig wetenschappelijke bewijs ter ondersteuning. Het maken van een thoraxfoto is een eenvoudige manier om parenchymale consolidaties of adenopathie uit te sluiten, met betrekkelijk weinig stralingsbelasting. Voor deze groep patiënten maakt het maken van een thoraxfoto in veel richtlijnen deel uit van de diagnostische evaluatie. Er is geen bewijs voor andere routinematige beeldvormende diagnostiek.	6

Schaal van 1 – 9: 1,2,3 ‘usually not appropriate’, 4,5,6: ‘may be appropriate’, 7,8,9: ‘usually appropriate’

#### **8.4 Appendix A4. Aanbevelingen uit de NICE-richtlijn bij uitgangsvraag 9 [19] [20]**

Virale resultaten sluiten geen andere ernstige aandoeningen uit en bepaling van ziektekenmerken en urine is nodig.

#### **8.5 Appendix A5. Aanbevelingen uit de NICE-richtlijn bij uitgangsvragen 11 en 12 [19] [20]**

Kinderen dienen direct parenterale antibiotica te krijgen als zij zich op de SEH presenteren met een van de volgende kenmerken:

- Shock
- Niet-wekbaar
- Teken van meningococcale infectie

Direct toedienen van parenterale antibiotica dient te worden overwogen als kinderen zich presenteren met koorts en een verminderd bewustzijn. Deze kinderen moeten worden beoordeeld op tekenen van meningitis of HSV-encefalitis.

Als parenterale antibiotica zijn geïndiceerd, is een derde generatie cefalosporine de antibiotica van eerste keuze (e.g. cefotaxim of ceftriaxon). Aan kinderen < 3 maanden moet ook een antibioticum worden gegeven dat dekkend is voor *Listeria monocytogenes* (e.g. ampicilline of amoxicilline).

Kinderen met koorts en tekenen van een mogelijke HSV-encefalitis dienen aciclovir intraveneus te krijgen.

##### **8.5.1 Aanbevelingen van Thompson et al. [104] bij uitgangsvragen 12b en 14**

Wanneer dient aciclovir te worden gestart bij kinderen met een verdenking van een HSV-encefalitis?

- Aciclovir dient, in afwachting van de uitslagen van aanvullende diagnostiek, zo snel mogelijk te worden gestart bij alle patiënten die zich presenteren met klinische tekenen die wijzen op een encefalitis
- Differentiaal diagnostisch moet aan een HSV-encefalitis worden gedacht bij patiënten met koorts en met een progressieve vermindering van het bewustzijn, bij focale convulsies, of andere focale neurologische afwijkingen (indien er geen andere oorzaak aanwijsbaar is)

Wanneer dient aciclovir te worden gestaakt bij kinderen met een verdenking op een HSV-encefalitis?

- Als er klinisch geen verdenking meer bestaat van een HSV-encefalitis (indien een alternatieve diagnose kan worden gesteld, of de kans dat de patiënt een virale encefalitis heeft klinisch zeer onwaarschijnlijk is)
- Aciclovir kan worden gestaakt als PCR voor HSV in de liquor negatief is > 72 uur na het beginnen van de neurologische afwijkingen EN de klinische verdenking dat de patiënt een HSV-encefalitis heeft onwaarschijnlijk is (te weten: voorspoedig klinisch

herstel, normaal bewustzijn, geen afwijkingen bij neurologische beeldvormende diagnostiek, en  $<5 \times 10^6/L$  leukocyten in de liquor)

Wanneer dient aciclovir NIET te worden gestart bij kinderen met een verdenking op een HSV-encefalitis?

- Bij kinderen met eenvoudige convulsies bij koorts
- Bij kinderen met convulsies zonder koorts (gedocumenteerde koorts of koorts in de anamnese; tenzij patiënt immunogecompromiteerd is)
- Als er een duidelijk andere oorzaak voor de symptomen is, bijvoorbeeld een verstopte VP-drain, epilepsie (met toename van aanvallen in een episode met koorts), een hoofdtrauma, of een intoxicatie

Wanneer dient aciclovir NIET te worden gestaakt bij kinderen met een verdenking op een HSV-encefalitis?

- Bij een negatieve PCR uitslag voor HSV in de liquor, maar in de aanwezigheid van klinische symptomen passend bij een HSV-encefalitis (vooral wanneer er afwijkingen worden gezien op beeldvormende diagnostiek, of bij afwijkingen in de liquor die kunnen passen bij een HSV-encefalitis)
- Bij sommige kinderen met een HSV-encefalitis bij wie geen pleiocytosis in de liquor wordt gezien (vals negatieve PCR uitslagen voor HSV kunnen voorkomen, vooral in het beginstadium van de ziekte).

## **8.6 Appendix A6. Aanbevelingen uit de NICE-richtlijn bij uitgangsvraag 13 [19, 20]**

Antipyretica voorkomen koortsconvulsies niet en antipyretica horen niet gegeven te worden ter preventie van koortsconvulsies.

Alternatieve manieren, zoals het afsponzen met lauw water werken niet om de temperatuur te verlagen.

Kinderen met koorts moeten niet te veel kleding dragen en ook niet te weinig.

Het gebruik van antipyretica is alleen geïndiceerd bij kinderen met koorts die onwel of ongemakkelijk overkomen. Antipyretica horen niet routinematig te worden voorgeschreven met als enige doel om de temperatuur te verlagen bij kinderen met koorts die niet ziek overkomen. De wensen en overtuigingen van de ouders dienen te worden meegenomen in de overwegingen om antipyretica voor te schrijven.

Zowel paracetamol als ibuprofen kunnen worden gebruikt om de temperatuur te verlagen bij kinderen met koorts.

Paracetamol en ibuprofen dienen niet tegelijkertijd te worden gegeven aan kinderen met koorts.

Paracetamol en ibuprofen dienen niet routinematig alternerend te worden gegeven aan kinderen met koorts. Het geven van een ander antipyreticum kan worden overwogen als het antipyreticum van eerste keus geen effect heeft.

In het geval dat een kind antipyretica krijgt:

- Dienen zorgverleners, bij het maken van onderscheid tussen ernstige en niet-ernstige aandoeningen, niet te vertrouwen op (gebrek aan) temperatuursverlaging na 1-2 uur.
- Dienen kinderen in het ziekenhuis met 'oranje' of 'rode' alarmsymptomen nogmaals geëvalueerd te worden na 1-2 uur.

## 9 APPENDIX B. ZOEKSTRATEGIE EN -TERMEN PER PICO MET FLOWDIAGRAMMEN

### 9.1 Appendix B1. Zoektermen bij uitgangsvragen 3 - 5

Uitgevoerd 4 juni 2012

Ovid SP via medline

(exp Infant/ OR exp child/ OR (infan\* OR newborn\* OR new born\* OR neonat\* OR perinat\* OR postnat\* OR baby OR babies OR child OR schoolchild\* OR school child\* OR kid OR kids OR toddler\* OR teen OR teenage OR boy\* OR girl\* OR minors OR underag\* OR under ag\* OR juvenil\* OR youth\* OR kindergar\* OR pubert\* OR pubescen\* OR schools OR nursery school\* OR preschool\* OR pre school\* OR primary school\* OR secondary school\* OR elementary school\* OR high school\* OR highschool\* OR school age\* OR schoolage\*).ab,ti. OR ((adolescent/ OR adolescen\*.ab,ti.) NOT exp adult/ ) AND (exp Fever/ OR (fever\* OR febril\* OR hypertherm\* OR pyrexia\* OR pyretic\* OR hyperpyrex\* OR hyperpyretic\* OR pyrogen\*).ab,ti.) AND (((ill adj3 appear\*) OR (physical adj1 assess\*)),ab,ti. OR exp purpura/ OR (Purpura\* OR Petechi\*).ab,ti. OR blood circulation/ OR (Circulat\* OR hemodynamic\* OR hyperemi\* OR Ischemi\* OR (capillary adj1 refill\*) OR pulsation\*).ab,ti. OR irritable mood/ OR (Irritab\* OR excitabil\* OR impatien\* OR Agitation\* OR anxiet\*).ab,ti. OR seizures/ OR (Seizure\* OR Convuls\*).ab,ti. OR Sleep Stages/ OR drows\*.ab,ti. OR Cyanos\*.ab,ti. OR exp dyspnea/ OR (Dyspnea\* OR (Short\* adj3 Breath)).ab,ti. OR tachypnea/ OR (Tachypnoea\* OR Tachypnea\* OR ((Increas\* OR fast\*) adj3 (breath\* OR Respirat\*))).ab,ti. OR exp Unconsciousness/ OR (Unconscious\* OR Conscious\*).ab,ti. OR (Fever adj3 dur\* ).ab,ti. OR (cry\* OR crie?).ab,ti. OR (((Respirat\* OR Breathing OR Lung) adj3 Sound\*) OR Stridor\* OR Rale\* OR Crackle\* OR rhonch\* OR wheezing\* OR (Pleural adj1 Rub\*) OR auscultation\*).ab,ti. OR (Parent\* adj3 (concern\* OR worrie? OR percept\*)),ab,ti. OR ((Clinician\* OR Physician) adj3 (impression\* OR view\* OR concern\* OR percept\* )).ab,ti. OR moan\*.ab,ti. OR Inconsolab\*.ab,ti. OR (Turgor\* OR (skin adj3 elastic\*)),ab,ti. OR exp hypotension/ OR (Hypotens\* OR (Low Blood adj3 Press\*)),ab,ti. OR exp tachycardia/ OR (Tachycardi\* OR Tachyarrhyt\* OR ((rapid OR increas\*) adj3 (heartbeat\* OR beat\* OR heartrate\* OR rate\*))).ab,ti. OR (Temperature\* OR sweating\*).ab,ti. OR ((chang\* or sign\* or symptom\*) adj3 behav\*).ab,ti. OR Vital Signs/exp OR (Vital adj3 sign\*).ab,ti. OR (exp "Signs and Symptoms"/ NOT exp fever/) AND ((exp "Arthritis, Infectious"/ OR exp "Bone Diseases, Infectious"/ OR exp "Community-Acquired Infections"/ OR exp Respiratory Tract Infections/ OR exp Sepsis/ OR exp "Skin Diseases, Infectious"/ OR exp Soft Tissue Infections/ OR exp Urinary Tract Infections/ OR exp Meningitis/ OR exp Gastroenteritis/ OR exp encephalitis/ OR exp bacteremia/ OR exp pneumonia/ ) OR (Infect\* adj6 (Arthrit\* OR bone\* OR Communit\* OR Respirator\* OR skin OR Soft Tissue OR Urinar\* OR serious\* OR severe\*)),ab,ti. OR Seps?s.ab,ti. OR Septicaemi\*.ab,ti. OR Septicemi\*.ab,ti. OR Gastroenteritis.ab,ti. OR encephalitis.ab,ti. OR Bacteremi\*.ab,ti. OR Pneumonia\*.ab,ti. OR meningitis\*.ab,ti. )  
limit 1 to ed=20060901-20130101

embase:

((infan\* :OR newborn\* OR (new NEXT/1 born\*) OR baby OR babies OR neonat\* OR perinat\* OR postnat\* OR child OR 'child s' OR childhood\* OR children\* OR kid OR kids OR toddler\* OR teen\* OR boy\* OR girl\* OR minors\* OR underag\* OR (under NEXT/2 ag\*) OR

juvenil\* OR youth\* OR kindergar\* OR puber\* OR pubescen\* OR prepubescen\* OR preperty\* OR pediatric\* OR peadiatric\* OR school\* OR preschool\* OR highschool\* OR suckling):de,ab,ti OR (adoles\*:de,ab,ti NOT adult/exp) OR child/exp OR newborn/exp) AND (Fever/de OR (fever\* OR febril\* OR hypertherm\* OR pyrex\* OR pyretic\* OR hyperpyrex\* OR hyperpyretic\* OR pyrogen\*):ab,ti) AND (((ill NEAR/3 appear\*) OR (physical NEAR/1 assess\*)):ab,ti OR purpura/exp OR (Purpura\* OR Petechi\*):ab,ti OR circulation/exp OR (Circulat\* OR hemodynamic\* OR hyperemi\* OR Ischemi\* OR (capillary NEAR/1 refill\*) OR pulsation\*):ab,ti OR irritability/de OR (Irritab\* OR excitabil\* OR impatien\* OR Agitation\* OR anxiet\*):ab,ti OR seizure/de OR (Seizure\* OR Convuls\*):ab,ti OR 'Sleep Stage'/de OR drows\*:ab,ti OR Cyanos\*:ab,ti OR dyspnea/exp OR (Dyspnea\* OR (Short\* NEAR/3 Breath)):ab,ti OR tachypnea/exp OR (Tachypnoea\* OR Tachypnea\* OR ((Increas\* OR fast\*) NEAR/3 (breath\* OR Respirat\*)):ab,ti OR Unconsciousness/exp OR (Unconscious\* OR Conscious\*):ab,ti OR (Fever NEAR/3 dur\* ):ab,ti OR crying/de OR (cry\* OR crie?):ab,ti OR 'abnormal respiratory sound'/exp OR (((Respirat\* OR Breathing OR Lung) NEAR/3 Sound\*) OR Stridor\* OR Rale\* OR Crackle\* OR rhonch\* OR wheezing\* OR (Pleural NEAR/1 Rub\*) OR auscultation\*):ab,ti OR (Parent\* NEAR/3 (concern\* OR worrie? OR percept\*)):ab,ti OR ((Clinician\* OR Physician) NEAR/3 (impression\* OR view\* OR concern\* OR percept\*)):ab,ti OR moan\*:ab,ti OR Inconsolab\*:ab,ti OR 'skin turgor'/de (Turgor\* OR (skin NEAR/3 elastic\*)):ab,ti OR hypotension/exp OR (Hypotens\* OR (Low Blood NEAR/3 Press\*)):ab,ti OR tachycardia/exp OR (Tachycardi\* OR Tachyarrhyt\* OR ((rapid OR increas\*) NEAR/3 (heartbeat\* OR beat\* OR heartrate\* OR rate\*)):ab,ti OR (Temperature\* OR sweating\*):ab,ti OR 'behavior change'/de OR ((chang\* or sign\* or symptom\*) NEAR/3 behav\*):ab,ti OR 'vital sign'/de OR (Vital NEAR/3 sign\*):ab,ti) AND (('infectious arthritis'/exp OR 'Bone Infection'/exp OR 'communicable disease'/exp OR 'Respiratory Tract Infection'/exp OR Sepsis/exp OR 'Skin Infection'/exp OR 'Soft Tissue Infection'/de OR 'Urinary Tract Infection'/de OR Meningitis/exp OR Gastroenteritis/de OR encephalitis/exp OR bacteremia/exp OR pneumonia/exp ) OR (Infect\* NEAR/6 (Arthrit\* OR bone\* OR Communit\* OR Respirator\* OR skin OR 'Soft Tissue' OR Urinar\* OR serious\* OR severe\*)):ab,ti OR Seps?s:ab,ti OR Septicaemi\*:ab,ti OR Septicemi\*:ab,ti OR Gastroenteritis:ab,ti OR encephalitis:ab,ti OR Bacteremi\*:ab,ti OR Pneumonia\*:ab,ti OR meningitis\*:ab,ti ) AND [01-09-2006 ]/sd

## 9.2 Appendix B2. Zoektermen bij uitgangsvraag 6

Uitgevoerd 31 mei 2012

Medline via OvidSP

Kinderen

(exp Infant/ OR exp child/ OR (infan\* OR newborn\* OR new born\* OR neonat\* OR perinat\* OR postnat\* OR baby OR babies OR child OR schoolchild\* OR school child\* OR kid OR kids OR toddler\* OR teen OR teenage OR boy\* OR girl\* OR minors OR underag\* OR under ag\* OR juvenil\* OR youth\* OR kindergar\* OR pubert\* OR pubescen\* OR schools OR nursery school\* OR preschool\* OR pre school\* OR primary school\* OR secondary school\* OR elementary school\* OR high school\* OR highschool\* OR school age\* OR schoolage\*):ab,ti. OR ((adolescent/ OR adolescen\*.ab,ti.) NOT exp adult/))

Koorts

(exp Fever/ OR (fever\* OR febril\* OR hypertherm\* OR pyrex\* OR pyretic\* OR hyperpyrex\* OR hyperpyretic\* OR pyrogen\*):ab,ti.)

Severe infections

((exp "Arthritis, Infectious"/ OR exp "Bone Diseases, Infectious"/ OR exp "Community-Acquired Infections"/ OR exp Respiratory Tract Infections/ OR exp Sepsis/ OR exp "Skin Diseases, Infectious"/ OR exp Soft Tissue Infections/ OR exp Urinary Tract Infections/ OR

exp Meningitis/ OR exp Gastroenteritis/ OR exp encephalitis/ OR exp bacteremia/ OR exp pneumonia/ ) OR (Infect\* adj6 (Arthrit\* OR bone\* OR Communit\* OR Respirator\* OR skin OR Soft Tissue OR Urinar\* OR serious\* OR severe\*)):ab,ti OR Seps?s.ab,ti. OR Septicaemi\*.ab,ti. OR Septicemi\*.ab,ti. OR Gastroenteritis.ab,ti. OR encephalitis.ab,ti. OR Bacteremi\*.ab,ti. OR Pneumonia\*.ab,ti. OR meningitis\*.ab,ti. )

uitgangsvraag 2

(exp Biological Markers/ OR exp Leukocyte Count/ OR (BioMarker\* OR marker\* OR C-Reactive Protein\* OR ((Leukocyte OR Lymphocyte OR White Blood Cell\* OR WBC\*) adj3 (Count\* OR Number\*)) OR procalcitonin\* OR pro calcitonin\* ).ab,ti. OR procalcitonin/) limit 2 to ed=20060901-20130101

Embase

Kinderen

((infan\* OR newborn\* OR (new NEXT/1 born\*) OR baby OR babies OR neonat\* OR perinat\* OR postnat\* OR child OR 'child s' OR childhood\* OR children\* OR kid OR kids OR toddler\* OR teen\* OR boy\* OR girl\* OR minors\* OR underag\* OR (under NEXT/2 ag\*) OR juvenil\* OR youth\* OR kindergar\* OR puber\* OR pubescen\* OR prepubescen\* OR prepuberty\* OR pediatric\* OR peadiatric\* OR school\* OR preschool\* OR highschool\* OR suckling):de,ab,ti OR (adoles\*:de,ab,ti NOT adult/exp) OR child/exp OR newborn/exp)

Koorts

(Fever/de OR (fever\* OR febril\* OR hypertherm\* OR pyrex\* OR pyretic\* OR hyperpyrex\* OR hyperpyretic\* OR pyrogen\*):ab,ti)

Severe infections

(('infectious arthritis'/exp OR 'Bone Infection'/exp OR 'communicable disease'/exp OR 'Respiratory Tract Infection'/exp OR Sepsis/exp OR 'Skin Infection'/exp OR 'Soft Tissue Infection'/de OR 'Urinary Tract Infection'/de OR Meningitis/exp OR Gastroenteritis/de OR encephalitis/exp OR bacteremia/exp OR pneumonia/exp ) OR (Infect\* NEAR/6 (Arthrit\* OR bone\* OR Communit\* OR Respirator\* OR skin OR 'Soft Tissue' OR Urinar\* OR serious\* OR severe\*)):ab,ti OR Seps?s:ab,ti OR Septicaemi\*:ab,ti OR Septicemi\*:ab,ti OR Gastroenteritis:ab,ti OR encephalitis:ab,ti OR Bacteremi\*:ab,ti OR Pneumonia\*:ab,ti OR meningitis\*:ab,ti )

uitgangsvraag 4

(Biological Marker/de OR Leukocyte Count/exp OR (BioMarker\* OR marker\* OR ('C Reactive' NEAR/3 Protein\*) OR ((Leukocyte\* OR Lymphocyte\* OR 'White Blood Cell' OR 'White Blood Cells' OR WBC\*) NEAR/3 (Count\* OR Number\*)) OR procalcitonin\* OR pro calcitonin\* ):ab,ti OR procalcitonin/) AND [01-09-2006]/sd

### 9.3 Appendix B3 Zoektermen bij uitgangsvragen 7 - 10

Uitgevoerd 21 jui 2012

Medline via OvidSP

(exp Infant/ OR exp child/ OR (infan\* OR newborn\* OR new born\* OR neonat\* OR perinat\* OR postnat\* OR baby OR babies OR child OR schoolchild\* OR school child\* OR kid OR kids OR toddler\* OR teen OR teenage OR boy\* OR girl\* OR minors OR underag\* OR under ag\* OR juvenil\* OR youth\* OR kindergar\* OR pubert\* OR pubescen\* OR schools OR nursery school\* OR preschool\* OR pre school\* OR primary school\* OR secondary school\* OR elementary school\* OR high school\* OR highschool\* OR school age\* OR schoolage\*):ab,ti. OR ((adolescent/ OR adolescen\*.ab,ti.) NOT exp adult/ ) AND (exp Fever/ OR (fever\* OR febril\* OR hypertherm\* OR pyrex\* OR pyretic\* OR hyperpyrex\* OR hyperpy-



retic\* OR pyrogen\*).ab,ti.) AND ((exp "Arthritis, Infectious"/ OR exp "Bone Diseases, Infectious"/ OR exp "Community-Acquired Infections"/ OR exp Respiratory Tract Infections/ OR exp Sepsis/ OR exp "Skin Diseases, Infectious"/ OR exp Soft Tissue Infections/ OR exp Urinary Tract Infections/ OR exp Meningitis/ OR exp Gastroenteritis/ OR exp encephalitis/ OR exp bacteremia/ OR exp pneumonia/ ) OR (Infect\* adj6 (Arthrit\* OR bone\* OR Communit\* OR Respirator\* OR skin OR Soft Tissue OR Urinar\* OR serious\* OR severe\*)).ab,ti OR Seps?s.ab,ti. OR Septicaemi\*.ab,ti. OR Septicemi\*.ab,ti. OR Gastroenteritis.ab,ti. OR encephalitis.ab,ti. OR Bacteremi\*.ab,ti. OR Pneumonia\*.ab,ti. OR meningitis\*.ab,ti. OR exp Morbidity/ OR morbid\*.ab,ti. OR exp Mortality/ OR Mortality.xs. OR mortal\*.ab,ti.) AND (((blood OR hemo OR urine) ADJ culture\*) OR hemoculture\* OR ((liquor OR Lumbar OR CSF OR cerebral spine fluid) ADJ punct\*) OR (Chest ADJ (radiograph\* OR X-ray OR x-rays)) OR CXR).ab,ti.

limit 2 to ed=20060901-20130101

Basis – embase

((infan\* OR newborn\* OR (new NEXT/1 born\*) OR baby OR babies OR neonat\* OR perinat\* OR postnat\* OR child OR 'child s' OR childhood\* OR children\* OR kid OR kids OR toddler\* OR teen\* OR boy\* OR girl\* OR minors\* OR underag\* OR (under NEXT/2 ag\*) OR juvenil\* OR youth\* OR kindergar\* OR puber\* OR pubescen\* OR prepubescen\* OR prepuberty\* OR pediatric\* OR peadiatric\* OR school\* OR preschool\* OR highschool\* OR suckling):de,ab,ti OR (adoles\*:de,ab,ti NOT adult/exp) OR child/exp OR newborn/exp) AND (Fever/de OR (fever\* OR febril\* OR hypertherm\* OR pyrex\* OR pyretic\* OR hyperpyrex\* OR hyperpyretic\* OR pyrogen\*):ab,ti) AND (('infectious arthritis'/exp OR 'Bone Infection'/exp OR 'communicable disease'/exp OR 'Respiratory Tract Infection'/exp OR Sepsis/exp OR 'Skin Infection'/exp OR 'Soft Tissue Infection'/de OR 'Urinary Tract Infection'/de OR Meningitis/exp OR Gastroenteritis/de OR encephalitis/exp OR bacteremia/exp OR pneumonia/exp ) OR (Infect\* NEAR/6 (Arthrit\* OR bone\* OR Communit\* OR Respirator\* OR skin OR 'Soft Tissue' OR Urinar\* OR serious\* OR severe\*)):ab,ti OR Seps?s:ab,ti OR Septicaemi\*:ab,ti OR Septicemi\*:ab,ti OR Gastroenteritis:ab,ti OR encephalitis:ab,ti OR Bacteremi\*:ab,ti OR Pneumonia\*:ab,ti OR meningitis\*:ab,ti ) AND ('blood culture'/de OR 'urine culture'/de OR (((blood OR hemo OR urine) NEXT/1 culture\*) OR hemoculture\* OR ((liquor OR Lumbar OR CSF OR cerebral spine fluid) NEXT/1 punct\*) OR (Chest NEXT/1 (radiograph\* OR X-ray OR x-rays)) OR CXR):ab,ti) AND [01-09-2006 ]/sd

## 9.4 Appendix B4 Zoekstrategie bij uitgangsvragen 11 - 12

Uitgevoerd 25 juni 2012

Basis -Medline via OvidSP

(exp Infant/ OR exp child/ OR (infan\* OR newborn\* OR new born\* OR neonat\* OR perinat\* OR postnat\* OR baby OR babies OR child OR schoolchild\* OR school child\* OR kid OR kids OR toddler\* OR teen OR teenage OR boy\* OR girl\* OR minors OR underag\* OR under ag\* OR juvenil\* OR youth\* OR kindergar\* OR pubert\* OR pubescen\* OR schools OR nursery school\* OR preschool\* OR pre school\* OR primary school\* OR secondary school\* OR elementary school\* OR high school\* OR highschool\* OR school age\* OR schoolage\*).ab,ti. OR ((adolescent/ OR adolescen\*.ab,ti.) NOT exp adult/ ) AND (exp Fever/ OR (fever\* OR febril\* OR hypertherm\* OR pyrex\* OR pyretic\* OR hyperpyrex\* OR hyperpyretic\* OR pyrogen\*).ab,ti.) AND ((exp "Arthritis, Infectious"/ OR exp "Bone Diseases, Infec-

tious"/ OR exp "Community-Acquired Infections"/ OR exp Respiratory Tract Infections/ OR exp Sepsis/ OR exp "Skin Diseases, Infectious"/ OR exp Soft Tissue Infections/ OR exp Urinary Tract Infections/ OR exp Meningitis/ OR exp Gastroenteritis/ OR exp encephalitis/ OR exp bacteremia/ OR exp pneumonia/ ) OR (Infect\* adj6 (Arthrit\* OR bone\* OR Communit\* OR Respirator\* OR skin OR Soft Tissue OR Urinar\* OR serious\* OR severe\*)).ab,ti OR Seps?s.ab,ti. OR Septicaemi\*.ab,ti. OR Septicemi\*.ab,ti. OR Gastroenteritis.ab,ti. OR encephalitis.ab,ti. OR Bacteremi\*.ab,ti. OR Pneumonia\*.ab,ti. OR meningitis\*.ab,ti. OR exp Morbidity/ OR morbid\*.ab,ti. OR exp Mortality/ OR Mortality.xs. OR mortal\*.ab,ti.)

#### uitgangsvragen 9-10

AND (Point-of-Care Systems/ OR exp Diagnosis/ OR Diagnosis.xs. OR ((Bedside Test\* OR rapid viral\*) OR diagnos?s).ab,ti.) AND ("Emergency Service, Hospital"/ OR Emergenc\*.ab,ti.)  
limit 2 to ed=20060901-20130101

#### Basis – embase

((infan\* OR newborn\* OR (new NEXT/1 born\*) OR baby OR babies OR neonat\* OR perinat\* OR postnat\* OR child OR 'child s' OR childhood\* OR children\* OR kid OR kids OR toddler\* OR teen\* OR boy\* OR girl\* OR minors\* OR underag\* OR (under NEXT/2 ag\*) OR juvenil\* OR youth\* OR kindergar\* OR puber\* OR pubescen\* OR prepubescen\* OR prepuberty\* OR pediatric\* OR peadiatric\* OR school\* OR preschool\* OR highschool\* OR suckling):de,ab,ti OR (adoles\*:de,ab,ti NOT adult/exp) OR child/exp OR newborn/exp) AND (Fever/de OR (fever\* OR febril\* OR hypertherm\* OR pyrex\* OR pyretic\* OR hyperpyrex\* OR hyperpyretic\* OR pyrogen\*):ab,ti) AND (('infectious arthritis'/exp OR 'Bone Infection'/exp OR 'communicable disease'/exp OR 'Respiratory Tract Infection'/exp OR Sepsis/exp OR 'Skin Infection'/exp OR 'Soft Tissue Infection'/de OR 'Urinary Tract Infection'/de OR Meningitis/exp OR Gastroenteritis/de OR encephalitis/exp OR bacteremia/exp OR pneumonia/exp ) OR (Infect\* NEAR/6 (Arthrit\* OR bone\* OR Communit\* OR Respirator\* OR skin OR 'Soft Tissue' OR Urinar\* OR serious\* OR severe\*)):ab,ti OR Seps?s:ab,ti OR Septicaemi\*:ab,ti OR Septicemi\*:ab,ti OR Gastroenteritis:ab,ti OR encephalitis:ab,ti OR Bacteremi\*:ab,ti OR Pneumonia\*:ab,ti OR meningitis\*:ab,ti )

#### uitgangsvragen 9-10

AND ('point of care testing'/exp OR 'diagnosis'/exp OR diagnosis:lnk OR (bedside NEXT/1 test\*):ab,ti OR (rapid NEXT/1 viral\*):ab,ti OR diagnos?s:ab,ti) AND ('emergency health service'/de OR emergenc\*:ab,ti) AND [1-9-2006 ]/sd

## 9.5 Appendix B5. Zoektermen bij uitgangsvragen 13 – 14

Uitgevoerd 21 juni 2012

Medline via OvidSP

(exp Infant/ OR exp child/ OR (infan\* OR newborn\* OR new born\* OR neonat\* OR perinat\* OR postnat\* OR baby OR babies OR child OR schoolchild\* OR school child\* OR kid OR kids OR toddler\* OR teen OR teenage OR boy\* OR girl\* OR minors OR underag\* OR under ag\* OR juvenil\* OR youth\* OR kindergar\* OR pubert\* OR pubescen\* OR schools OR nursery school\* OR preschool\* OR pre school\* OR primary school\* OR secondary school\* OR elementary school\* OR high school\* OR highschool\* OR school age\* OR schoolage\*).ab,ti. OR ((adolescent/ OR adolescen\*.ab,ti.) NOT exp adult/ ) AND (exp Fever/ OR (fever\* OR febril\* OR hypertherm\* OR pyrex\* OR pyretic\* OR hyperpyrex\* OR hyperpy-

retic\* OR pyrogen\*).ab,ti.) AND ((exp "Arthritis, Infectious"/ OR exp "Bone Diseases, Infectious"/ OR exp "Community-Acquired Infections"/ OR exp Respiratory Tract Infections/ OR exp Sepsis/ OR exp "Skin Diseases, Infectious"/ OR exp Soft Tissue Infections/ OR exp Urinary Tract Infections/ OR exp Meningitis/ OR exp Gastroenteritis/ OR exp encephalitis/ OR exp bacteremia/ OR exp pneumonia/ ) OR (Infect\* adj6 (Arthrit\* OR bone\* OR Communit\* OR Respirator\* OR skin OR Soft Tissue OR Urinar\* OR serious\* OR severe\*)).ab,ti OR Seps?s.ab,ti. OR Septicaemi\*.ab,ti. OR Septicemi\*.ab,ti. OR Gastroenteritis.ab,ti. OR encephalitis.ab,ti. OR Bacteremi\*.ab,ti. OR Pneumonia\*.ab,ti. OR meningitis\*.ab,ti. OR exp Morbidity/ OR morbid\*.ab,ti. OR exp Mortality/ OR Mortality.xs. OR mortal\*.ab,ti.)

AND (Emperic\* OR ((blind OR early) adj3 treat\*)).ab,ti. AND (exp Anti-infective Agents/ OR exp Antiviral Agents/ OR (((Anti-Bacterial OR AntiBacterial OR Anti-infective OR Anti-infective OR Anti-viral OR Antiviral) adj3 Agent\*) OR antibiotic\* OR antibiotherap\* OR acyclovir or aciclovir ).ab,ti.)

limit 2 to ed=20060901-20130101

Basis – embase

((infan\* OR newborn\* OR (new NEXT/1 born\*) OR baby OR babies OR neonat\* OR perinat\* OR postnat\* OR child OR 'child s' OR childhood\* OR children\* OR kid OR kids OR toddler\* OR teen\* OR boy\* OR girl\* OR minors\* OR underag\* OR (under NEXT/2 ag\*) OR juvenil\* OR youth\* OR kindergar\* OR puber\* OR pubescen\* OR prepubescen\* OR prepuberty\* OR pediatric\* OR paediatric\* OR school\* OR preschool\* OR highschool\* OR suckling):de,ab,ti OR (adoles\*:de,ab,ti NOT adult/exp) OR child/exp OR newborn/exp) AND (Fever/de OR (fever\* OR febril\* OR hypertherm\* OR pyrexia\* OR pyretic\* OR hyperpyrex\* OR hyperpyretic\* OR pyrogen\*):ab,ti) AND (('infectious arthritis'/exp OR 'Bone Infection'/exp OR 'communicable disease'/exp OR 'Respiratory Tract Infection'/exp OR Sepsis/exp OR 'Skin Infection'/exp OR 'Soft Tissue Infection'/de OR 'Urinary Tract Infection'/de OR Meningitis/exp OR Gastroenteritis/de OR encephalitis/exp OR bacteremia/exp OR pneumonia/exp ) OR (Infect\* NEAR/6 (Arthrit\* OR bone\* OR Communit\* OR Respirator\* OR skin OR 'Soft Tissue' OR Urinar\* OR serious\* OR severe\*)):ab,ti OR Seps?s:ab,ti OR Septicaemi\*:ab,ti OR Septicemi\*:ab,ti OR Gastroenteritis:ab,ti OR encephalitis:ab,ti OR Bacteremi\*:ab,ti OR Pneumonia\*:ab,ti OR meningitis\*:ab,ti )

AND (Emperic\* OR ((blind OR early) NEAR/3 treat\*)):ab,ti AND ('Antiinfective Agent'/exp OR 'Antivirus Agent'/exp OR (((Anti-Bacterial OR AntiBacterial OR Anti-infective OR Anti-infective OR Anti-viral OR Antiviral) NEAR/3 Agent\*) OR antibiotic\* OR antibiotherap\* OR acyclovir or aciclovir ):ab,ti) AND [1-9-2006 ]/sd

## 9.6 Appendix B6. Zoekstrategie bij uitgangsvraag 15

Uitgevoerd 25 juni 2012

Medline via OvidSP

(exp Infant/ OR exp child/ OR (infan\* OR newborn\* OR new born\* OR neonat\* OR perinat\* OR postnat\* OR baby OR babies OR child OR schoolchild\* OR school child\* OR kid OR kids OR toddler\* OR teen OR teenage OR boy\* OR girl\* OR minors OR underag\* OR under ag\* OR juvenil\* OR youth\* OR kindergar\* OR pubert\* OR pubescen\* OR schools OR nursery school\* OR preschool\* OR pre school\* OR primary school\* OR secondary school\* OR elementary school\* OR high school\* OR highschool\* OR school age\* OR schoolage\*).ab,ti. OR ((adolescent/ OR adolescen\*.ab,ti.) NOT exp adult/ ) AND (exp Fever/ OR

(fever\* OR febril\* OR hypertherm\* OR pyrexia\* OR pyretic\* OR hyperpyrex\* OR hyperpyretic\* OR pyrogen\*).ab,ti.)

AND (exp "Anti Inflammatory Agents, Non Steroidal"/ OR ((Non adj Steroid\*) OR nsaid\* OR Antipyretic\* OR paracetamol OR Acetaminophen).ab,ti. )

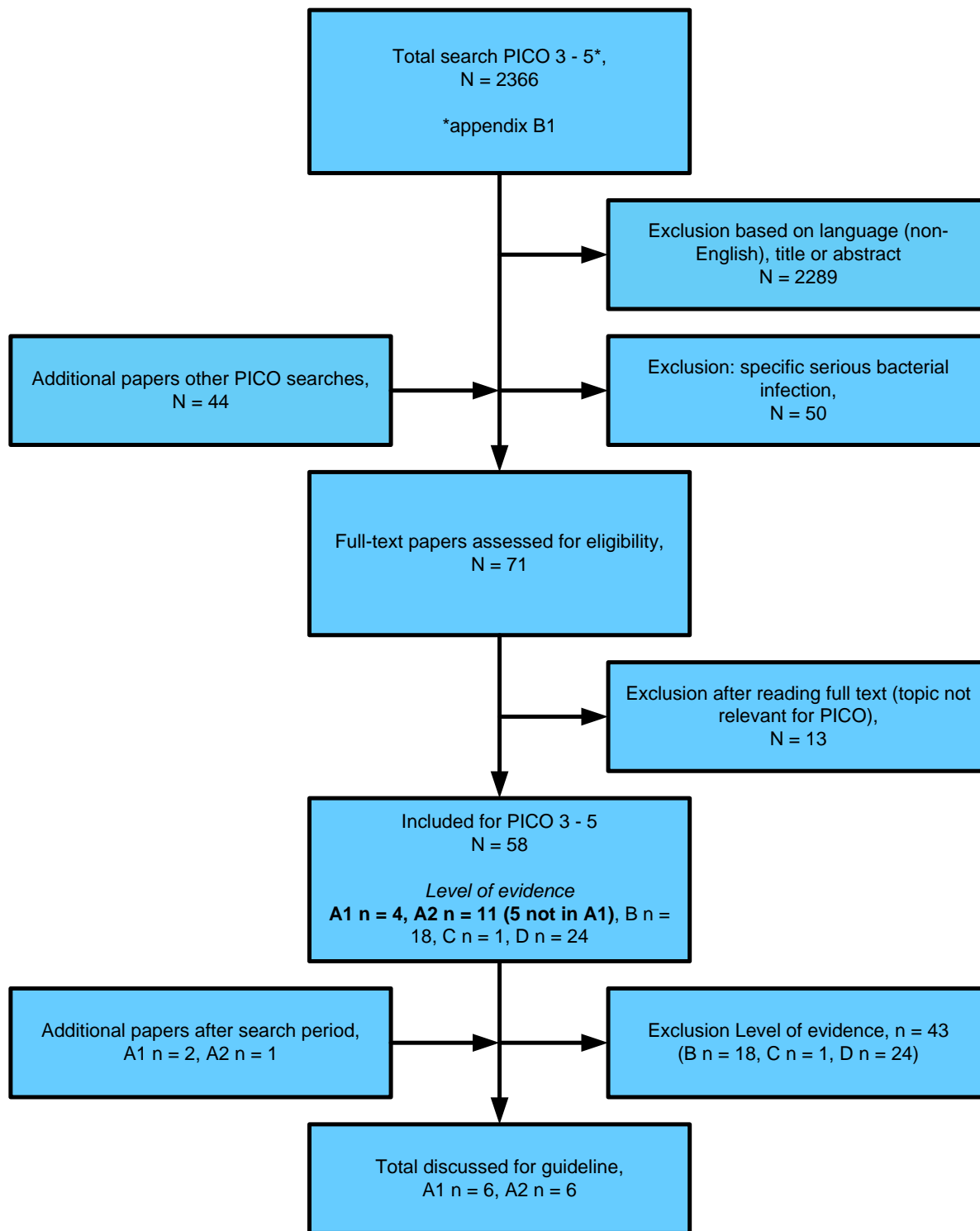
limit 2 to ed=20060901-20130101

Embase

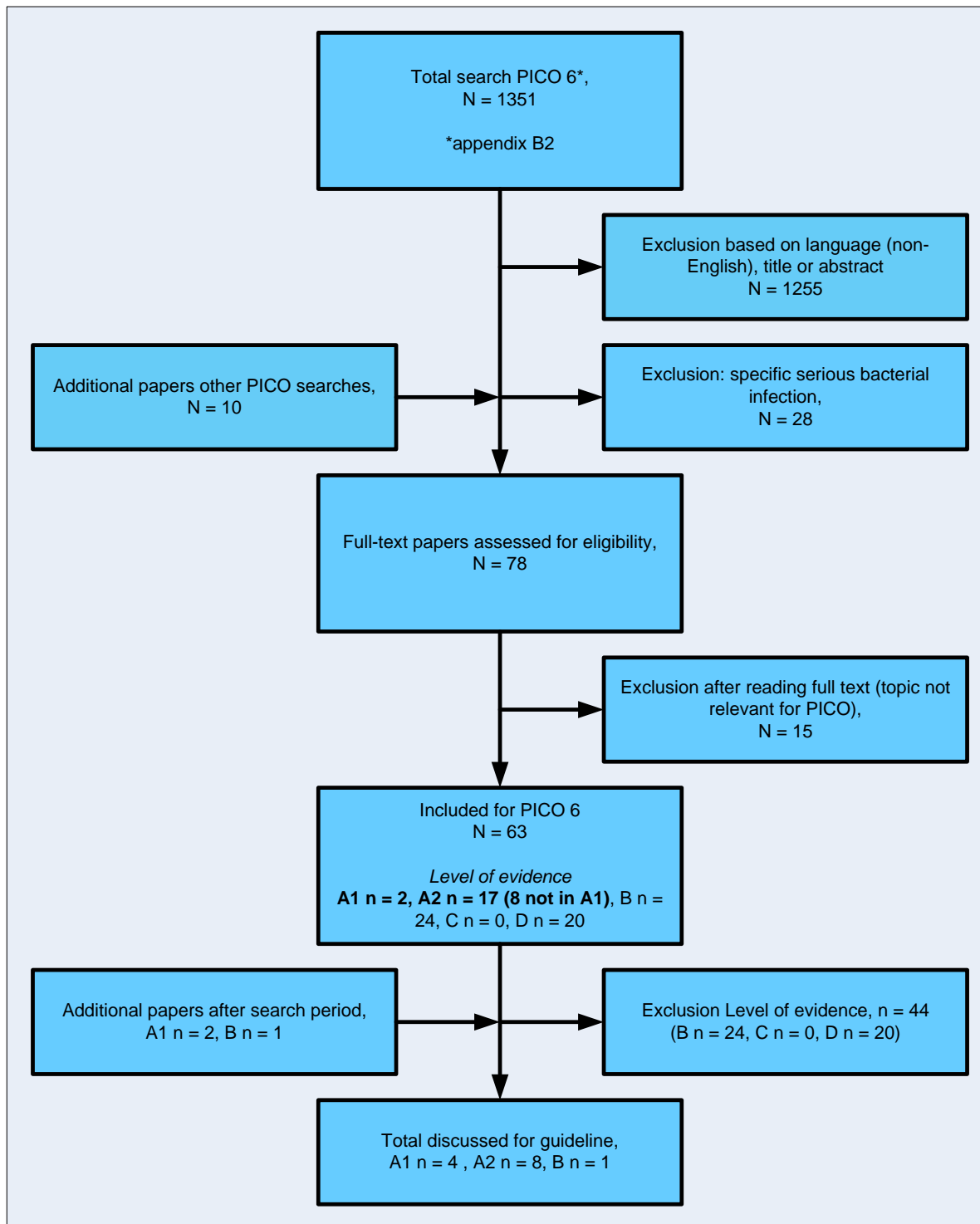
((infan\* OR newborn\* OR (new NEXT/1 born\*) OR baby OR babies OR neonat\* OR perinat\* OR postnat\* OR child OR 'child s' OR childhood\* OR children\* OR kid OR kids OR toddler\* OR teen\* OR boy\* OR girl\* OR minors\* OR underag\* OR (under NEXT/2 ag\*) OR juvenil\* OR youth\* OR kindergar\* OR puber\* OR pubescen\* OR prepubescen\* OR prepuberty\* OR pediatric\* OR peadiatric\* OR school\* OR preschool\* OR highschool\* OR suckling):de,ab,ti OR (adoles\*:de,ab,ti NOT adult/exp) OR child/exp OR newborn/exp) AND (Fever/de OR (fever\* OR febril\* OR hypertherm\* OR pyrexia\* OR pyretic\* OR hyperpyrex\* OR hyperpyretic\* OR pyrogen\*):ab,ti)

AND ('nonsteroid antiinflammatory agent'/de OR ((Non NEXT/1 Steroid\*) OR nsaid\* OR Antipyretic\* OR paracetamol OR Acetaminophen):ab,ti ) AND [1-9-2006 ]/sd

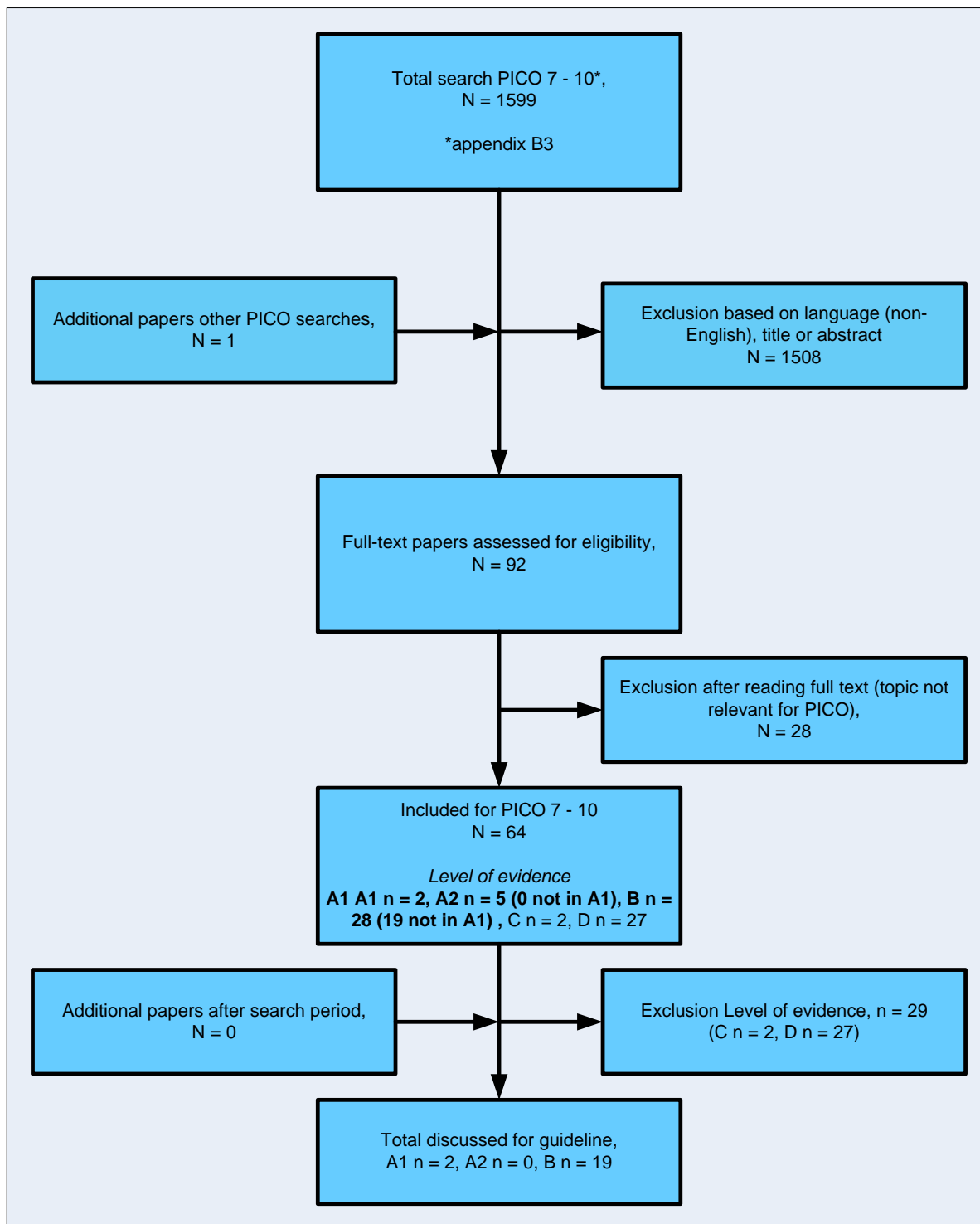
### 9.7 Appendix B1.2 Flowdiagram uitgangsvragen 3 - 5



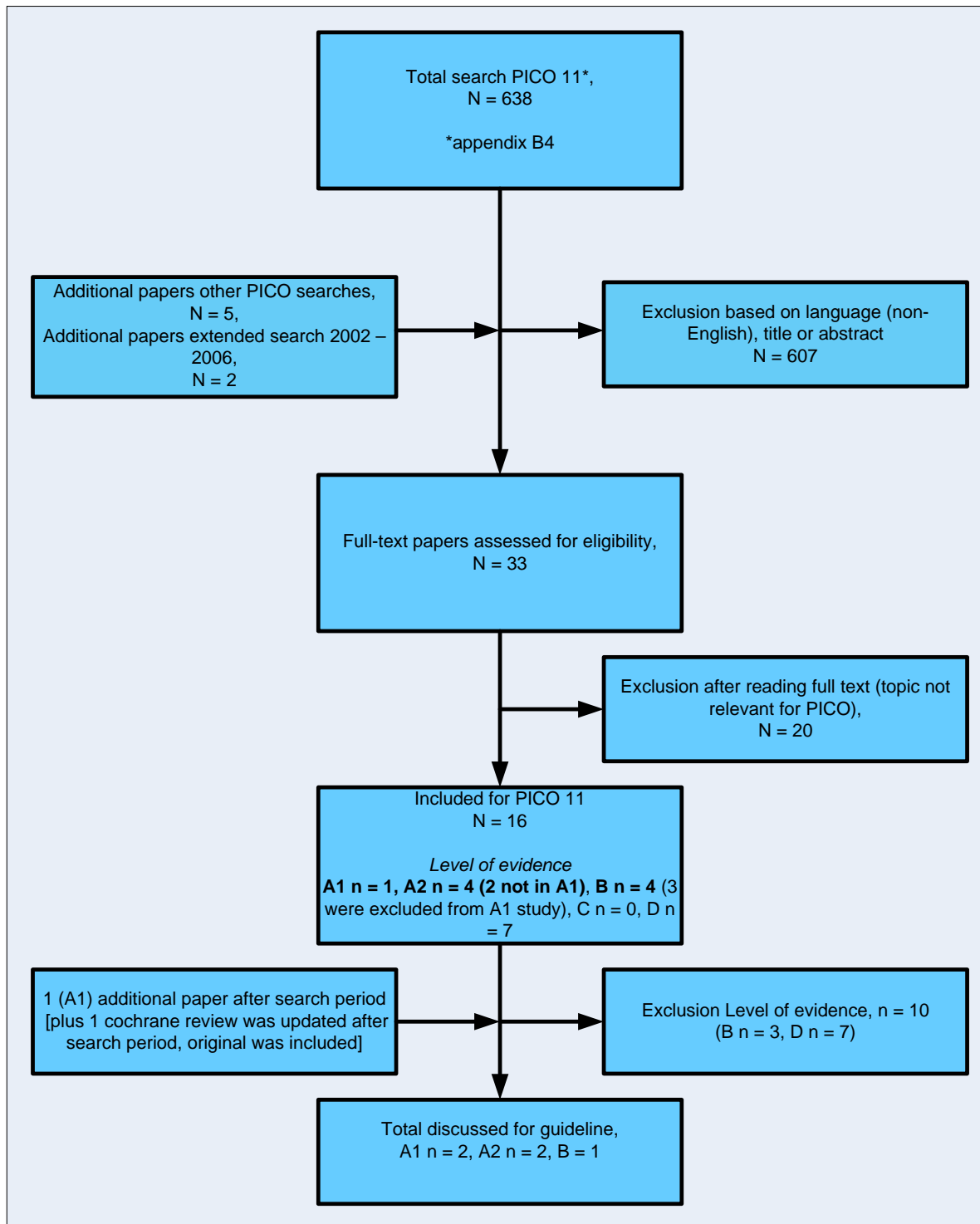
### 9.8 Appendix B2.2. Flowdiagram uitgangsvraag 6



### 9.9 Appendix B3.2 Flowdiagram uitgangsvragen 7 - 10

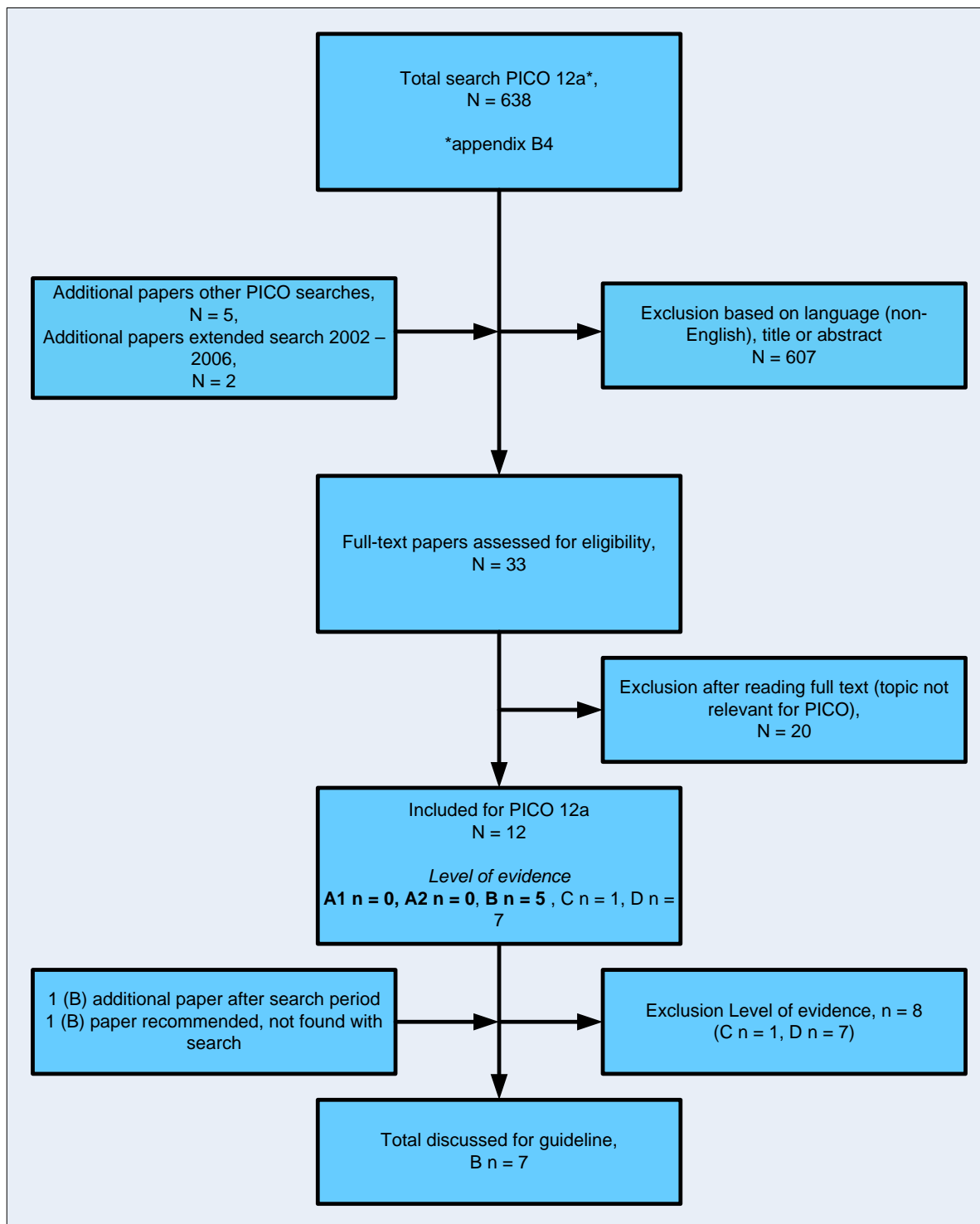


### 9.10 Appendix B4.2 Flowdiagram uitgangsvraag 11

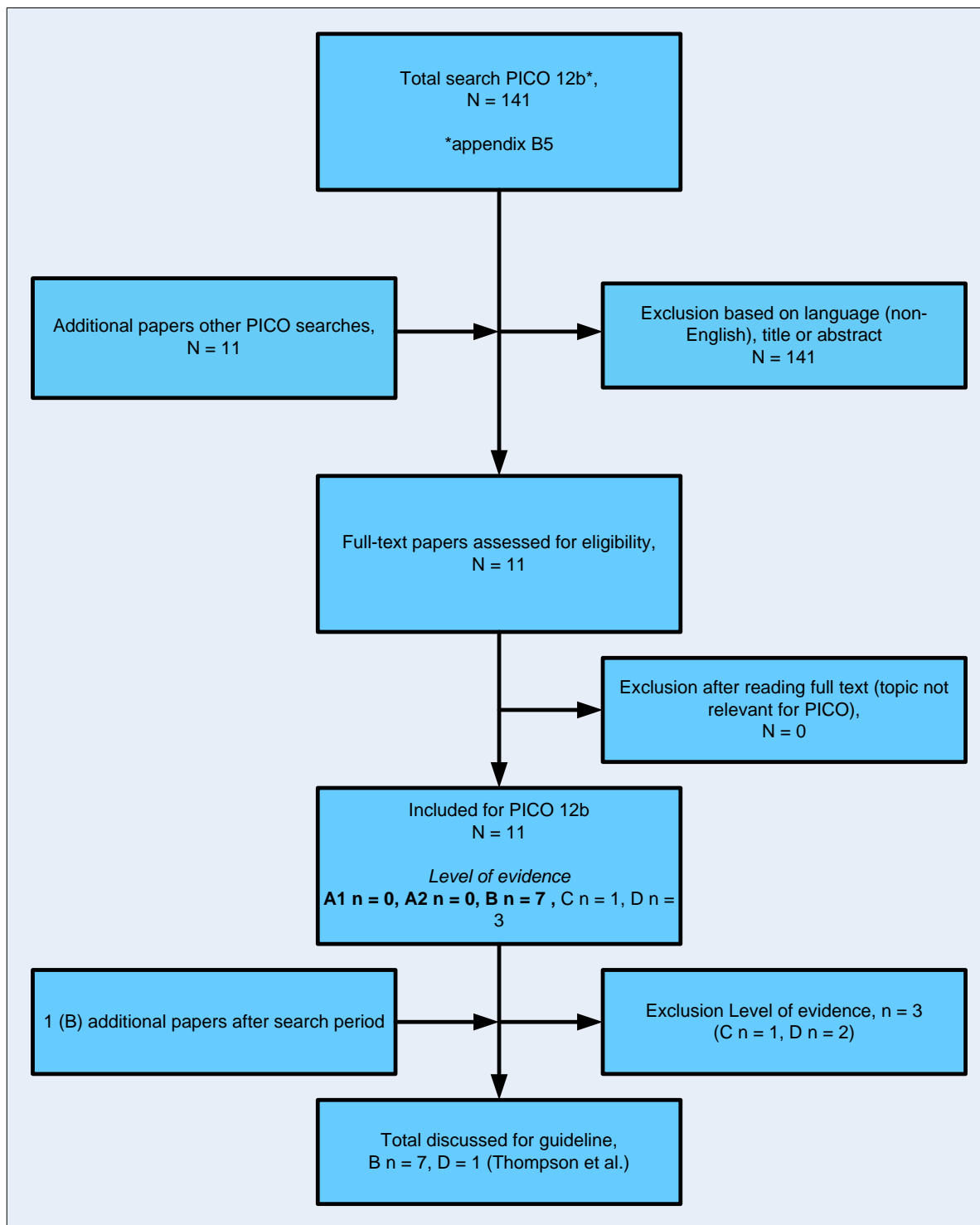




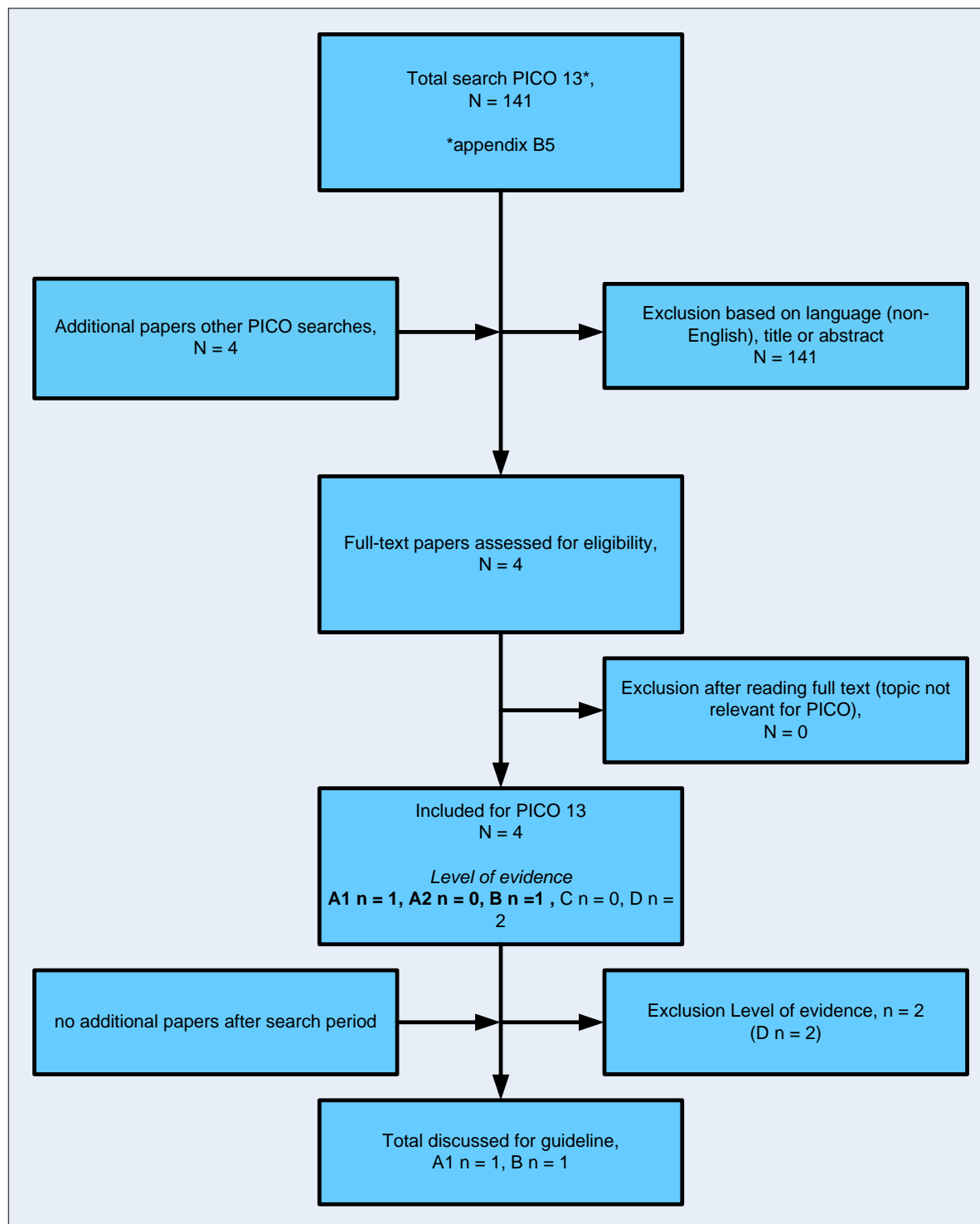
### 9.11 Appendix B4.3. Flowdiagram uitgangsvraag 12a



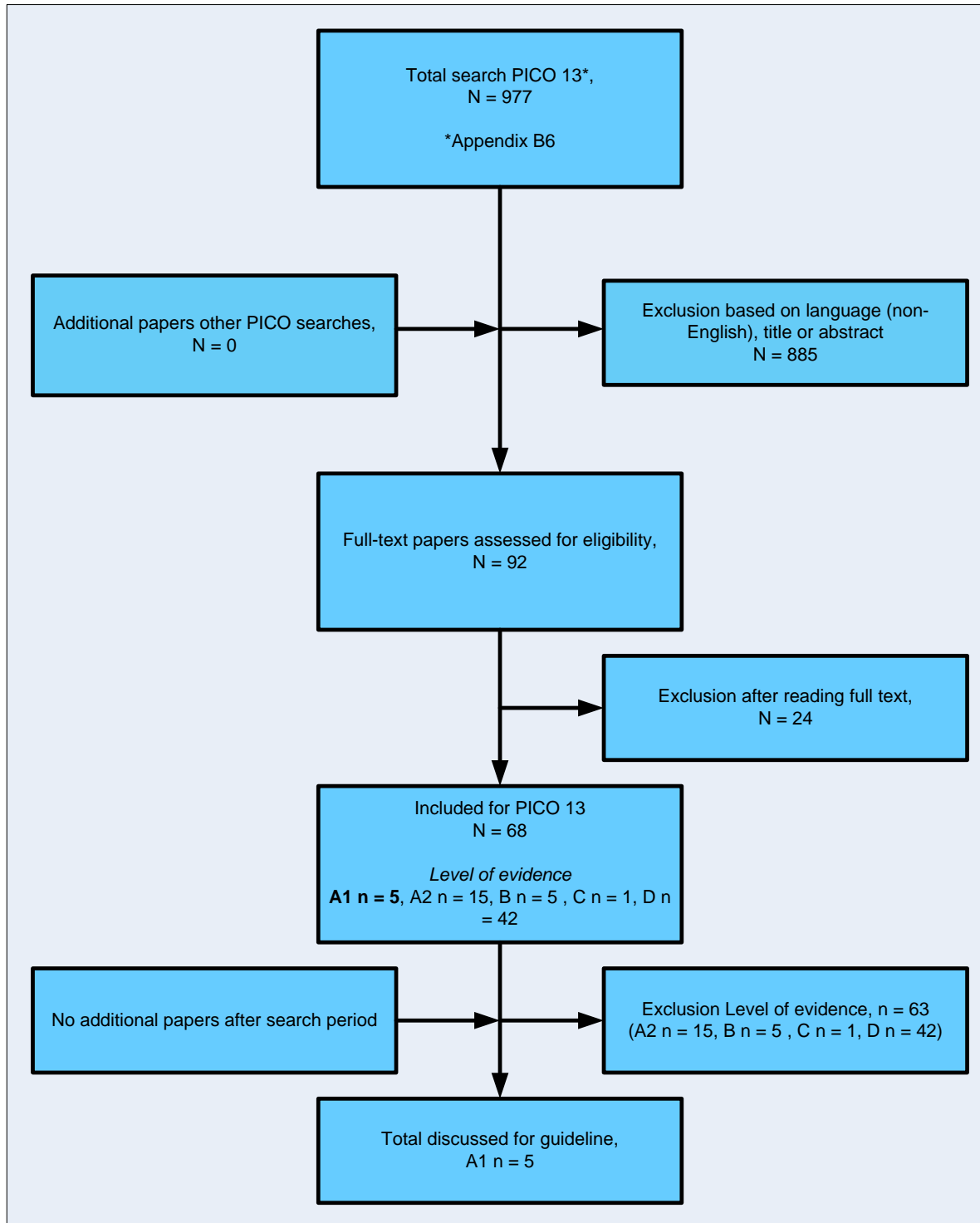
### 9.12 Appendix B4.4. Flowdiagram uitgangsvragen 12b en 14



### 9.13 Appendix B5.2 Flowdiagram uitgangsvraag 13



### 9.14 Appendix B6.2. Flowdiagram uitgangsvraag 15



## 10 APPENDIX C. INDELING VAN ONDERZOEKSRESULTATEN NAAR MATE VAN BEWIJSKRACHT

	<b>Interventie</b>	<b>Diagnostisch accuratesse onderzoek</b>	<b>Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*</b>
<b>A1</b>	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
<b>A2</b>	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
<b>B</b>	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontroleonderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiëntcontroleonderzoek
<b>C</b>	Niet-vergelijkend onderzoek		
<b>D</b>	Mening van deskundigen		

\* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

### 10.1 Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggende bewijs

	<b>Conclusie gebaseerd op</b>
<b>1</b>	Onderzoek van niveau A1 of tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
<b>2</b>	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
<b>3</b>	1 onderzoek van niveau B of C
<b>4</b>	Mening van deskundigen

## 11 APPENDIX D. RICHTLIJNEN KOORTS BIJ KINDEREN

### 11.1 Tabel 25. Richtlijnen waarvan AGREE-domeinscores zijn berekend [18]

Organisatie	Jaar van publicatie	Titel van richtlijn	Land van herkomst	Domein 1	Domein 2	Domein 3	Domein 4	Domein 5	Domein 6
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NICE)	2007	Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years (CG47)	UK	92%	100%	99%	100%	60%	100%
Cincinnati children's hospital medical center: health policy and clinical effectiveness program	2010 (original 1998, last revised publication 2003)	Fever of uncertain source in infants 60 days of age or less	US	64%	64%	53%	53%	42%	83%
American College of Emergency Physicians (ACEP) (Clinical Policies Committee and the Clinical Policies Subcommittee on Paediatric fever)	2003	Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever	US	67%	47%	36%	67%	8%	8%

Omschrijving domeinen en domeinscores volgens AGREE:[18]

**Domein 1: Onderwerp en doel** betreffen het doel van de richtlijn, de specifieke vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is (items 1-3).

**Domein 2: Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn werd ontwikkeld door de relevante belanghebbenden en de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt (items 4-6).

**Domein 3: Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien (items 7-14).

***Domein 4: Helderheid en presentatie*** gaan over het taalgebruik, de structuur en vorm van de richtlijn (items 15-17).

***Domein 5: Toepassing*** houdt verband met de mogelijke belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie, strategieën om de invoering te bevorderen en de financiële consequenties van het toepassen van de richtlijnen (items 18-21).

***Domein 6: Onafhankelijkheid van de opstellers*** houdt verband met het formuleren van aanbevelingen zonder de ongewenste invloed van conflicterende belangen (items 22-23).

**11.2 Tabel 26. Richtlijnen waarvan geen domeinscores zijn berekend**

Organisatie	Jaar van publicatie	Titel van richtlijn	Land van herkomst	Reden voor niet berekenen domeinscores
American college of radiology	2011 (original 1999, last review date 2011)	Fever without source _ child	US	Behandelt slechts klein gedeelte van onderwerp
Joanna Briggs Institute (JBI)	2001	Management of the child with fever	Australia	Alleen betrekking op management; veel methodologische aspecten richtlijn ontbreken
NHG – Dutch college of general practitioners	2008	Kinderen met koorts (M29)	NL	NVK-richtlijn dient aan te sluiten bij deze NHG-richtlijn ongeacht domeinscores
SCHIN – Sowerby centre for health informatics at Newcastle (Prodigy)	2008	Feverish children – risk assessment	UK	Volledig gebaseerd op NICE-richtlijn, met enige aanvullende literatuur, veel methodologische aspecten richtlijn ontbreken
SCHIN – Sowerby centre for health informatics at Newcastle (Prodigy)	2008	Feverish children – management	UK	Volledig gebaseerd op NICE-richtlijn, met enige aanvullende literatuur, veel methodologische aspecten richtlijn ontbreken
Royal College of Nursing	2008	Caring for children with fever RCN good practice guidance for nurses working with infants, children and young people	UK	Verpleegkundige richtlijn; Volledig gebaseerd op NICE-richtlijn



## **11.3 Zoekresultaten bestaande richtlijnen**

### **11.3.1 Inclusiecriteria**

Richtlijnen betreffende:

- kinderen, leeftijd 0 – 16 jaar, inclusief gezonde, niet gehospitaliseerde neonaat
- presenterend probleem ‘koorts’, zowel in eerste als tweede lijn
  
- in de Engelse, Nederlandse, Duitse, Franse, of Spaans taal
- verschenen vanaf 2000 tot heden

### **11.3.2 Exclusiecriteria**

Richtlijnen betreffende:

- gehospitaliseerde kinderen
- kinderen met uitgebreide medische voorgeschiedenis of kinderen met specifiek onderliggende aandoening, m.n. kinderen met immuundeficiëntie, kinderen met specifieke orgaanproblematiek, kinderen met maligniteit waarvoor actuele behandeling
- specifieke populaties/einddiagnoses, zoals otitis media externa, bronchiolitis, convulsie bij koorts, meningitis
- niet-westerse populaties
  
- Richtlijnen verschenen vóór 2000
- Richtlijnen in andere talen dan Engels, Nederlands, Duits, Frans, Spaans

### 11.3.3 Zoekstrategie

#### GIN

- Fever in general (MT)

#### TRIP (RGN)

- (child) (title:fever or febrile) from:2000

#### SIGN (RGN)

- Guidelines by subject → child health → relevante richtlijnen voor infectieuze aandoeningen

#### SUMSEARCH (RGN)

- (febrile OR fever) AND child\*
- guidelines

#### BMJ clinical evidence (RGN)

- section 'Child Health' → richtlijnen voor infectieuze aandoeningen → bijbehorende richtlijnen

**11.4 Tabel 27. Resultaten zoekstrategie: geïnccludeerde richtlijnen**

<b>Organisatie, auteur</b>	<b>jaar</b>	<b>titel</b>	<b>Land van herkomst</b>
American college of radiology	2011 (original 1999, last review date 2011)	Fever without source _ child	US
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NICE)	2007	Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years (CG47)	UK
American College of Emergency Physicians (ACEP) (Clinical Policies Committee and the Clinical Policies Subcommittee o Paediatric fever)	2003	Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever	US
Cincinnati children's hospital medical center: health policy and clinical effectiveness program	2010 (original 1998, last revised publication 2003)	Fever of uncertain source in infants 60 days of age or less	US
Joanna Briggs Institute (JBI)	2001	Management of the child with fever	Australia
NHG – Dutch college of general practitioners	2008	Kinderen met koorts (M29)	NL
SCHIN – Sowerby centre for health informatics at Newcastle (Prodigy)	2008	Feverish children – risk assessment	UK
SCHIN – Sowerby centre for health informatics at Newcastle (Prodigy)	2008	Feverish children – management	UK
Map of medicine (accessible only for UK residents) → exclusie (geen guideline maar flowchart o.b.v NICE)	2011	Fever in young children and infants	UK
Royal College of Nursing	2008	Caring for children with fever RCN good practice guidance for nurses working with infants, children and young people	UK

## 11.5 Tabel 28. Resultaten zoekstrategie: geëxcludeerde richtlijnen

### 11.5.1.1 Exclusie op basis van specifieke populatie of eindiagnose

Organisatie, auteur	jaar	titel	Land van herkomst
American college of radiology		Seizures Child - American college of radiology	US
American Academy of Pediatrics	2008	Febrile seizures: clinical practice guideline for the long term management of the child with simple febrile seizures	US
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NICE)	2007	Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management.	UK
European Association of urology	2009	Daytime lower UT conditions. In: Guidelines on paediatric urology Dilatation of the upper urinary tract (ureteropelvic junction and ureterovesical junction obstruction). In: Guidelines on paediatric urology.	EUR
Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme		Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model	UK
European Association of urology	2009	Urinary tract infections in children. In: Guidelines on urological infections <a href="http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=14805&amp;nbr=7313&amp;ss=6&amp;x1=999">http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=14805&amp;nbr=7313&amp;ss=6&amp;x1=999</a>	EUR
European Association of urology	2009	Urethritis. In: Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections Sepsis in urology (urosepsis). In: Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. Urinary tract infections in children. In: Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. Catheter-associated urinary tract infections. In: Guidelines on the management of urinary and male	EUR

		genital tract infections. Epididymitis and orchitis. In: Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections.	
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NICE)	2009	Diarrhoea and vomiting caused by gastro-enteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years (CG 84)	UK
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	2006	Bronchiolitis in children	UK
American Academy of Pediatrics		Diagnosis and management of bronchiolitis.	US
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) - Nonprofit Organization	2010	Diagnosis and treatment of respiratory illness in children and adults	US
Otolaryngol Head Neck Surg. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation.	2011	Clinical practice guideline: tonsillectomy in children	
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NICE)	2010	Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care	UK
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency	2010	Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A national clinical guideline	UK
American college of radiology	2010	Right lower quadrant pain — suspected appendicitis	US
Infectious Diseases Society of America - Medical Specialty Society	2009	Seasonal influenza in adults and children - diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America	US
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NICE)	2008	Respiratory tract infections - antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care	UK
World Gastroenterology Organisation - Medical Specialty Society.	2008	WGO practice guideline: acute diarrhoea	Div
J Infect. HPA Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travelers	2007	UK malaria treatment guidelines	UK
Infectious Diseases Society of America - Medical Specialty Society	2006	Infectious Diseases Society of America practice guidelines for clinical assessment, treatment and	US

		prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis	
American Academy of Pediatrics	2004	Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Pediatrics.	
Ned Tijdschr Geneesk. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO-werkgroep.	2003	[CBO-guideline 'Bacterial meningitis']	NL
Circulation. American Heart Association.	2001	Diagnostic guidelines for Kawasaki disease.	US
Infectious Diseases Society of America.	2000	Practice guidelines for the treatment of candidiasis.	US
American college of radiology	2008	Acute abdominal pain and fever or suspected abdominal abscess	US
Centers for Disease Control	2006	'Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis - United States. A practical guide for physicians and other health-care and public health professionals.	US
PRODIGY SCHIN (GB) - Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle	2010	Scarlet fever	UK (not acc)
PRODIGY	2008	Febrile seizure	UK (not acc)
PRODIGY	2008	Glandular fever	UK (not acc)
PRODIGY	2008/7	Herpes Simplex	UK (not acc)
PRODIGY	2008	Allergic rhinitis	UK (not acc)
The green book	2006	Yellow fever	
Health Protection Agency	2003	'Guidelines on the Management of Communicable Diseases: Herpes Simplex'	UK
Health Protection Agency	2003	'Guidelines on the Management of Communicable Diseases: Infectious Mononucleosis'	UK
Clinical Practice Guidelines Portal	2010	Typhoid and paratyphoid fever	Australia

Clinical Practice Guidelines Portal	2010	Yellow fever prevention in travellers	Australia
Clinical Practice Guidelines and Protocols in British Columbia	2010	Febrile Seizures	Canada
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	2008	Management of invasive meningococcal disease in children and young people	UK
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	2003	Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care	UK
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NICE)	2008	Surgical management of otitis media with effusion in children	UK

### 11.5.1.2 Exclusie op basis van kinderen met uitgebreid/specifiek onderliggend leisen

Organisatie, auteur	jaar	titel	Land van herkomst
An Pediatr (Barc). Sociedad de Reumatología Pediátrica.	2011	Consensus Document on the differential diagnosis and therapeutic approach to recurrent fever by the Paediatric Infectology Society and the Paediatric Rheumatology Society	Spanje
J Med Assoc Thai	2005	Evaluation of guideline for treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer at Siriraj Hospital	Thailand
Centers for Disease Control and Prevention - Federal Government Agency [U.S.]; Infectious Diseases Society of America - Medical Specialty Society; National Institutes of Health (U.S.) - Federal Government Agency [U.S.].	2009	Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America	US
National Heart Foundation of Australia	2006	Diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Australia: an evidence-based review	Australia
ACCC (NL) - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres	2008	Koorts. National consensus-based guideline [Fever]	NL

### 11.5.1.3 Exclusie op basis van niet-westerse populatie

Organisatie, auteur	jaar	titel	Land van herkomst
---------------------	------	-------	-------------------

Indian Pediatr. IAP Task Force.	2006	IAP Task Force Report: management of enteric fever in children.	India
HTA-DoH (MY) - HTA Unit, Ministry of Health,	2004	Management of Dengue Fever in Children (CPG)	Malaysia
CePiC (CH) - Clinical Epidemiology Centre, University Hospital Lausanne	2005	Elaboration de recommandations pour la pratique clinique en présence de fièvre au retour de voyages en pays tropical ou similaire [Practice Guidelines for Evaluation of Fever in returning Travelers or Migrants]	Sw

#### 11.5.1.4 Exclusie overig

Organisatie, auteur	jaar	titel	Land van herkomst
American academy of neurology	2006	Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence base review)	US
American college of radiology	2009 (original 1999, revised 2009)	Hematuria - child	US
Indian academy of pediatrics	2008	Consensus recommendations on immunization	India
European society of infectious diseases (ESPID)	2008	Evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe	EUR
Centers for disease control and prevention	2009	Prevention of rotavirus GE among infants and children. Recommendation of the advisory committee on immunization practices	US
American Academy of Pediatrics	2006	Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine	US
American college of radiology	2011 (original 1995, last review 2011)	Vomiting in infants up to 3 months of age	US
American College of Chest Physicians	2006	Chronic cough due to nonbronchiectatic suppurative airway disease (bronchiolitis): ACCP evidence-based clinical practice guidelines.	US
Centers for Disease Control and Prevention - Federal Government Agency [U.S.]	2009	General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)	US
Centers for Disease Control and Prevention - Federal Government	2010	Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory	US



Agency [U.S.].		Committee on Immunization Practices	
Centers for Disease Control and Prevention - Federal Government Agency [U.S.]	2010	Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)	US
National Institute of Allergy and Infectious Diseases - Federal Government Agency	2010	Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States	US
MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).	2010	Update: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding use of CSL seasonal influenza vaccine (Afluria) in the United States during 2010-11 MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).	US
Prevention and control of healthcare-associated infections in Massachusetts Betsy Lehman Center for Patient Safety and Medical Error Reduction - State/Local Government Agency [U.S.]; Massachusetts Department of Public Health - State/Local Government Agency [U.S.].	2008	Prevention of bloodstream infections.	US
Arch Dis Child Educ Pract Ed.	2008	Feverish illness in children under 5 years. Arch Dis Child Educ (summary of NICE)	UK
Pediatr Crit Care Med. World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.	2003	Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. [Chapter 14. The role of temperature control following severe pediatric traumatic brain injury]	Div
MMWR Recomm Rep. Centers for Disease Control and Prevention	2003	Smallpox vaccination and adverse reactions. Guidance for clinicians.	US
American Academy of Neurology	2000	Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society	US
Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Workshop Group	2010	'Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2010 revision.	US
American Academy of Pediatrics		Guidelines for monitoring and management of	US

		pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update.	
IDSA (US) - Infectious Diseases Society of America	2009	Practice Guideline for Evaluation of Fever and Infection in Long-Term Care Facilities	US
AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and Quality	2010	Managing complications. In: Clinical guidelines for stroke management 2010. National Stroke Foundation (Australia).	Australia
ISS (IT) - Italian National Institute of Health (Former member: entries in the Guideline Library are not being updated)	2008	Management of influenza-like syndrome. National guideline	Italy
JBI (AU) - Joanna Briggs Institute	2010	Responses of caregivers to children under the age of five with fever and living where malaria is endemic (Best Practice 14(6))	Australia

## 12 REFERENTIES

1. Hay, A.D., J. Heron, and A. Ness, The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): A prospective cohort study. *Family Practice*, 2005. 22(4): p. 367-374.
2. Bouwhuis, C.B., et al., [Few ethnic differences in acute pediatric problems: 10 years of acute care in the Sophia Children's Hospital in Rotterdam]]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2001. 145(38): p. 1847-51.
3. Roukema, J., et al., Randomized Trial of a Clinical Decision Support System: Impact on the Management of Children with Fever without Apparent Source. *J Am Med Informatics Assoc*, 2008. 15(1): p. 107-13.
4. Gill, P.J., et al., Increase in emergency admissions to hospital for children aged under 15 in England, 1999-2010: national database analysis. *Arch Dis Child*, 2013.
5. Elberse, K.E., et al., Changes in the composition of the pneumococcal population and in IPD incidence in The Netherlands after the implementation of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*, 2012.
6. Conyn-van Spaendonck, M.A., et al., [Significant decline of the number of invasive *Haemophilus influenzae* infections in the first 4 years after introduction of vaccination against *H. influenzae* type B in children]   
Sterke daling van het aantal invasieve infecties door *Haemophilus influenzae* in de eerste 4 jaar na de introductie van de vaccinatie van kinderen tegen *H. influenzae* type b. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2000. 144(22): p. 1069-73.
7. Baraff, L.J., Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med*, 2000. 36(6): p. 602-14.
8. Evidence based clinical guideline: outpatient evaluation and management of fever of uncertain source in children 2 to 36 months of age; Cincinnati children's hospital medical center. 2003.
9. Baraff, L.J., et al., Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research [published erratum appears in *Ann Emerg Med* 1993 Sep;22(9):1490] [see comments]. *Ann Emerg Med*, 1993. 22: p. 1198-1210.
10. Nijman, R.G., et al., Parental fever attitude and management: influence of parental ethnicity and child's age. *Pediatr Emerg Care*, 2010. 26(5): p. 339-42.
11. Kai, J., What worries parents when their preschool children are acutely ill, and why: a qualitative study. *Bmj*, 1996. 313(7063): p. 983-6.
12. van Ierland, Y., et al., Self-Referral and Serious Illness in Children With Fever. *Pediatrics*, 2012.
13. Najaf-Zadeh, A., et al., Epidemiology of malpractice lawsuits in paediatrics. *Acta Paediatr*, 2008. 97(11): p. 1486-91.
14. (2007) Feverish illness in children: a quick reference guide, London, <http://guidance.nice.org.uk/CG47/quickrefguide/pdf/english>. NICE Clinical Guidelines CG47.
15. Berger, M.Y., et al., NHG-Standaard Kinderen met koorts. *Huisarts Wet*, 2008. 51(6): p. 287-96.
16. Oostenbrink, R., M. Thompson, and E.W. Steyerberg, Barriers to translating diagnostic research in febrile children to clinical practice: a systematic review. *Arch Dis Child*, 2011.
17. Graneto, J.W. and D.F. Soglin, Maternal screening of childhood fever by palpation. *Pediatr Emerg Care*, 1996. 12(3): p. 183-4.

18. AGREE Next steps consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.
19. NHS., NICE clinical guideline 47: feverish illness in children. Assesment and initial management in children younger than 5 years. 2007: London. N1247.
20. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2013. 346: p. f3764.
21. Craig, J.V., et al., Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ*, 2000. 320(7243): p. 1174-8.
22. Morley, E.J., et al., Rates of positive blood, urine, and cerebrospinal fluid cultures in children younger than 60 days during the vaccination era. *Pediatr Emerg Care*, 2012. 28(2): p. 125-30.
23. Schuh, S., et al., Comparison of the temporal artery and rectal thermometry in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*, 2004. 20(11): p. 736-41.
24. Van den Bruel, A., et al., Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet*, 2010. 375(9717): p. 834-45.
25. Thompson, M.J., et al., Deriving temperature and age appropriate heart rate centiles for children with acute infections. *Arch Dis Child*, 2008.
26. Nijman, R.G., et al., Derivation and validation of age and temperature specific reference values and centile charts to predict lower respiratory tract infection in children with fever: prospective observational study. *BMJ*, 2012. 345: p. e4224.
27. Elshout, G., et al., Duration of fever and serious bacterial infections in children: a systematic review Review. *BMC Fam Pract*, 2011. 12: p. 33.
28. Curtis, S., et al., Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data Review. *Pediatrics*, 2010. 126(5): p. 952-60.
29. Brent, A.J., et al., Evaluation of temperature-pulse centile charts in identifying serious bacterial illness: Observational cohort study. *Arch Dis Child*, 2011. 96(4): p. 368-373.
30. Fleming, S., et al., Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*, 2011. 377(9770): p. 1011-8.
31. Thompson, M., et al., Deriving temperature and age appropriate heart rate centiles for children with acute infections. *Arch Dis Child*, 2009. 94(5): p. 361-5.
32. Rudinsky, S.L., et al., Serious bacterial infections in febrile infants in the post-pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med*, 2009. 16(7): p. 585-590.
33. Garcia, S., et al., Is 15 days an appropriate cut-off age for considering serious bacterial infection in the management of febrile infants? *Pediatr Infect Dis J*, 2012. 31(5): p. 455-458.
34. Hui C., N.G., Tsertsvadze A., Yazdi F., Tricco A., Tsouros S., Skidmore B., Daniel R., Diagnosis and management of febrile infants (0-3 months). Evidence repot/Technology assessment, 2012. Contract No. HHS 290-2007-10059-I.
35. Huppler, A.R., J.C. Eickhoff, and E.R. Wald, Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: Review of the literature. *Pediatrics*, 2010. 125(2): p. 228-33.
36. Nijman, R.G., et al., Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: diagnostic study. *BMJ*, 2013. *BMJ* 2013;346:f1706 doi: 10.1136/bmj.f1706.
37. Nigrovic, L.E., R. Malley, and N. Kuppermann, Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies. *Arch Dis Child*, 2012. 97(9): p. 799-805.

38. Craig, J.C., et al., The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ*, 2010. 340: p. c1594.
39. Brent, A.J., et al., Risk score to stratify children with suspected serious bacterial infection: observational cohort study. *Arch Dis Child*, 2011. 96(4): p. 361-7.
40. Thompson, M., et al., How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care? *Arch Dis Child*, 2009. 94(11): p. 888-893.
41. Van Den Bruel, A., et al., Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: Systematic review. *BMJ*, 2011. 342(7810).
42. Offringa, M., et al., Seizures and fever: can we rule out meningitis on clinical grounds alone? *Clin Pediatr (Phila)*, 1992. 31(9): p. 514-22.
43. Nijman, R.G., et al., Can urgency classification of the Manchester triage system predict serious bacterial infections in febrile children? *Arch Dis Child*, 2011. 96(8): p. 715-722.
44. Thompson, M., et al., Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess*, 2012. 16(15): p. 1-100.
45. Yo, C.H., et al., 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. *Ann Emerg Med*, 2012.
46. Sanders, S., et al., Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever Review. *J Pediatr*, 2008. 153(4): p. 570-4.
47. Bressan, S., et al., Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: Laboratory markers accuracy and duration of fever. *Pediatr Infect Dis J*, 2010. 29(3): p. 227-232.
48. Luaces-Cubells, C., et al., Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*, 2012. 31(6): p. 645-7.
49. Manzano, S., et al., Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*, 2011. 96(5): p. 440-446.
50. Pratt, A. and M.W. Attia, Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatr Int*, 2007. 49(1): p. 31-35.
51. Woelker, J.U., et al., Serum procalcitonin concentration in the evaluation of febrile infants 2 to 60 days of age. *Pediatr Emerg Care*, 2012. 28(5): p. 410-415.
52. Mills, G.D., et al., Elevated procalcitonin as a diagnostic marker in meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006. 25(8): p. 501-9.
53. Dauber, A., et al., Procalcitonin levels in febrile infants after recent immunization. *Pediatrics*, 2008. 122(5): p. e1119-e1122.
54. Maniaci, V., et al., Procalcitonin in young febrile infants for the detection of Serious bacterial infections. *Pediatrics*, 2008. 122(4): p. 701-710.
55. Gomez, B., et al., Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics*, 2012. 130(5): p. 815-22.
56. Galetto-Lacour, A., et al., Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*, 2010. 95(12): p. 968-973.
57. Lacour, A.G., S.A. Zamora, and A. Gervaix, A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*, 2008. 27(7): p. 654-656.

58. Cornbleet, P.J., Clinical utility of the band count. *Clin Lab Med*, 2002. 22(1): p. 101-36.
  59. Chiesa, C., et al., Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive Care Med*, 2000. 26 Suppl 2: p. S175-7.
  60. Bressan, S., et al., Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: A retrospective study and literature review. *Acta Paediatr Int J Paediatr*, 2012. 101(3): p. 271-7.
  61. Greenhow, T.L., Y.Y. Hung, and A.M. Herz, Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics*, 2012. 129(3): p. e590-e6.
  62. Krief, W.I., et al., Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants. *Pediatrics*, 2009. 124(1): p. 30-9.
  63. Velasco-Zuniga, R., et al., Predictive factors of low risk for bacteremia in infants with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2012. 31(6): p. 642-5.
  64. Ralston, S., V. Hill, and A. Waters, Occult serious bacterial infection in infants younger than 60 to 90 days with bronchiolitis: A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2011. 165(10): p. 951-6.
  65. Hsiao, A.L., L. Chen, and M.D. Baker, Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57- to 180-day-old infants. *Pediatrics*, 2006. 117(5): p. 1695-701.
  66. Hom, J. and K. Medwid, The low rate of bacterial meningitis in children, ages 6 to 18 months, with simple febrile seizures. *Acad Emerg Med*, 2011. 18(11): p. 1114-20.
  67. Kimia, A., et al., Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics*, 2010. 126(1): p. 62-9.
  68. Tebruegge, M., et al., The age-related risk of co-existing meningitis in children with urinary tract infection. *PLoS ONE*, 2011. 6(11): p. e26576.
  69. Paquette, K., et al., Is a lumbar puncture necessary when evaluating febrile infants (30 to 90 days of age) with an abnormal urinalysis? *Pediatr Emerg Care*, 2011. 27(11): p. 1057-61.
  70. Shah, S.S., et al., Sterile Cerebrospinal Fluid Pleocytosis in Young Infants with Urinary Tract Infections. *J Pediatr*, 2008. 153(2): p. 290-2.
  71. Mintegi, S., et al., Well appearing young infants with fever without known source in the Emergency Department: Are lumbar punctures always necessary? *Eur J Emerg Med*, 2010. 17(3): p. 167-9.
  72. Meehan, W.P. and R.G. Bachur, Predictors of cerebrospinal fluid pleocytosis in febrile infants aged 0 to 90 days. *Pediatr Emerg Care*, 2008. 24(5): p. 287-93.
  73. Seltz, L.B., E. Cohen, and M. Weinstein, Risk of bacterial or herpes simplex virus meningitis/encephalitis in children with complex febrile seizures. *Pediatr Emerg Care*, 2009. 25(8): p. 494-7.
  74. Shah, S., et al., Detection of occult pneumonia in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*, 2010. 26(9): p. 615-21.
  75. Murphy, C.G., et al., Clinical Predictors of Occult Pneumonia in the Febrile Child. *Acad Emerg Med*, 2007. 14(3): p. 243-9.
  76. Rutman, M.S., R. Bachur, and M.B. Harper, Radiographic pneumonia in young, highly febrile children with leukocytosis before and after universal conjugate pneumococcal vaccination. *Pediatr Emerg Care*, 2009. 25(1): p. 1-7.
  77. Mintegi, S., et al., Occult pneumonia in infants with high fever without source: A prospective multicenter study. *Pediatr Emerg Care*, 2010. 26(7): p. 470-4.
  78. Bourayou, R., et al., [What is the value of the chest radiography in making the diagnosis of children pneumonia in 2011?]
- Quel est l'interet de la radiographie du thorax dans le diagnostic d'une pneumonie de l'enfant en 2011 ? *Arch Pediatr*, 2011. 18(11): p. 1251-4.

79. Bramson, R.T., N.T. Griscom, and R.H. Cleveland, Interpretation of chest radiographs in infants with cough and fever. *Radiology*, 2005. 236(1): p. 22-9.
80. Wilkins, T.R. and R.L. Wilkins, Clinical and radiographic evidence of pneumonia. *Radiol Technol*, 2005. 77(2): p. 106-10.
81. Doan, Q., et al., Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 5: p. CD006452.
82. Iyer, S.B., et al., Effect of Point-of-care Influenza Testing on Management of Febrile Children. *Acad Emerg Med*, 2006. 13(12): p. 1259-68.
83. Benito-Fernandez, J., et al., Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2006. 25(12): p. 1153-7.
84. Mintegi, S., et al., Rapid influenza test in young febrile infants for the identification of low-risk patients. *Pediatr Infect Dis J*, 2009. 28(11): p. 1026-8.
85. Dewan, M., et al., Cerebrospinal fluid enterovirus testing in infants 56 days or younger. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2010. 164(9): p. 824-30.
86. Gomez, B., et al., Clinical and analytical characteristics and short-term evolution of enteroviral meningitis in young infants presenting with fever without source. *Pediatr Emerg Care*, 2012. 28(6): p. 518-23.
87. Vanagt, W.Y., et al., Paediatric sepsis-like illness and human parechovirus. *Arch Dis Child*, 2012. 97(5): p. 482-3.
88. Verboon-Maciolek, M.A., et al., Severe neonatal parechovirus infection and similarity with enterovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2008. 27(3): p. 241-5.
89. King, R.L., et al., Routine cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction testing reduces hospitalization and antibiotic use for infants 90 days of age or younger. *Pediatrics*, 2007. 120(3): p. 489-96.
90. Lin, T.-Y., et al., Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. 22(10): p. 889-94.
91. Rittichier, K.R., et al., Diagnosis and outcomes of enterovirus infections in young infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005. 24(6): p. 546-550.
92. Sharp, J., et al., Characteristics of Young Infants in Whom Human Parechovirus, Enterovirus or Neither Were Detected in Cerebrospinal Fluid during Sepsis Evaluations. *Pediatr Infect Dis J*, 2012.
93. Caviness, A.C., et al., The Prevalence of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection Compared with Serious Bacterial Illness in Hospitalized Neonates. *J Pediatr*, 2008. 153(2): p. 164-9.
94. Caviness, A.C., G.J. Demmler, and B.J. Selwyn, Clinical and laboratory features of neonatal herpes simplex virus infection: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*, 2008. 27(5): p. 425-30.
95. Kneen, R., et al., The management of infants and children treated with aciclovir for suspected viral encephalitis. *Arch Dis Child*, 2010. 95(2): p. 100-6.
96. Long, S.S., et al., Herpes simplex virus infection in young infants during 2 decades of empiric acyclovir therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2011. 30(7): p. 556-61.
97. Cohen, D.M., et al., Factors influencing the decision to test young infants for herpes simplex virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. 26(12): p. 1156-8.
98. Davis, K.L., et al., Why are young infants tested for herpes simplex virus? *Pediatr Emerg Care*, 2008. 24(10): p. 673-8.
99. McGuire, J.L., et al., Herpes Simplex Testing in Neonates in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*, 2012.
100. Byington, C.L., et al., Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *Pediatrics*, 2004. 113(6): p. 1662-6.

101. Rittichier, K.R., et al., Diagnosis and outcomes of enterovirus infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(6): p. 546-50.
102. Stellrecht, K.A., et al., The impact of an enteroviral RT-PCR assay on the diagnosis of aseptic meningitis and patient management. *J Clin Virol*, 2002. 25 Suppl 1: p. S19-26.
103. Schwartz, S., et al., A week-by-week analysis of the low-risk criteria for serious bacterial infection in febrile neonates. *Arch Dis Child*, 2009. 94(4): p. 287-92.
104. Thompson, C., et al., Encephalitis in children. *Arch Dis Child*, 2012. 97(2): p. 150-61.
105. Purssell, E., Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child*, 2011. 96(12): p. 1175-9.
106. Chiappini, E., et al., Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines. *Clin Ther*, 2009. 31(8): p. 1826-43.
107. Sullivan, J.E. and H.C. Farrar, Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*, 2011. 127(3): p. 580-7.
108. Grol, R., et al., Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ*, 1998. 317(7162): p. 858-61.
109. Nabulsi, M., Is combining or alternating antipyretic therapy more beneficial than monotherapy for febrile children? *BMJ (Online)*, 2010. 340(7737): p. 92-3.
110. Southey, E.R., K. Soares-Weiser, and J. Kleijnen, Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*, 2009. 25(9): p. 2207-22.
111. Pierce, C.A. and B. Voss, Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: A meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*, 2010. 44(3): p. 489-506.
112. Goldstein, L.H., et al., Effectiveness of oral vs rectal acetaminophen: A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2008. 162(11): p. 1042-6.
113. Almond, S., D. Mant, and M. Thompson, Diagnostic safety-netting. *Br J Gen Pract*, 2009. 59(568): p. 872-4; discussion 874.
114. Neighbour, R., *The inner consultation*. 2004, Oxford: Radcliffe Publishing.
115. Goldman, R.D., M. Ong, and A. Macpherson, Unscheduled return visits to the pediatric emergency department-one-year experience. *Pediatr Emerg Care*, 2006. 22(8): p. 545-9.
116. Wahl, H., et al., Health information needs of families attending the paediatric emergency department. *Arch Dis Child*, 2011. 96(4): p. 335-9.
117. Doan, Q., et al., Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD006452.
118. American College of Emergency Physicians Clinical Policies, C. and F. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee on Pediatric, Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med*, 2003. 42(4): p. 530-45.
119. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Fever without source - Child. . 1999 (last update: 2011).