Conceptrichtlijn Herkenning, diagnostiek en behandeling van sepsis bij kinderen

INITIATIEF
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

IN SAMENWERKING MET
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
Stichting Kind en Ziekenhuis
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van de Federatie Medische Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

CONCEPTRICHTLIJN HERKENNING, DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN SEPSIS BIJ KINDEREN

© 2020

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Postbus 20059, 3502 LB Utrecht
Tel. 088 282 33 06
nvk@nvk.nl
www.nvk.nl

Alle rechten voorbehouden.
De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave 3
Samenstelling van de werkgroep 4
Samenvatting 5
Algemene inleiding 7
Verantwoording 9
Module 1 Herkenning 15
Module 2 Diagnostiek 35
2.1 Submodule Lumbaalpunctie bij kinderen met een verdenking op een sepsis 35
2.2 Submodule Biomarkers voor vroege herkenning van sepsis 41
Module 3 Behandeling 66
3.1 Submodule Hemodynamische ondersteuning 66
3.2 Submodule Vasoactieve medicatie 82
3.3 Submodule Empirisch antibioticabeleid 92
Module 4 Organisatie van zorg 95
4.1 Submodule Overdracht van een kind met sepsis 95
4.2 Submodule Nazorg na doorgemaakte sepsis 98
Bijlage 1 Overzicht input schriftelijke knelpunteninventarisatie 110
Bijlage 2 Implementatieplan 115
Bijlage 3 Kennislacunes 122

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. C.L. (Clementien) Vermont, kinderarts-infectioloog/immunoloog, werkzaam in het Erasmus MC - Sophia te Rotterdam, NVK (voorzitter)
- Dr. P.L.A. (Pieter) Fraaij, kinderarts-infectioloog/immunoloog, werkzaam in het Erasmus MC - Sophia te Rotterdam, NVK
- Dr. J. (Joris) Lemson, anesthesioloog en kinderintensivist, werkzaam in het RadboudUMc te Nijmegen, NVK en NVA
- Drs. A.V.N. (Anne) Schmetz, kinderarts/ fellow IC kinderen, werkzaam in het Erasmus MC te Rotterdam, NVK
- Dr. J.T. (Tjomme) van der Bruggen, arts-microbioloog, werkzaam in het UMCU te Utrecht, NVMM
- Prof. dr. Y.B. (Yolanda) de Rijke, klinisch chemicus, werkzaam in het Erasmus MC te Rotterdam, NVKC
- J. (Janine) Pingen MSc, junior project- en beleidsmedewerker, Stichting Kind en Ziekenhuis
- I. (Idelette) Nutma, patiëntvertegenwoordiger Sepsis-en-daarna, Stichting Kind en Ziekenhuis
- Drs. B.M. (Barbara) Geven, IC-kinderverpleegkundige, werkzaam in het Amsterdam UMC te Amsterdam, V&VN

<u>Samenstelling klankbordgroep</u>

- Dr. A.W.J.M. (Andor) Glaudemans, nucleair geneeskundige, werkzaam in het UMCG te Groningen, NVNG
- Dr. M.S. (Mathieu) Bolhuis, ziekenhuisapotheker, werkzaam in het UMCG te Groningen, NVZA

<u>Met ondersteuning van</u>

- Dr. J. (Janneke) Hoogervorst-Schilp, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- A.L.J. (Andrea) Kortlever - van der Spek, MSc, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Samenvatting

Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de richtlijn Herkenning, diagnostiek en behandeling van sepsis bij kinderen. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf.

Module 1 Herkenning

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

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

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

Module 2 Diagnostiek

Submodule 2.1

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

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

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

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

> Verricht geen LP bij de aanwezigheid van een contra-indicatie; te weten:
> - Aanwezigheid van shock.
> - Uitgebreide purpura.
> - Stollingsafwijkingen, trombocytengetal < $10x10^9$/l indien lumbaalpunctie onder anesthesie of < $50x10^9$ indien lumbaalpunctie zonder anesthesie.
> - Aanwezigheid van lokale infectie op de beoogde punctieplaats.
> - Respiratoire insufficiëntie.

Submodule 2.2

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

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

Module 3 Behandeling

Submodule 3.1

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

Dien bij kinderen met een septische shock vochtbolussen van 10 ml/kg toe op geleide van klinische tekenen van de bloedsomloop. Op basis van de huidige APLS richtlijn adviseren wij Ringerlactaat te gebruiken.

Submodule 3.2

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

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

Submodule 3.3

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

Voor de keuze van empirische antibiotische behandeling van sepsis bij kinderen wordt verwezen naar het digitale antibioticumboekje (tabblad kinderen) van de SWAB (https://children.swabid.nl).

Voor doseringen wordt verwezen naar het Kinderformularium (https://www.kinderformularium.nl/).

Module 4 Organisatie van zorg

Submodule 4.1

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

Implementeer een overdracht hulpmiddel, welke multidisciplinair is. Zorg voor een adequate implementatie van het hulpmiddel. Zorg dat de overdracht gestructureerd volgens een vaste volgorde (bijvoorbeeld met een checklist) plaatsvindt, zowel mondeling als schriftelijk.

Submodule 4.2

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

- Vraag bij een controle afspraak na een ziekenhuisopname, waarbij het kind is behandeld voor sepsis, specifiek na of er problemen zijn op fysiek, cognitief, emotioneel en sociaal vlak.
- Communiceer duidelijk over 'sepsis' en geef het kind en ouders mondelinge en schriftelijke informatie.
- Pas de methodiek van het Medische Kindzorg Systeem toe bij het inrichten van de nazorg (https://integralekindzorgmetmks.nl/). Maak bij ontslag een hulpbehoeftescan waarbij ook afspraken worden gemaakt over de follow-up.

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

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

Doel van de richtlijn

Het doel van dit project was het ontwikkelen van een landelijke richtlijn "Herkenning, diagnostiek en behandeling van sepsis bij kinderen" voor de algemene Kindergeneeskunde gebaseerd op evidence waar mogelijk en consensus waar het moet, waarin de criteria voor diagnostiek en behandeling van sepsis bij kinderen worden vastgelegd. Met deze richtlijn kan de kwaliteit van de sepsiszorg worden verbeterd en gewaarborgd, met als doel minder sepsis gerelateerde morbiditeit en mortaliteit.

Afbakening van de richtlijn

De richtlijn richt zich op vroege herkenning, diagnostiek en, overwegingen voor empirische therapie van sepsis bij kinderen (1 maand tot 18 jaar). Het is belangrijk te benadrukken dat de richtlijn gebaseerd is op een beperkt aantal, door de commissie relevant geachte, uitgangsvragen rondom dit thema. Deze richtlijn geeft antwoorden op die vragen maar behandelt niet alle diagnostische en therapeutische stappen die bij een kind met sepsis doorlopen moeten worden. Voor meer handreikingen omtrent de diagnostiek, behandeling en follow-up van sepsis bij kinderen zijn onder andere. de hierboven genoemde NICE guideline en internationale richtlijn van de 'suviving sepsis campaign' goede naslagwerken. Deze richtlijn heeft geen betrekking op de behandeling van sepsis bij neonaten en de behandeling op de intensive care. Wat betreft de behandeling van sepsis bij kinderen met een oncologische dan wel immunologische afwijking beperkt deze richtlijn zich tot de eerste handelingen die nodig zijn als een kind zich meldt in het ziekenhuis. Kinderen die sepsis ontwikkelen tijdens opname in het ziekenhuis worden nadrukkelijk wel meegenomen in deze richtlijn.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

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

Definities en begrippen

- Sepsis: Een levensbedreigende orgaandisfunctie als gevolg van een ontregelde immuunrespons op een infectie.
- Septische shock: ernstige sepsis leidend tot cardiovasculair falen zoals hypotensie, slechte orgaanperfusie, inotropie behoefte).

Literatuur

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

Verantwoording

Autorisatie en geldigheid
Autorisatiedatum: volgt.
Geautoriseerd door: volgt.
Regiehouder(s): Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Leeswijzer
Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijnendatabase (www.richtlijnendatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

Algemene gegevens
De ontwikkeling van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).
Patiëntenparticipatie bij deze richtlijn werd medegefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten (SKPC) binnen het programma KIDZ.

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

In samenwerking met:
Dr. W. (Wieke) Altorf - van der Kuil, Centrum Infectieziektenbestrijding, Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven, Nederland

Samenstelling werkgroep
Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2019 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen met sepsis.

Belangenverklaringen
De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Rijke de	Laboratoriumspecialist Klinische Chemie	Extern auditor Raad van Accreditatie (ISO	Geen sprake van relevant extern	Geen actie

		norm 15189); betaald.	gefinancierd onderzoek: Sprake van unrestricted grants van Roche Diagnostics Nederland over biomarker innovatie en operational research	
Glaudemans	Nucleair geneeskundige, Medical Imaging Center, Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming, Universitair Medisch Centrum Groningen Plaatsvervangend afdelingshoofd bij afdeling hierboven Chair Infection & Inflammation Committee European Association of Nucleair Medicine	Chair Infection & Inflammation Committee European Association of Nuclear Medicine, onbetaald	Geen	Geen actie
Nutma-Bade	Ex-patiënt, voormalig verpleegkundige, auteur van Septische shock en Sepsis en daarna. Ervarings-professional. Eigenaar van Sepsis en daarna, ervaringsdeskundige begeleiding en voorlichting. Mede-initiatiefnemer van de website www.opeenicliggen.nl, die inmiddels is overgegaan in de website www.icconnect.nl	Werkzaamheden op het gebied van voorlichting (Lezingen, lessen, workshops), begeleiding (huisbezoek, telefonische consulten) en advisering (bij onderzoek, richtlijnen, et cetera) geschieden betaald.	Mogelijk kan de richtlijn (meer) aandacht genereren voor genoemde website en boek.	Geen actie
Bruggen van der	Arts-microbioloog, UMC Utrecht	Lid werkgroep Consultkaart GBS behorende bij de NvK richtlijn Preventie en behandeling van early-onset neonatale infecties georganiseerd door het Kennisinstituut. Betaald.	Geen	Geen actie
Vermont*	Kinderarts-infectioloog/immunoloog Erasmus MC	Geen	Geen	Geen actie
Lemson	Anesthesioloog en kinderintensivist. Medisch manager kinder IC van het Radboudumc	Medeauteur van surviving sepsis guideline van SCCM (vooral IC)	Geen	Geen actie
Schmetz	Kinderarts, fellow IC Kinderen, Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus MC Rotterdam	Binnen de fellowship: het schrijven van enkele lokale protocollen voor intern gebruik	Geen	Geen actie

Geven	Intensive Care Kinderverpleegkundige, Amsterdam UMC/ Emma Kinderziekenhuis, 0.45 Fte Klinisch Epidemioloog, Amsterdam UMC/ Emma Kinderziekenhuis, 0.45 Fte	Geen	Geen	Geen actie
Schmidt-Cnossen	Stichting kind en ziekenhuis, projectmanager 32 uur p.w. Laat ons ouders zijn, psycholoog 8 uur p.w.	Geen	Geen	Geen actie
Pingen	Junior project- en beleidsmedewerker	Verzorgende IG in de ouderenzorg - betaald	Geen	Geen actie
Fraaij	Kinderarts infectioloog immunoloog en klinische wetenschapper bij de Viroscience	Geen	PREPARE Europe (EU FP97 grant no. 602525)	Geen actie (genoemde studie en presentaties hebben geen raakvlakken met de richtlijn)
Hoogervorst-Schilp	Adviseur bij Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten	Geen	Geen	Geen actie
Kortlever-van der Spek	Junior adviseur bij Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten	Geen	Geen	Geen actie

***Voorzitter werkgroep**

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door Stichting Kind en Ziekenhuis af te vaardigen in de werkgroep.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten in de zorg voor kinderen met sepsis. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door NVK, NVNG, NVMM, Sepsis en Daarna, V&VN, NHG, Zorginstituut Nederland, Stichting Kind en Ziekenhuis, AJN, Lareb, Nederlands Centrum Jeugdgezondheidszorg, SWAG en Nederlandse Meningitis Stichting via een schriftelijke knelpunteninventarisatie. Een overzicht hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste

als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur en de beoordeling van de risk-of-bias van de individuele studies is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie https://www.gradeworkinggroup.org/). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	• er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; • het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	• er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; • het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	• er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; • er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	• er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; • de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de

interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello, 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE-methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE-gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	Sterke aanbeveling	*Zwakke (conditionele) aanbeveling*
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en

infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en patiëntorganisatie voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

Agoritsas, T., Merglen, A., Heen, A. F., Kristiansen, A., Neumann, I., Brito, J. P., ... & Guyatt, G. H. (2017). UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. BMJ open, 7(11).

Alonso-Coello, P., Schünemann, H. J., Moberg, J., Brignardello-Petersen, R., Akl, E. A., Davoli, M., ... & Morelli, A. (2018). GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. Gaceta sanitaria, 32(2), 166-e1.

Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. Cmaj, 182(18), E839-E842.

Hultcrantz, M., Rind, D., Akl, E. A., Treweek, S., Mustafa, R. A., Iorio, A., ... & Katikireddi, S. V. (2017). The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. Journal of clinical epidemiology, 87, 4-13.

Richtlijnen, A., & Kwaliteit, R. (2012). Medisch specialistische richtlijnen 2.0. Utrecht: Orde van Medisch Specialisten. http://richtlijnendatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html.

Neumann, I., Santesso, N., Akl, E. A., Rind, D. M., Vandvik, P. O., Alonso-Coello, P., ... & Guyatt, G. H. (2016). A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. Journal of clinical epidemiology, 72, 45-55.

Schünemann, H., Brożek, J., Guyatt, G., & Oxman, A. (2013). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment. org/handbook. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E., ... & Bossuyt, P. (2008). Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. Bmj, 336(7653), 1106-1110.

Wessels, M., Hielkema, L., & van der Weijden, T. (2016). How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. Journal of the Medical Library Association: JMLA, 104(4), 320.

Module 1 Herkenning

Uitgangsvraag

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

Inleiding

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

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

Zoeken en selecteren

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

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

P: kinderen met verdenking op sepsis;
I: vroeg signaleringsysteem (early warning);
C: geen vroeg signaleringsysteem;
O: mortaliteit, morbiditeit, opnameduur.

<u>Relevante uitkomstmaten</u>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<u>Resultaten</u>

1. Mortaliteit (cruciaal)

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

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

onder patiënten die binnen 48 uur opnieuw werden opgenomen (RR 0,43; 95% BI 0,17 tot 0,99) (Kotsakis, 2011). Zes studies rapporteerden geen significante verandering in PICU mortaliteit na de implementatie van de interventie (voor versus na implementatie van een nieuw PTTT en nieuw RRT/MET: Parshuram, 2018; Bonafide, 2014; Kolovos, 2018 - voor versus na implementatie van een nieuw PTTT: Duns, 2014; Agulnik, 2017; Sefton, 2015).

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

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

Opnameduur (belangrijk)
Trubey (2019) rapporteerde opnameduur niet als uitkomstmaat.

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

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

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

Conclusies

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect is van het gebruik van een vroegsignaleringsysteem, vergeleken met geen vroegsignaleringsysteem, op mortaliteit bij kinderen. *Bronnen: (Trubey, 2019)*

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk wat de effectiviteit is van het gebruik van een vroegsignaleringssysteem, vergeleken met geen vroegsignaleringsysteem, op morbiditeit bij kinderen. *Bronnen: (Trubey, 2019)*

- GRADE	De effectiviteit van een vroegsignaleringsysteem, ten opzichte van geen vroegsignaleringsysteem, op de opnameduur bij kinderen werd niet beschreven in de systematische review van Trubey (2019).

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

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

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

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

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

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

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

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

Kosten (middelenbeslag)
Niet van toepassing.

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

Haalbaarheid en implementatie
Het implementeren van een PTTT vergt scholing van zowel kinderartsen als verpleegkundigen. Ook moet vooraf bespreken wat men met de uitkomsten van de PTTT gaat doen.

Aanbevelingen
Aanbeveling-1
Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie
Het implementeren van een pediatric early warning systeem voor het vroegtijdig herkennen van sepsis bij kinderen opgenomen op de kinderafdeling is niet beschreven in de literatuur. Hier kunnen dus geen aanbevelingen over worden gedaan. Wel is de implementatie van een pediatric early warning systeem op de kinderafdeling bestudeerd en de resultaten hiervan in een systematische review bijeengebracht. Over het reduceren van mortaliteit na implementatie van een pediatric early warning systeem kunnen geen uitspraken gedaan worden. Het kan nuttig zijn een pediatric early warning systeem te implementeren voor de reductie van het aantal telefonische spoedconsulten en het aantal ongeplande PICU opnames van kinderen opgenomen op een oncologische kinderafdeling. Er werd geen verschil in ongeplande PICU (of naar andere specialistische afdelingen) overplaatsingen gevonden na de implementatie van een pediatric early warning system. De bewijskracht voor deze conclusies is zeer laag.

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

Aanbeveling-2

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Alhoewel er geen direct bewijs is dat een PTTT, al dan niet in combinatie met een RRT/MET van voordeel is bij kinderen met sepsis is het aannemelijk dat een eventueel voordeel gelijk is aan andere categorieën kinderen met een (potentiële) bedreiging van vitale functies. Het implementeren van een PTTT is goed mogelijk in ieder ziekenhuis in Nederland. Echter het implementeren van een RRT/MET is alleen haalbaar in de academische centra in verbande met de noodzakelijke logistiek. Inmiddels is er een landelijk PEWS systeem ontwikkeld bestaande uit een scorekaart van vitale functies en een escalatieplan (https://nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Infographic_Dutch_PEWS.pdf).

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

Literatuur

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

Bijlagen bij module 1

Indicatoren

Mogelijke structuurindicator:

Is er in het ziekenhuis een Pediatric Early Warning System (PEWS) aanwezig om klinische achteruitgang van opgenomen kinderen vroegtijdig te signaleren?

Gebruik Pediatric Early Warning System (PEWS)	
Operationalisatie	Gebruik van een PEWS om klinische achteruitgang van opgenomen kinderen vroegtijdig te signaleren
Type indicator	Structuurindicator.
In- en exclusiecriteria	Inclusie: alle patiënten jonger dan 18 jaar die in het ziekenhuis worden opgenomen.
Meetfrequentie	Jaarlijkse meting
Meetniveau	Ziekenhuis
Rapportagefrequentie	Jaarlijks

Evidencetabellen

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Trubey (2019) Individual study characteristics deduced from Trubey (2019), unless stated otherwise	SR of several study designs (RCTs, non-RCTs, before-after studies (controlled and uncontrolled); interrupted time series studies) *Literature search through May 2018* **A**: Tibballs, 2005 **B**: Brilli, 2007 **C**: Hunt, 2008 **D**: Sharek, 2007	Inclusion criteria SR: Papers reporting on the implementation of a broader early warning system in paediatric units (age 0-18 years), where adverse outcome metrics were reported. PICO parameters guided the inclusion criteria: *PICO:*	**A**: Implemented a new PTTT (Melbourne Activation Criteria), implemented new RRT/MET and staff training/education. **B**: Implemented a new PTTT (Paediatric medical emergency team triggering criteria (a)), implemented new RRT/MET and staff training/education.	The comparison / control was not explicitly described in the systematic review of Trubey (2018). Most of the studies analysed the effect of implementation (before – after). **A:** Tibballs, 2005 **B**: Brilli, 2007 **C**: Hunt, 2008 **D**: Sharek, 2007	**A**: 53 months (41 before, 12 after) **B**: 27 months (15 before, 12 after) **C**: 24 months (12 before, 12 after) **D**: 84 months (67 before, 17 after) **E**: 18 months (9 before, 9 after) **F**: 34 months (23 before, 11 after) **G**: 36 months (24 before, 12 after)	1. Mortality *Defined as mortality (ward or hospital)* **A**: Deaths on ward (per 1000 admissions): RR= 0.45 (0.10 to 1.99); P-value = 0.29 **B**: Deaths outside ICU (per 1000 non-ICU patient-days): RR=0.39 (0.08 to 1.80); P-value = 0.13	Facultative: Only the studies which were used to answer question 2 (How effective are early warning systems at reducing mortality and critical events in hospitalised children?) were reported in this evidence table.

	E: Anwar-ul-Haque, 2010 **F**: Zenker, 2007 **G**: Hanson, 2010 **H**: Tibballs, 2009 **I**: Kotsakis, 2011 **J:** Parshuram, 2018 **K:** Bonafide, 2014 **L:** Duns, 2014 **M:** Agulnik, 2017 **N:** Sefton, 2015 **O:** Kolovos, 2018 **P:** Parshuram, 2011 **Q:** Panessar, 2014 **R:** Douglas, 2016 **S:** Kutty, 2018 <u>Study design</u>: RCT (parallel / cross-over), cohort (prospective / retrospective), case-control **A**: Uncontrolled before - after study (prospective) **B**: Uncontrolled before - after study (prospective) **C**: Uncontrolled before - after study (prospective) **D**: Uncontrolled before - after study (prospective) **E**: Uncontrolled before - after study (retrospective)	*Patients:* Children aged 0-18 who are in-patients in a hospital. *Intervention:* Implementation of any 'paediatric early warning system' intervention (with or without a PTTT) – including implementing a new PTTT, RRT/MET implementation, educational initiatives or communications tools aimed at improving identification of deteriorating in-patients. *Comparator:* Not applicable *Outcomes:* Mortality and critical events including: arrests, code calls, transfer to higher level of care (e.g., ICU/HDU), senior review, RRT/MET activation, acuity at PICU admission and critical interventions	**C**: Implemented a new PTTT (Paediatric medical emergency team triggering criteria) and implemented new RRT/MET. **D**: Implemented a new PTTT (Paediatric RRT triggering criteria), implemented new RRT/MET and staff training/education. **E**: Implemented a new PTTT (Paediatric RRT triggering criteria (b)) and implemented new RRT/MET. **F**: Implemented a new PTTT (RRT activation criteria) and implemented new RRT/MET. **G**: Implemented a new PTTT (not described), implemented new RRT/MET and staff training/education. **H**: Implemented a new PTTT (Melbourne Activation Criteria), new RRT/MET and staff training/education.	**E**: Anwar-ul-Haque, 2010 **F**: Zenker, 2007 **G**: Hanson, 2010 **H**: Tibballs, 2009 **I**: Kotsakis, 2011 **J:** Parshuram, 2018 **K:** Bonafide, 2014 **L:** Duns, 2014 **M:** Agulnik, 2017 **N:** Sefton, 2015 **O:** Kolovos, 2018 **P:** Parshuram, 2011 **Q:** Panessar, 2014 **R:** Douglas, 2016 **S:** Kutty, 2018	**H**: 89 months (41 before, 48 after) **I**: 48 months (24 before, 24 after) **J:** 18 months (6 pre, 12 post) **K:** 59 months (32 before, 27 after) **L:** 48 months (24 before, 24 after) **M:** 24 (12 before, 12 after) **N:** 24 months (12 before, 12 after) **O:** 78 months (42 before, 36 after) **P:** 8 months (3 before, 5 after) **Q:** 42 months (18 before, 24 after) **R:** 24 months (12 before, 12 after) **S:** 18o months (60 before, 120 after) <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) Not reported in the systematic review of Trubey (2019).	**C**: / **D**: Hospital-wide deaths (per 100 discharges): RR=0.82 (0.70 to 0.95); P-value = 0.007 **E**: / **F**: PICU mortality after PICU admission from ward (per PICU admission) RR=1.04 (0.74 to 1.45); P-value = 0.57 **G**: Hospital-wide deaths, excluding neonate ICU and ED (per 1000 discharges) RR=0.30 (0.07 to 1.31); P-value = 0.07 **H**: Total hospital deaths (per 1000 admissions): RR=0.65 (0.57 to 0.75); P-value <0.001 Deaths on ward (per 1000 admissions): RR=0.35 (0.13 to 0.92); P-value = 0.03 **I**: All-cause hospital mortality (per 1000 admissions):	

	F: Uncontrolled before - after study (prospective) **G**: Uncontrolled before - after study (retrospective) **H**: Uncontrolled before - after study (prospective) **I**: Uncontrolled before - after study (prospective) **J:** Cluster randomised trial (prospective) **K:** Interrupted time series study (prospective) **L:** Uncontrolled before-after study (prospective) **M:** Uncontrolled before-after study (retrospective) **N:** Controlled before-after study (retrospective) **O:** Uncontrolled before-after study (retrospective) **P:** Uncontrolled before-after study (prospective) **Q:** Uncontrolled before-after	on the ward or PICU. *Study design:* Randomised controlled trials, non-randomised controlled trials, before-after studies (controlled or uncontrolled) or interrupted time series studies. Exclusion criteria SR (PICO): *Patients:* - Adult patients; - Children in emergency departments or neonatal unit. *Intervention:* - Acuity or triage tools; - Tools developed for use in emergency departments; - Interventions whose purpose was not identification or deteriorating in-patients. *Study design:* - Reviews editorials or opinion pieces	**I**: Implemented a new PTTT (Modified Melbourne Activation Criteria) and a new RRT/MET. **J:** Implemented a new PTTT (Bedside PEWS) and implemented new RRT/MET and staff training/education. **K:** Implemented a new PTTT (Bedside PEWS) and implemented new RRT/MET. **L:** Implemented a new PTTT (Between the Flags tool). **M:** Implemented a new PTTT (Children's Hospital Cardiac Early Warning Score) and staff training/education. **N:** Implemented a new PTTT (Modified Bristol PEWT) modified escalation process and staff training/education. **O:** Implemented a new PTTT (RRT activation criteria) and implemented a new RET/MET. **P:** Implemented a new PTTT (Bedside PEWS),			RR=0.97 (0.83 to 1.12); P-value = 0.65 **J**: All-cause hospital moratality (per 1000 discharges): OR=1.01 (0.61 to 1.69); P-value = 0.96 **K**: / **L**: / **M**: / **N**: / **O**: / **P**: / **Q**: / **R**: / **S**: Hospital mortality (per 1000 admissions): OR=0.94 (0.93 to 0.95); P-value=0.98 *Defined as PICU mortality* **A**: / **B**: / **C**: / **D**: / **E**: PICU mortality after PICU admission from ward (per PICU admission RR= 0.31; (0.13 to 0.72); P-value = 0.007	

	study (retrospective) **R:** Uncontrolled before-after study (retrospective) **S:** Interrupted time series (retrospective) <u>Setting and Country</u>: **A**: Hospital-based, Australia **B**: Hospital-based, USA **C**: Hospital-based, USA **D**: Hospital-based, USA **E**: Hospital-based, Pakistan **F**: Hospital-based, USA **G**: Hospital-based, USA **H**: Hospital-based, Australia **I**: Hospital-based, Canada **J:** Hospital-based, Belgium, Ireland, The Netherlands, England, Italy, Canada, New Zealand **K:** Hospital-based, USA **L:** Hospital-based, Australia **M:** Hospital-based, Guatemala **N:** Hospital-based, United Kingdom **O:** Hospital-based, USA **P:** Hospital-based, Canada	*19 studies included* <u>Important patient characteristics at baseline</u>: Not described in the systematic review of Trubey (2019) (**A-S**). Groups comparable at baseline? The following was stated in the review: 'Heterogeneity in study populations, study designs and outcome measures make it difficult tot compare and synthesise findings across the wide range of early warning systems and PTTT being used in practice.'	modified escalation process and staff training/education. **Q:** A modified escalation process (Modified Brighton PEWS (e)). **R:** Implemented a new PTTT (Modified Brighton PEWS (b)), modified escalation process and staff training/education. **S:** Implemented a new RRT/MET.			**F**: / **G**: / **H**: / **I**: PICU mortality after PICU readmission within 48 hours of discharge (per 1000 admissions) RR=0.43; (0.17 to 0.99); P-value < 0.05 PICU mortality after urgent PICU admission from ward (per 1000 admissions) RR=0.90 (0.70 to 1.00); P-value = 0.25 **J**: PICU mortality (per 1000 discharges) OR=0.95 (0.48 to 1.86); P-value = 0.88 **K**: Death prior to discharge (per unplanned PICU transfer) RR=1.03 (0.72 to 1.49); P-value = 0.99 **L**: PICU mortality (per PICU admission) RR=0.64 (0.37 to 1.11); P-value = 0.14	

	Q: Hospital-based, USA **R:** Hospital-based, USA **S:** Hospital-based, USA <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Only reported for the systematic review. The systematic review is funded by the National Institute for Health Research (NIHR) Health Services and Delivery Research (HS&DR) programme (12/178/17) (non-commercial). The systematic review declared no competing interests. Source of funding and conflicts of interest were not reported for the individual studies in the systematic review.					**M**: Death in PICU (per emergency PICU admission) RR=0.78 (0.40 to 1.53); P-value = 0.47 **N**: Death in PICU (per emergency PICU admission) RR=0.78 (0.40 to 1.53) **O**: Deaths in PICU (per unplanned PICU admission) RR=0.77 (0.52 to 1.15); P-value = 0.20 **P**: / **Q**: / **R**: / **S**: / <u>2. Morbidity</u> *Defined as Cardiac arrest* **A**: Cardiac arrests on ward (per 1000 admissions) RR=0.58 (0.20 to 1.70); P-value = 0.33 **B**: Cardiopulmonary arrests (per 1000 non-ICU patient-days) RR=0.50 (0.10 to 2.42); P-value = 0.11	

						C: Ward cardiopulmonary arrests (per 1000 patient-days) RR=0.98 (0.22 to 4.24); P-value = 0.97 **D**: / **E**: / **F**: / **G**: Ward cardiac arrest rate (per 1000 ward admissions) RR=0.35 (0.08 to 1.58); P-value = 0.13 **H**: Preventable cardiac arrests (per 1000 admissions) RR=0.45 (0.20 to 0.97); P-value = 0.04 Unexpected cardiac arrests (per 1000 admissions) RR=0.91 (0.50 to 1.64); P-value = 0.75 **I**: Actual cardiopulmonary arrests (per 1000 ward admissions) RR=0.95 (0.76 to 1.96); P-value = 0.68 Near	

						cardiopulmonary arrests (per 1000 admissions) RR=0.54 (0.52 to 0.57); P-value < 0.001 **J:** Cardiac arrests (per 1000 patient-days) RR=1.02 (0.65 to 1.62); P-value = 0.92 **K:** Cardiac arrests on ward (per 1000 non-ICU patient-days) RR=0.36 (0.07 to 1.78); P-value = 0.21 **L to S:** / *Defined as respiratory arrest* **A**: / **B**: / **C**: Ward respiratory arrests (per 1000 patient-days) RR=0.27 (0.07 to 0.95); P-value = 0.04 **D to S**: / *Defined as cardiac or respiratory arrest* **A**: / **B**: Code calls (per 1000 non-ICU patient-days)	

						RR=0.42 (0.17 to 1.03); P-value = 0.06 **C**: / **D**: Code calls (per 1000 non-ICU patient-days) RR=0.29 (0.10 to 0.65); P-value = 0.008 **E**: Code calls (per 1000 admissions) RR=0.52 (0.26 to 1.03); P-value = 0.06 **F**: Cardiac or repspiratory arrest (per 1000 discharges) RR=0.64 (0.48 to 0.86); P-value = 0.19 **G to S**: /	

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study **First author, year**	**Appropriate and clearly focused question?[1]** **Yes/no/unclear**	**Comprehensive and systematic literature search?[2]** **Yes/no/unclear**	**Description of included and excluded studies?[3]** **Yes/no/unclear**	**Description of relevant characteristics of included studies?[4]** **Yes/no/unclear**	**Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5]** **Yes/no/unclear/notapplicable**	**Assessment of scientific quality of included studies?[6]** **Yes/no/unclear**	**Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7]** **Yes/no/unclear**	**Potential risk of publication bias taken into account?[8]** **Yes/no/unclear**	**Potential conflicts of interest reported?[9]** **Yes/no/unclear**
Trubey, 2009	Yes	Yes	Yes	No (Potential confounders were not reported.)	Unclear (Nothing described about confounders in the systematic review. However, no meta-analysis was done.)	No (Methodological quality and risk of bias was assessed for each included study using a modified version of the Downs and Black rating scale. Only the total score was reported, but not for which item was deducted.)	Yes (The clinical and statistical heterogeneity was assessed, but heterogeneity in study populations, study designs and outcome measures make it difficult to compare and synthesise findings across the wide range of early warning systems and PTTT being used in practice.)	No (There was nothing described about publication bias in the systematc review.)	No (Source of funding was only described for the systematic review.)

1. **Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.**
2. **Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.**
3. **Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.**
4. **Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.**
5. **Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).**
6. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table et cetera).**
7. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
9. **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Systematische review	
Seiger (2013)	Vergelijking van verschillende PEWS systemen
Lambert (2017)	Vergelijking van verschillende typen PEWS systemen, maar niet gerapporteerd per uitkomstmaat (algemene beschrijving)
RCTs	
Vredebregt (2018)	Haalbaarheid en validatie van een PEWS
Thomas-Jones (2018)	Studieprotocol
Parshuram (2018)	Maakt onderdeel uit van Trubey (2019)
Verbakel (2014)	Voorspellende waarde van symptomen en de validiteit van een aantal klinische regels
Parshuram (2011)	Maakt onderdeel uit van Trubey (2019)
McLellan (2017)	Validatie CHEWS met PEWS
Jensen (2017)	Studieprotocol
Niu (2016)	Haalbaarheid en validatie van een gemodificeerde PEWS
Bonafide (2012)	Ontwikkeling van een predictieve score met patiëntkarakteristieken voor achteruitgang
Oliver (2010)	Mate van implementatie van een early warning score
Tucker (2009	Betrouwbaarheid en validiteit van de Monaghan's PEWS tool
Observationeel	
Xie (2019)	Retrospectieve cohortstudie van kinderen met sepsis (onderzoekt predictoren voor mortaliteit)
Hagedoorn (2019)	Associatie tussen hypotensie en 'Shock Index'
Corfield (2018)	Retrospectieve cohortstudie naar predictoren voor adverse events
Almblad (2018)	Mate van implementatie van een PEWS
Ross (2017)	Vergelijking van sensitiviteit en specificiteit van twee aangepaste Bedside PEWS
Dean (2017)	Vergelijking sensitiviteit PEWS in verschillende subpopulaties
Agulnik (2017)	Maakt onderdeel uit van Trubey (2019). Improved outcomes after successful implementation of a pediatric early warning system (PEWS) in a resource-limited pediatric oncology hospital
Agulnik (2017)	Validatie van PEWS voor kinderen. Validation of a pediatric early warning system for hospitalized pediatric oncology patients in a resource-limited setting
Nielsen (2016)	Retrospectieve studie van associatie gemodificeerde PEWS met ICU opname
Douglas (2016)	Maakt onderdeel uit van Trubey (2019)
Sefton (2015)	Maakt onderdeel uit van Trubey (2019)
Mandell (2015)	Ontwikkeling instrument om kinderen met risico op PICU heropname te identificeren (geen sepsis)
Fenix (2015)	Validatie van PEWS en SSO en vergelijking van een hoge versus lage score (binnen de systemen) en het risico op achteruitgang
Panesar (2014)	Maakt onderdeel uit van Trubey (2019)
Kaul (2014)	Invloed van de implementatie van 'Bedside PEWS' op de herkenning door verpleegkundige
Gold (2014)	Diagnostische waarde van PEWS op de eerste hulp
Bell (2013)	Validatie van een gemodificeerde PEWS
Sweney (2012)	Vergelijking PEWS, PRISA-II, M-SOFA en klinische blik voor PICU opname (geen sepsis)
Skaletzky (2012)	Validatie van gemodificeerde PEWS
Edwards (2011)	Validatie van Melbourne criteria om MET te activeren
Egdell (2008)	Validatie van PAWS score
Duncan (2006)	Validatie van PEWS
Mason (2006)	Validatie van NHSIII PEWS
Lillitos (2016)	Validiteit van twee verschillende PEWS

Fuijkschot (2015)	Validatie van PEWS
Chaiyakulsil (2015)	Validatie van PEWS in voorspellen ziekenhuisopname in Thailand bij kinderen op de eerste hulp
SolevÃ¥g (2013)	Associaties tussen patiëntkarakteristieken en PEWS score
Parshuram (2011)	Implementatie van Bedside PEWS
Akre (2010)	Sensitiviteit van PEWS om achteruitgang te meten (sepsis niet gerapporteerd)
Parshuram (2009)	Ontwikkeling en validatie van PEWS (geëvalueerd in Parshuram, 2018)
Edwards (2009)	Ontwikkeling en validatie van Cardiff en VALE PEWS

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1980 – mei 2019	1 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2343641) 2 ((warning adj2 (score* or system)) or (ews or mews or pews or news or press or (pediatric adj3 'risk evaluation*'))).ti,ab,kw. (20246) 3 1 and 2 (29) 4 limit 3 to (english language and yr="1980- 2019") (26) 7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (395214) 8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1858943) 9 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3184977) 10 4 and 7 (15) 11 (4 and 8) not 10 (59) 12 (4 and 9) not (10 or 11) (154) 13 10 or 11 or 12 (228) = 228 (226 uniek)	**333**
Embase (Elsevier)	(infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new born*':ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp/mj OR minors*:ti,ab OR 'boy'/exp OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR adolescen*:ti,ab OR juvenil*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR pubescen*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR peadiatric*:ti,ab OR school:ti,ab OR prematur*:ti,ab OR preterm*:ti,ab OR 'pediatrics'/exp) AND ('early warning score'/exp OR ((warning NEAR/2 (score* OR system)):ab,ti) OR ews:ti OR mews:ti OR pews:ti OR news:ti OR press:ti OR ((pediatric NEAR/3 'risk evaluation*'):ab,ti)) AND (english)/lim AND (1980-2019)/py NOT 'conference abstract':it *Gebruikte filters:*	

	Systematische reviews: ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) *RCT's:* ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it *Observationeel onderzoek:* 'major clinical study'/exp OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) = 284 (278 uniek)	

Module 2 Diagnostiek

Uitgangsvragen

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

2.1 Submodule Lumbaalpunctie bij kinderen met een verdenking op een sepsis

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen

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

Inleiding

In de huidige richtlijn 'Koorts in de tweede lijn bij kinderen van 0 tot 16 jaar' (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/koorts_bij_kinderen/koorts_bij_kinderen_-_startpagina.html), wordt geadviseerd een lumbaalpunctie te overwegen, voornamelijk bij jonge zuigelingen < 3 maanden. Hierbij staan wel belangrijke contra-indicaties genoemd. Echter bij kinderen met een sepsis wordt een lumbaalpunctie, zeker in de eerste fase, vaak achterwege gelaten. De uitslag van de liquorkweek wordt minder betrouwbaar naarmate de patiënt langer met antibiotica behandeld wordt. Daarentegen is een definitieve diagnose van een bijkomende meningitis bij sepsis van belang voor therapieduur, antibioticakeuze en morbiditeit. Met bovengenoemde zoekvraag proberen wij een evidence based advies te geven voor het wel of niet uitvoeren van een lumbaalpunctie bij kinderen met een verdenking op een sepsis in een vroeg of laat stadium van ziekte.

Zoeken en selecteren

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

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

P: kinderen met een verdenking op een sepsis;
I: vroege (binnen 6 uur na presentatie op SEH) lumbaalpunctie;
C: geen lumbaalpunctie;
O: **g**evolgen van meningitis (adverse events), morbiditeit, mortaliteit, langere opnameduur, langer antibioticagebruik.

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

P: kinderen met een verdenking op een sepsis;
I: late lumbaalpunctie;
C: geen lumbaalpunctie;

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

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

P: kinderen met een verdenking op meningitis bij een sepsis;
I: vroege (binnen 6 uur na presentatie op SEH) lumbaalpunctie;
C: late lumbaalpunctie;
O: gevolgen van meningitis (adverse events), morbiditeit, mortaliteit, langere opnameduur, langer antibioticagebruik.

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

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

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

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

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

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

Resultaten
Omdat er geen studies werden gevonden die voldeden aan één van de PICOs werden er geen studies opgenomen in de literatuuranalyse.

Samenvatting literatuur
Beschrijving studies
Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO.

Resultaten studies
Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO.

Conclusie
Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling
De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

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

De NICE guideline 'Sepsis: recognition, diagnosis and early management' uit 2016 (https://www.nice.org.uk/guidance/ng51) adviseert een lumbaalpunctie te verrichten bij alle zuigelingen met verdenking op sepsis die < 1 maand oud zijn én bij zuigelingen van 1 tot 3 maanden oud die ziek zijn en/of een leucopenie hebben (leucocyten < $5x10^9$/l) of een leucocytose (leucocyten > $15x10^9$/l). Ze adviseren daarnaast geen lumbaalpunctie te verrichten als contra-indicaties aanwezig zijn. Zij benoemen hierbij de volgende contra-indicaties: tekenen van verhoogde intracraniële druk of verlaagd/wisselend bewustzijn, relatieve bradycardie en hypertensie, focale neurologische afwijkingen, abnormale houding, verschil in pupilgrootte, -vorm of -reactie, papiloedeem, abnormale oogbewegingen, shock, aanwezigheid van purpura, in de vroege postictale fase na convulsies, stollingsafwijkingen, trombocytengetal (< $10x10^9$/l indien lumbaalpunctie onder anesthesie of < $50x10^9$ indien lumbaalpunctie zonder anesthesie), locale oppervlakkige infectie of respiratoire insufficiëntie.

De NVK richtlijn 'Koorts in de tweede lijn bij kinderen 0 tot 16 jaar' (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/koorts_bij_kinderen/koorts_bij_kinderen_-_startpagina.html) maakt eveneens een differentiatie per leeftijdscategorie: kinderen < 1 maand, kinderen 1 tot 3 maanden, kinderen > 3 maanden. Daarbij geven ze een aantal algemene overwegingen ten aanzien van het uitvoeren van liquorpuncties, waaronder contra-indicaties voor het uitvoeren van een LP en het belang van het zo spoedig mogelijk uitvoeren van een LP, bij voorkeur voordat antibiotische therapie wordt gestart.

Er is geen bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten.

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

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

Kosten (middelenbeslag)
Het verrichten van een LP en daaraan verbonden diagnostiek zijn in een septisch zieke patiënt naar verhouding laag te noemen.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders
Niet van toepassing.

Haalbaarheid en implementatie
Bij aanwezigheid van contra-indicaties wordt het uitvoeren van een lumbaalpunctie afgeraden. In de praktijk zal er bij een kind met een sepsis in de meerderheid van de gevallen sprake zijn van een contra-indicatie, waardoor een lumbaalpunctie niet wordt uitgevoerd.

Aanbevelingen
Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie
De consequenties met betrekking tot antibioticakeuze en therapieduur zijn van belang in de behandeling van een kind verdacht van een sepsis. Echter, bij aanwezigheid van contra-indicaties, wegen deze voordelen niet op tegen de potentiële nadelige gevolgen van een lumbaalpunctie.

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

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

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

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

Verricht geen LP bij de aanwezigheid van een contra-indicatie; te weten:
- Aanwezigheid van shock.
- Uitgebreide purpura.
- Stollingsafwijkingen, trombocytengetal < $10x10^9$/l indien lumbaalpunctie onder anesthesie of < $50x10^9$ indien lumbaalpunctie zonder anesthesie.
- Aanwezigheid van lokale infectie op de beoogde punctieplaats.
- Respiratoire insufficiëntie.

Literatuur
National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Sepsis: recognition, diagnosis and early management. NICE.

Bijlagen bij submodule 2.1

Evidencetabellen

Geen.

5

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Systematische reviews	
Branco (2007)	Beschrijvende review (Spaans)
Overige designs	
Ramasamy (2018)	Kwantificeert de vertragingen in onder andere het uitvoeren van lumbaalpunctie en antibiotische behandeling in de behandeling van kinderen met meningitis
Baker (2018)	Beschrijvende studie
Scarfone (2017)	Onderzoek de incidentie van bacteriële meningitis in kinderen (29 tot 56) dagen oud die een lumbaalpunctie zijn ondergaan in een tertiair centrum
Sarkar (2011)	Gaat over de voorspellende waarde van een lumbaalpunctie ten opzichte van een bloedkweek
Hsiao (2006)	Gaat over de incidentie en voorspellers van een bacteriële infectie bij kinderen tussen de 57 en 180 dagen oud.
McIntyre (2005)	Onderzoekt welke factoren bepalend waren voor het uitvoeren van een lumbaalpunctie.
Mintegi (2017)	Analyseert patiënten jonger dan 90 dagen die geen lumbaalpunctie en antibiotica hebben gehad.
Oostenbrink (2001)	Gaat over de voorspellers van een bacteriële meningitis bij kinderen.
Lwin (2018)	Letter to the Editor
Aronson (2018)	Evalueert het gebruik van de Rochester en Philadephia criteria
Mwaniki (2011)	Identificeert de klinische indicatoren voor het ontstaan van bacteriële meningitis in kinderen.
Kneen (2002)	Onderzocht of lumbaalpuncties werden geïndiceerd en of de resultaten bijdroegen aan de behandeling van patiënten.
Balada-Llasat (2019)	Gaat over de kosten die gerelateerd zijn aan het behandelen van meningitis en encephalitis in kinderen en kinderen.
Bonsu (2003)	Onderzoekt alternatieve diagnostische methoden voor een lumbaalpunctie
Martinez (2015)	Onderzoekt de prevalentie en voorspellers van bacteriële meningitis in kinderen die een lumbaalpunctie hebben gehad.
Mintegi (2010)	Onderzoekt of er een lumbaalpunctie is uitgevoerd en of dat nodig was.
Kanegaye (2001)	Onderzoekt hoeveel tijd er moet zitten tussen het toedienen van antibiotica en een cerebrospinale vloeistofanalyse

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000 – mei 2019	1 exp SEPSIS/ or (sepsis or sepses or septic).ti,ab,kw. or exp Meningitis, Bacterial/ or meningitis.ti,ab,kw. (242036) 2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2327400) 3 1 and 2 (43526) 4 exp Spinal Puncture/ or ((lumbar or spinal) adj2 puncture*).ti,ab,kw. or 'spinal tap'.ti,ab,kw. (11556) 5 3 and 4 (774) 6 limit 5 to (english language and yr="2000- 2019") (409) 7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (391712)	**337**

	8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1853275) 9 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3172960) 10 6 and 7 (14) 11 (6 and 8) not 10 (40) 12 (6 and 9) not (10 or 11) (183) 13 10 or 11 or 12 (237) = 237	
Embase (Elsevier)	('sepsis'/exp OR sepsis:ti,ab OR sepses:ti,ab OR septic*:ti,ab OR 'bacterial meningitis'/exp OR meningitis:ab,ti) AND (infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new born*':ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp/mj OR minors*:ti,ab OR 'boy'/exp OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR adolescen*:ti,ab OR juvenil*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR pubescen*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR peadiatric*:ti,ab OR school:ti,ab OR premature*:ti,ab OR preterm*:ti,ab OR 'pediatrics'/exp) AND ('lumbar puncture'/exp/mj OR (((lumbar OR spinal) NEAR/2 puncture*):ab,ti) OR 'spinal tap':ab,ti) AND (english)/lim AND (2000-2019)/py NOT 'conference abstract':it *Gebruikte filters:* *<u>Systematische reviews:</u>* ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) *<u>RCT's:</u>* ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it *<u>Observationeel onderzoek:</u>* 'major clinical study'/exp OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) = 280	

2.2 Submodule Biomarkers voor vroege herkenning van sepsis

Inleiding

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

Zoeken en selecteren

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

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

P: kinderen met verdenking op sepsis;
I: point of care testen: procalcitonine, c-reactive protein, leukocyten getal;
C: vergelijkende testen: procalcitonine, c-reactive protein, leukocyten getal;
R: positieve bloedkweek;
O: diagnostische accuratesse (sensitiviteit (zo weinig mogelijk vals negatieven)/specificiteit);
Timing/setting: bij opname in het ziekenhuis.

<u>Relevante uitkomstmaten</u>

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

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

<u>Zoeken en selecteren (Methode)</u>

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

In aanvulling op de uitgangsvraag, die gezien bovenstaande niet kon worden beantwoord, is vervolgens nog wel gekeken naar studies die de diagnostische waarde van *routinematige* PCT,CRP en leukocyten bepalingen beschrijven bij kinderen opgenomen met koorts zonder focus, ernstige bacteriële infecties (SBI) en invasieve bacteriële infecties (IBI). Op basis van

titel en abstract werden in eerste instantie 73 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 69 studies geëxcludeerd, waaronder studies die uitsluitend meningitis behandelen (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). Uiteindelijk werden vier studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Vier publicaties zijn opgenomen in de literatuuranalyse, waarvan 2 systematische reviews en 2 cohortstudies gepubliceerd na de zoekdatum van deze reviews. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Trippella (2017) verrichte een systematische review met meta-analyse naar de diagnostische waarde van procalcitonine (PCT) in het opsporen van ernstige bacteriële infecties (SBI) of invasieve bacteriële infecties (IBI) bij kinderen met koorts zonder focus. Door de auteurs werd in 2017 een literatuursearch verricht in Medline, en werd gezocht via PubMed tot 10 jaar terug (2007). Studies werden geïncludeerd als ze waren uitgevoerd bij kinderen ≤ 18 jaar met koorts zonder focus, er sprake was van een ziekenhuis of ambulante setting in westerse landen, serum concentraties van PCT werden verkregen als onderdeel van de eerste patiënt evaluatie en de resultaten kwantitatief werden gerapporteerd, als SBI en/of IBI werden onderzocht als uitkomstmaat. Studies met onvoldoende data over PCT diagnostische waarde (sensitiviteit en/of specificiteit) werden geëxcludeerd. SBI werd gedefinieerd als een breed spectrum van condities: onder andere bacteriële meningitis, sepsis, bacteriemie, urineweginfecties, pneumonie, bacteriële gastroenteritis, bot of zacht weefsel infecties. IBI werd gedefinieerd als een subgroep van de meest ernstige infecties: bacteriële meningitis, sepsis en bacteriemie. De QUADAS-2 tool werd gebruikt om de methodologische kwaliteit van de studies te beoordelen. Eén studie werd na beoordeling van de risk of bias geëxcludeerd (Freyne, 2013) vanwege hoog risico op bias op meer dan 2 domeinen. Twaalf studies werden geïncludeerd in de meta-analyse, met in totaal 7260 kinderen. Alle studies werden uitgevoerd op de spoedeisende hulp afdeling. De prevalentie van SBI/IBI varieerde tussen 1,0% en 45,9%. De meest gebruikte afkappunten voor PCT waren 0,5 ng/mL (9 studies) en 2 ng/mL (6 studies). Meta-analyses werden verricht waarbij gepoolde schattingen van sensitiviteit, specificiteit en diagnostische odds ratio voor PCT voor de afkapwaarden 0,5 en 2 ng/mL werden berekend.

Yo (2012) verrichtte een systematische review met meta-analyse naar de diagnostische waarden van PCT, C-reactive protein (CRP) en leukocyten getal in het opsporen van ernstige bacteriële infecties (SBI) bij kinderen die zich presenteren met koorts zonder focus op de spoedeisende hulp afdeling. In april 2011 werd gezocht in Medline, Embase en Cochrane databases. Studies werden geïncludeerd als ze waren uitgevoerd bij kinderen tussen 7 dagen en 36 maanden, wanneer procalcitonine alleen werd onderzocht of werd vergeleken met andere laboratorium markers om ernstige bacteriële infecties bij kinderen met koorts zonder focus te detecteren, en wanneer er voldoende data was om 2 x 2 tabellen te maken. De referentietest werd niet gedefinieerd in de review. De uitkomst SBI werd verschillend gedefinieerd in de geïncludeerde studies, bijvoorbeeld bacteriemie, pyelonefritis, lobaire pneumonie, meningitis osteoartritis (Lacour, 2001) of urineweginfectie, bacteriemie, cellulitis, sepsis, bacteriële gastroenteritis, pneumonie (Olaciregui, 2009). De kwaliteit van de geïncludeerde studies werd beoordeel met de QUADAS tool. Acht studies werden geïncludeerd in de meta-analyse met in totaal 1883 kinderen. Alle studies bevatten een analyse met PCT, 6 studies een analyse met CRP en 7 studies een analyse met leukocyten. De

prevalentie van SBI varieerde tussen 3,2% en 29,2%. De meest gebruikte afkappunten waren 0,5 ng/mL voor PCT (5 van de 8 studies), 40 mg/L voor CRP (4 van de 6 studies) en 15.000 /mm^3 voor leukocyten (6 van de 7 studies). Een bivariaat random-effect model voor diagnostische meta-analyses werd gebruikt om overall gewogen schattingen van de sensitiviteit en specificiteit te verkrijgen voor de markers voor SBI bij kinderen met koorts zonder focus. Daarbij werden de resultaten van alle afkappunten bij elkaar genomen, en werden subgroepanalyses gedaan voor de meest voorkomende afkappunten.

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

Hubert-Dinon (2018) verrichtte een prospectieve cohortstudie naar de diagnostische waarde van PCT en CRP in het herkennen van SBI bij kinderen van 6 dagen tot 5 jaar oud, opgenomen op een Franse pediatrische spoedeisende hulp afdeling tussen 1 januari tot en met 31 december 2016. Kinderen die zich presenteerden met koorts zonder focus ≥ 38° C thuis en/of op de spoedeisende hulp, konden worden geïncludeerd. SBI werd gedefinieerd als invasieve bacteriële infecties, urineweginfecties, bot en gewricht infecties, bacteriële gastro-enteritis, omphalitis en cellulitis met negatieve kweken. In totaal werden 1060 kinderen geïncludeerd, waarvan 127 (11,2%) werden gediagnosticeerd met een SBI en 11 (1,0%) met een IBI. De mediane leeftijd was 17 maanden (IQR 6,6 tot 24,3), 52% was jongen.

<u>Resultaten</u>

<u>1. Procalcitonine</u>

1.1 Ernstige bacteriële infectie (SBI)

1.1.1 Diagnostische waarde: sensitiviteit en specificiteit

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

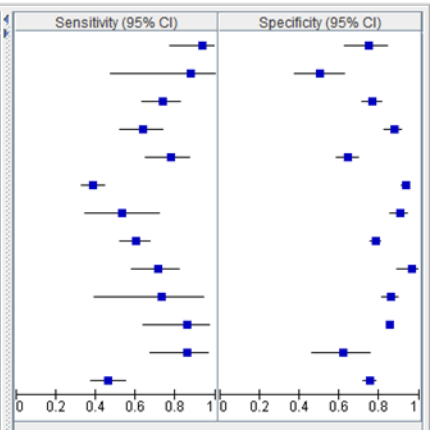
Yo (2012) verrichtte een subgroepanalyse met de studies met een afkappunt voor PCT van 0,5 ng/mL. De gepoolde sensitiviteit in 5 studies met in totaal 1310 kinderen (Galetto-Lacour, 2003; Thayyil, 2005; Andreola, 2007; Olaciregui, 2009; Manzano, 2010) voor het opsporen van SBI bij een afkappunt voor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

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

In de studie van Hubert-Dinon (2018) was de sensitiviteit voor het opsporen van SBI bij 1060 kinderen bij een afkappunt voor PCT van 0,5 ng/mL 46% (95% BI 37 tot 56) en de specificiteit 75% (95% CI 71 tot 78). In figuur 2.2.1 zijn de sensitiviteit en specificiteit van de geïncludeerde studies in de systematische review van Yo (2012) en de studies van Jacobs (2017) en Hubert-Dinon (2018) toegevoegd aan de sensitiviteit en specificiteit van de studies geïncludeerd in de systematische review van Trippella.

Figuur 2.2.1 Sensitiviteit en specificiteit van procalcitonine bij een afkapwaarde van 0,5 ng/mL voor opsporen SBI (Trippella, 2017; Yo, 2012; Jacobs, 2017; Hubert-Dinon, 2018).

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
2003 Galetto-Lacour	27	18	2	52	0.93 [0.77, 0.99]	0.74 [0.62, 0.84]
2005 Thayyil	7	32	1	32	0.88 [0.47, 1.00]	0.50 [0.37, 0.63]
2007 Andreola	69	74	25	240	0.73 [0.63, 0.82]	0.76 [0.71, 0.81]
2009 Olaciregui	52	34	30	231	0.63 [0.52, 0.74]	0.87 [0.83, 0.91]
2010 Manzano	48	116	14	206	0.77 [0.65, 0.87]	0.64 [0.58, 0.69]
2012 Gomez	111	56	178	767	0.38 [0.33, 0.44]	0.93 [0.91, 0.95]
2014 Mahajan	16	19	14	177	0.53 [0.34, 0.72]	0.90 [0.85, 0.94]
2014 Nijman	102	201	68	713	0.60 [0.52, 0.67]	0.78 [0.75, 0.81]
2015 Markic	44	3	18	70	0.71 [0.58, 0.82]	0.96 [0.88, 0.99]
2016 Diaz	8	44	3	263	0.73 [0.39, 0.94]	0.86 [0.81, 0.89]
2016 Milcent	18	304	3	1722	0.86 [0.64, 0.97]	0.85 [0.83, 0.87]
2017 Jacobs	24	18	4	29	0.86 [0.67, 0.96]	0.62 [0.46, 0.75]
2018 Hubert-Dinon	59	168	69	504	0.46 [0.37, 0.55]	0.75 [0.72, 0.78]



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

1.2 Invasieve bacteriële infectie (IBI)

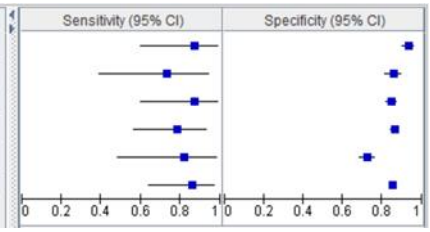
1.2.1 Diagnostische waarde: sensitiviteit en specificiteit

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

In de studie van Hubert-Dinon (2018) was de sensitiviteit voor het opsporen van IBI bij 1060 kinderen bij een afkappunt voor PCT van 0,5 ng/mL 82% (95% BI 48 tot 97) en de specificiteit 72% (95% BI 68 tot 75). In figuur 2.2.2 zijn de sensitiviteit en specificiteit van de studie van Hubert-Dinon toegevoegd aan de sensitiviteit en specificiteit van de studies geïncludeerd in de systematische review van Trippella.

Figuur 2.2.2 Sensitiviteit en specificiteit van procalcitonine bij een afkapwaarde van 0,5 ng/mL voor opsporen IBI (Trippella, 2017; Hubert-Dinon, 2018).

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
2009 Olaciregui	13	23	2	309	0.87 [0.60, 0.98]	0.93 [0.90, 0.96]
2016 Diaz	8	44	3	263	0.73 [0.39, 0.94]	0.86 [0.81, 0.89]
2012 Luaces-Cubells	13	142	2	772	0.87 [0.60, 0.98]	0.84 [0.82, 0.87]
2012 Gomez	18	150	5	939	0.78 [0.56, 0.93]	0.86 [0.84, 0.88]
2018 Hubert-Dinon	9	171	2	441	0.82 [0.48, 0.98]	0.72 [0.68, 0.76]
2016 Milcent	18	304	3	1722	0.86 [0.64, 0.97]	0.85 [0.83, 0.87]



<u>2. C-reactive protein (CRP)</u>

2.1 Ernstige bacteriële infectie (SBI)

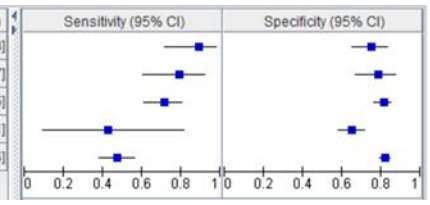
2.1.1 Diagnostische waarde: sensitiviteit en specificiteit

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

In de studie van Hubert-Dinon (2018) was de sensitiviteit voor het opsporen van SBI bij 1060 kinderen bij een afkappunt voor CRP van 40 mg/L 47% (95% BI 37 tot 57) en de specificiteit 82% (95% BI 77 tot 85). In figuur 2.2.3 zijn de sensitiviteit en specificiteit van de studie van Hubert-Dinon toegevoegd aan de sensitiviteit en specificiteit van de studies geïncludeerd in de systematische review van Yo (2012).

Figuur 2.2.3 Sensitiviteit en specificiteit van C-reactive protein bij een afkapwaarde van 40 mg/L voor opsporen SBI (Yo, 2012; Hubert-Dinon, 2018).

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
2001 Lacour	25	24	3	72	0.89 [0.72, 0.98]	0.75 [0.65, 0.83]
2003 Galetto-Lacour	23	15	6	55	0.79 [0.60, 0.92]	0.79 [0.67, 0.87]
2007 Andreola	67	59	27	255	0.71 [0.61, 0.80]	0.81 [0.76, 0.85]
2007 Guen	3	73	4	135	0.43 [0.10, 0.82]	0.65 [0.58, 0.71]
2018 Hubert-Dinon	60	168	67	765	0.47 [0.38, 0.56]	0.82 [0.79, 0.84]



<u>3. Leukocyten getal (WBC)</u>

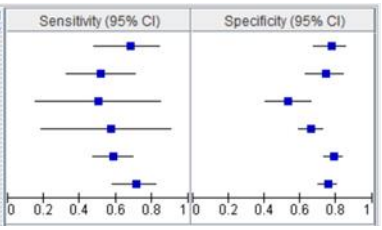
3.1 Ernstige bacteriële infectie (SBI)

3.1.1 Diagnostische waarde: sensitiviteit en specificiteit

Yo (2012) verrichtte een subgroepanalyse met de studies met een afkappunt voor WBC van 15000/mm^3. De gepoolde sensitiviteit in 6 studies met in totaal 1241 kinderen (Lacour, 2001; Galetto-Lacour, 2003; Thayyil, 2005; Guen, 2007; Olaciregui, 2009; Manzano, 2010) voor het opsporen van SBI bij een afkappunt voor WBC van 15000/mm was 61% (95% BI 52 tot 70). De sensitiviteit van de individuele studies was respectievelijk 68%, 52%, 50%, 63%, 59% en 71%. De gepoolde specificiteit was 72% (95% BI 65 tot 77). De specificiteit van de individuele studies was respectievelijk 77%, 74%, 53%, 66%, 79% en 75% (figuur 2.2.4).

Figuur 2.2.4 Sensitiviteit en specificiteit van leukocyten getal bij een afkapwaarde van 15000/mm^3 voor opsporen SBI (Yo, 2012).

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
2001 Lacour	19	22	9	74	0.68 [0.48, 0.84]	0.77 [0.67, 0.85]
2003 Galetto-Lacour	15	18	14	52	0.52 [0.33, 0.71]	0.74 [0.62, 0.84]
2005 Thayyil	4	30	4	34	0.50 [0.16, 0.84]	0.53 [0.40, 0.66]
2007 Guen	4	71	3	137	0.57 [0.18, 0.90]	0.66 [0.59, 0.72]
2009 Olaciregui	48	57	34	208	0.59 [0.47, 0.69]	0.78 [0.73, 0.83]
2010 Manzano	44	80	18	242	0.71 [0.58, 0.82]	0.75 [0.70, 0.80]



Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht van vergelijkend onderzoek naar diagnostische waarde start hoog.

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

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

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

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

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

Conclusies
PCT

Laag GRADE	De **sensitiviteit** voor het opsporen van ernstige bacteriële infecties (**SBI**) bij kinderen met koorts zonder focus middels procalcitonine (PCT) met een afkapwaarde van 0,5 ng/mL lijkt te variëren tussen 38% en 93% en de **specificiteit** tussen 62% en 96%. *Bronnen: (Trippelli, 2017; Yo, 2012; Jacobs, 2017; Hubert-Dinon, 2018)*

Redelijk GRADE	De **sensitiviteit** voor het opsporen van invasieve bacteriële infecties (**IBI**) bij kinderen met koorts zonder focus middels procalcitonine (PCT) met een afkapwaarde van 0,5 ng/mL lijkt te variëren tussen 73% en 87% en de specificiteit tussen 72% en 93%. *Bronnen: (Trippelli, 2017; Hubert-Dinon, 2018)*

CRP

Laag GRADE	De **sensitiviteit** voor het opsporen van ernstige bacteriële infecties (**SBI**) bij kinderen met koorts zonder focus middels C-reactive protein (CRP) met een afkapwaarde van 40 mg/L lijkt te variëren tussen 43% en 89%. *Bronnen: (Yo, 2012; Hubert-Dinon, 2018)*

Redelijk GRADE	De **specificiteit** voor het opsporen van ernstige bacteriële infecties (**SBI**) bij kinderen met koorts zonder focus middels C-reactive protein (CRP) met een afkapwaarde van 40 mg/L lijkt te variëren tussen 65% en 82%. *Bronnen: (Yo, 2012; Hubert-Dinon, 2018)*

WBC

Laag GRADE	De **sensitiviteit** voor het opsporen van ernstige bacteriële infecties (**SBI**) bij kinderen met koorts zonder focus middels leukocyten getal (WBC) met een afkapwaarde van 15000/mm^3 lijkt te variëren tussen 50% en 68%. *Bronnen: (Yo, 2012)*

Redelijk GRADE	De **specificiteit** voor het opsporen van ernstige bacteriële infecties (**SBI**) bij kinderen met koorts zonder focus middels leukocyten getal (WBC) met een afkapwaarde van 15000/mm^3 lijkt te variëren tussen 53% en 79%. *Bronnen: (Yo, 2012; Hubert-Dinon, 2018)*

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

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

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

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

72 uur op de piekwaarde zit, waardoor de sensitiviteit van de markers sterk bepaald wordt door het tijdstip van afname van de test.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
In het geval van uitsluiten van een bacteriële infectie is een snelle terugrapportagetijd gewenst.

Kosten (middelenbeslag)
PCT is niet wijdverbreid in alle ziekenhuizen aanwezig vanwege de hogere kosten ten opzichte van CRP.

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

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

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

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

Literatuur
Horan, T. C., Andrus, M., & Dudeck, M. A. (2008). CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. American journal of infection control, 36(5), 309-332.
Hubert-Dibon, G., Danjou, L., Feildel-Fournial, C., Vrignaud, B., Masson, D., Launay, E., & Gras-Le Guen, C. (2018). Procalcitonin and C-reactive protein may help to detect invasive bacterial infections in children who have fever without source. Acta Paediatrica, 107(7), 1262-1269.
Ivaska, L., Niemelä, J., Leino, P., Mertsola, J., & Peltola, V. (2015). Accuracy and feasibility of point-of-care white blood cell count and C-reactive protein measurements at the pediatric emergency department. PLoS One, 10(6), e0129920.
Jacobs, D. M., Holsen, M., Chen, S., Fusco, N. M., & Hassinger, A. B. (2017). Procalcitonin to detect bacterial infections in critically ill pediatric patients. Clinical pediatrics, 56(9), 821-827.
Trippella, G., Galli, L., De Martino, M., Lisi, C., & Chiappini, E. (2017). Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. Expert review of anti-infective therapy, 15(11), 1041-1057.

Yo, C. H., Hsieh, P. S., Lee, S. H., Wu, J. Y., Chang, S. S., Tasi, K. C., & Lee, C. C. (2012). Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. Annals of emergency medicine, 60(5), 591-600.

Waterfield, T., Maney, J. A., Hanna, M., Fairley, D., & Shields, M. D. (2018). Point-of-care testing for procalcitonin in identifying bacterial infections in young infants: a diagnostic accuracy study. BMC pediatrics, 18(1), 1-6.

Bijlagen bij module 2.2

Evidencetabellen

5 Evidence table for systematic reviews of diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Tripella, 2017	SR and meta-analysis *Literature search up to July 2017* **A**: Diaz, 2016 **B**: Milcent, 2016 **C**: Markic, 2015 **D**: Nijman, 2014 **E**: Mahajan, 2014 **F**: Gomez, 2012 **G**: Woelker, 2012 **H**: Luaces-Cubells, 2012 **I**: Manzano, 2011 **J**: Olaciregui, 2009 **K**: Maniaci, 2008 **L**: Andreola, 2007 Study design: **A, C, F, J:** retrospective cohort	Inclusion criteria SR: children ≤18 years with FWAS, evaluated in hospital or ambulatory settings in Western countries; serum concentrations of PCT were obtained as part of the first patient evaluation and the results reported quantitatively; and SBI and/or IBI were considered. Exclusion criteria SR: studies enrolling patient with comorbidities (e.g. immune deficiency, major congenital malformation, chronic disease, neoplasia); studies conducted on adult populations (>18 years); studies not conducted in Western countries; reviews, case reports, comments; and studies with insufficient data about PCT diagnostic performance (sensitivity and/or specificity).	**A**: PCT; cut-off 0.5 and 2 ng/mL **B**: PCT; cut-off 0.3, 0.5 and 2 ng/mL **C**: PCT; cut-off 0.5 ng/mL **D**: PCT; cut-off 0.5 and 2 ng/mL **E**: PCT; cut-off 0.5 and 0.6 ng/mL **F**: PCT; cut-off 0.5 and 2 ng/mL **G**: PCT; cut-off 0.2, 0,.26 and 0.3 ng/mL	**A:** Blood culture, CSF culture **B**: Blood culture, CSF culture, urine culture, stool culture **C**: Blood culture, CSF culture, urine culture, stool culture, chest X-ray consistent with pneumonia, appropriate physical examination **D**: Bacterial cultures from otherwise sterile sites, chest X-ray consistent with pneumonia, clinical consensus diagnoses by the investigators **E**: Blood culture, CSF culture, urine culture, chest X-ray consistent with pneumonia **F**: Blood culture, CSF culture, urine culture, stool culture	Endpoint of follow-up: not reported	IBI sensitivity / specificity (%) **PCT cut-off 0.5 ng/mL** **A**: 73 / 86 **B**: 86 / 85 **F**: 78 / 86 **H**: 87 / 83 **J**: 87 / 93 Pooled sensitivity (random-effects model): 82 (95% CI 73 to 90) I^2: 0.0% Pooled specificity (random-effects model):	IBI = invasive bacterial infection SBI = serious bacterial infection Study quality (ROB): Reference standard labeled as high risk for 6 studies (C, D, E, I, J, L) because the reference standard for the diagnosis of SBI or IBI was not a culture exam on biological samples. Flow and timing was labelled as high risk for 6 studies (B, D, E, H, J) because the reference standard was not applied to all patients (i.e. blood cultures were not performed in the entire study population). Place of the index test in the clinical pathway: triage Choice of cut-off point: different cut-off points used in included studies. These are separately reported and pooled. Brief description of author's conclusion: PCT level determination could be helpful in detecting meningitis, bacteremia and sepsis in children with FWAS.

	B, D, E, G, H, I: prospective cohort <u>Setting and Country</u>: **A:** PED, Spain **B**: PED, France **C**: PED, Croatia **D**: PED, Netherlands **E**: Eds, USA **F**: PED, 5 Spanish and 2 Italian **G**: PED, USA **H**: PED, Spain **I**: PED, Canada **J**: ED, Spain **K**: PED, USA **L**: PED, Italy <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> No funding and no conflicts of interests reported	*12 studies included in meta-analysis* <u>Important patient characteristics</u>: <u>N, mean age</u> **A**: 318 patients, <60 days **B**: 2047 patients, 7-91 days **C**: 135 patients, <6 months **D**: 1084 patients, 1 month to 16 yrs **E**: 226 patients, <36 months **F**: 1112 patients, <3 months **G**: 155 patients, 2-60 days **H**: 868 patients, 1-36 months **I**: 328 patients, 1-36 months **J**: 347patients, <3 months **K**: 234 patients, <90 days **L**: 408 patients, 7 days to 36 months <u>*Sex not reported*</u>	**H**: PCT; cut-off 0.5, 0.9, 1 and 2 ng/mL **I**: PCT; cut-off 0.2 ng/mL **J**: PCT; cut-off 0.5 ng/mL **K**: PCT; cut-off 0.12 ng/mL **L**: PCT; cut-off 0.5, 1 and 2 ng/mL	**G**: Blood culture, CSF culture, urine culture, stool culture **H**: Blood culture, CSF culture **I**: Blood culture, CSF culture, urine culture, chest X-ray consistent with pneumonia, bone scintigraphy, synovial fluid culture **J**: Blood culture, CSF culture, urine culture, stool culture, chest X-ray consistent with pneumonia, appropriate physical examination **K**: Blood culture, CSF culture, urine culture, chest X-ray consistent with pneumonia, pleural fluid culture, sputum culture result with a respiratory pathogen, stool culture **L**: Blood culture, CSF culture, urine culture, chest X-ray consistent with pneumonia, synovial fluid culture <u>Prevalence (%)</u> **IBI** **A:** 3.5% **B**: 1.0% **F**: 2.1% **H**: 1.7%		86 (95% CI 85 to 87) I^2: 82.1% **PCT cut-off 2.0 ng/mL** **A**: 45 / 94 **B**: 62 / 94 **F**: 70 / 94 **H**: 60 / 95 Pooled sensitivity (random-effects model): 61 (95% CI 49 to 73) I^2: 0.0% Pooled specificity (random-effects model): 94 (95% CI 93 to 95) I^2: 0.0% <u>SBI</u> sensitivity / specificity (%) **PCT cut-off 0.5 ng/mL** **B**: 60 / 85 **C:** 71 / 96	Sensitivity analysis for studies including only children < 3 months (A, B, F, J) <u>IBI</u> Cut-off 0.5 ng/mL Pooled sensitivity (random-effects model): 81 (95% CI 70 to 90) Pooled specificity (random-effects model): 86 (95% CI 85 to 87) Cut-off 2.0 ng/mL Pooled sensitivity (random-effects model): 62 (95% CI 48 to 75) Pooled specificity (random-effects model): 94 (95% CI 93 to 95) <u>SBI</u> Cut-off 0.5 ng/mL Pooled sensitivity (random-effects model): 48 (95% CI 44 to 53) Pooled specificity (random-effects model): 87 (95% CI 86 to 89) Cut-off 2.0 ng/mL Pooled sensitivity (random-effects model): 25 (95% CI 21 to 30) Pooled specificity (random-effects model): 95 (95% CI 94 to 96) Heterogeneity: none of the above covariates included in the meta-regression were found to be significant sources of heterogeneity.

				J: 4.3% **SBI** **B:** 6.8% **C**: 45.9% **D**: 14.7% **E**: 13.3% **F**: 26.0% **G**: 8.4% **I**: 16.5% **J**: 23.6% **K**: 12.8% **L**: 22.7% For how many participants were no complete outcome data available? Not reported		**D**: 60 / 78 **E:** 53 / 90 **F**: 38 / 93 **J**: 63 / 87 **L:** 73 / 76 Pooled sensitivity (random-effects model): 55 (95% CI 52 to 58) I^2: 89.6% Pooled specificity (random-effects model): 85 (95% CI 84 to 86) I^2: 94.8% **PCT cut-off 2.0 ng/mL** **B**: 36 / 94 **D**: 33 / 94 **F**: 20 / 97 **L:** 48 / 96 Pooled sensitivity (random-effects model):	Leaving study J out reduces heterogeneity, particularly the I^2 decreases from 82.1% to 5.7% for PCT specificity at a threshold of 0.5 in detecting IBI.

						30 (95% CI 27 to 34) I^2: 89.9% Pooled specificity (random-effects model): 95 (95% CI 94 to 95) I^2: 82.2%	
Yo, 2012	SR and meta-analysis *Literature search up to April 2011* **A**: Lacour, 2001 **B**: Galetto-Lacour, 2003 **C**: Thayyil, 2005 **D**: Andreola, 2007 **E**: Guen, 2007 **F**: Maniaci, 2008 **G**: Olaciregui, 2009 **H**: Manzano, 2010 Study design: **A - GJ:** prospective cohort **H**: RCT	Inclusion criteria SR: (1) age range between 7 days and 36 months; (2) evaluation of procalcitonin alone or compared with other laboratory markers, such as C-reactive protein or leukocyte count, to detect severe bacterial infection in children with fever without source; and (3) sufficient data to construct a 2x2 contingency table Exclusion criteria SR: studies having significant overlap (> 50%) of study patients with the selected studies *8 studies included* Important patient characteristics: *Number of patients; characteristics important to the*	Describe index test and cut-off point(s): : PCT; cut-off 0.5 and 2 ng/mL **A-1**: PCT; cut-off 0.9 **A-2**: CRP, cut-off 40 **A-3:** WBC, cut-off 15.000 **B-1**: PCT; cut-off 0.5 **B-2**: CRP, cut-off 40 **B-3:** WBC, cut-off 15.000 **C-1**: PCT; cut-off 0.5	Reference tests not described Prevalence (%) (based on refence test at specified cut-off point) **SBI** **A:** 22.5% **B**: 29.2% **C**: 11.1% **D**: 23.1% **E**: 3.2% **F**: 12.8% **G**: 23.6% **H**: 16.1%. For how many participants were no complete outcome data available? Not reported	Endpoint of follow-up: not reported	SBI sensitivity / specificity (%) **PCT cut-off 0.5 ng/mL** **B:** 93.1 / 74.3 **C:** 87.5 / 50 **D**: 73.4 / 76.4 **G:** 63.4 / 87.2 **H**: 77.4 / 64.0 Pooled sensitivity (random-effects model): 78 (95% CI 68 to 85) I^2: 30.9%	Study quality (ROB): Among the possible sources of bias, about 80% of the studies did not indicate whether physicians were blinded to the index tests when making a final diagnosis of severe bacterial infection. Several studies did not explicitly explain withdrawals, define an acceptable delay between tests, or report uninterpretable results. A small proportion of studies did not adequately describe reference standards or reference tests. Place of the index test in the clinical pathway: triage Choice of cut-off point: sensitivity analyses were performed for only 1 cutoff point for each index test. Diagnostic accuracy data of individual studies only reported in supplementary data. Brief description of author's conclusion: Procalcitonin performs better than leukocyte count and C-reactive protein for detecting

	Setting and Country: **A:** ED, Switzerland **B**: ED, Switzerland **C**: Pediatric unit, England **D**: ED, Italy **E**: Pediatric unit, France **F**: ED, USA **G**: ED, Spain **H**: ED, Canada Source of funding and conflicts of interest: non-commercial funding/ no conflicts of interest reported	*research question; for example, age, sex, bmi, ...* N, mean age **A**: 124 patients, 7 days to 36 months **B**: 99 patients, 7 days to 36 months **C**: 72 patients, 7 days to 36 months **D**: 408 patients, 7 days to 36 months **E**: 215 patients, 7 days to 36 months **F**: 234 patients, <3 months **G**: 347 patients, <3 months **H**: 384 patients, 1 to 36 months *Sex not reported*	**C-2**: CRP, cut-off 50 **C-3:** WBC, cut-off 15.000 **D-1**: PCT; cut-off 0.5 **D-2**: CRP, cut-off 40 **D-3:** WBC, cut-off 10.000 **E-1**: PCT; cut-off 2.0 **E-2**: CRP, cut-off 40 and 80 **E-3:** WBC, cut-off 15.000 **F-1**: PCT; cut-off 0.12 **F-2**: WBC, NA **G-1**: PCT; cut-off 0.5 **G-2**: CRP, cut-off 30 **G-3:** WBC, cut-off 15.000 **H-1**: PCT; cut-off 0.5 **H-2**: WBC, cut-off 15.000			Pooled specificity (random-effects model): 72 (95% CI 59 to 82) I^2: 30.9% **PCT cut-off 0.12 ng/mL** **F:** 96.7 / 25.5 **PCT cut-off 0.9 ng/mL** **A:** 92.9 / 78.1 **PCT cut-off 2.0** **E:** 57.1 / 84.6 **CRP cut-off 40 mg/L** **A:** 89.3 / 75.0 **B:** 79.3 / 78.6 **D**: 71.3 / 81.2 **E:** 42.9 / 64.9 Pooled sensitivity	serious bacterial infection among children with fever without source.

						(random-effects model): 74 (95% CI 58 to 85) I^2: 66% Pooled specificity (random-effects model): 76 (95% CI 68 to 82) I^2: 66% **CRP cut-off 30 mg/L** **F:** 63.4 / 84.2 **CRP cut-off 50 mg/L** **C:** 75.0 / 68.8 **WBC cut-off 15.000 /mm** **A:** 67.9 / 77.1 **B:** 51.7 / 74.3 **C:** 50.0 / 53.1 **E:** 62.5 / 65.9	

						G: 58.5 / 78.6 **H:** 71.0 / 75.1 Pooled sensitivity (random-effects model): 61 (95% CI 52 to 70) I^2: 33.5% Pooled specificity (random-effects model): 72 (95% CI 65 to 77) I^2: 33.5% **WBC cut-off 10.000 /mm** **D**: 50.0 / 75.4	

***comparator test equals the C of the PICO; two or more index/ comparator tests may be compared; note that a comparator test is not the same as a reference test (golden standard)**

Evidence table for diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Jacobs, 2017	Type of study[1]: retrospective cohort study Setting and country: PICU, USA Funding and conflicts of interest: non-commercial funding, no conflicts of interest reported	Inclusion criteria: <18 yrs, admitted to PICU with a PCT level documented in EMR during the study time period for any reason. Exclusion criteria: had received antibiotic therapy for over 48 hours at the time the PCT level was obtained; if cultures were not obtained within 24 hours of PCT ordering, or if patients were on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) N=75 Prevalence SBI: 37% Median age (IQR): 5 (1.1 to 14) yrs Sex: 49% M / 51% F	Describe index test: Procalcitonin (PCT) Cut-off point(s): (≥0.5; ≥1; ≥1.28 ≥1.5 Comparator test[2]: WBC Cut-off point(s): not reported	Describe reference test[3]: not reported Cut-off point(s):	Time between the index test en reference test: not reported For how many participants were no complete outcome data available? 0	SBI sensitivity / specificity (95% CI) **PCT cut-off 0.5 ng/mL** Sens: 85.7 (67.3 to 95.9) Spec: 61.7 (46.4 to 75.5) **PCT cut-off 1.0 ng/mL** Sens: 82.1 (63.1 to 93.9) Spec: 74.5 (59.7 to 86.1) **PCT cut-off 1.28 ng/mL** Sens: 82.1 (63.1 to 93.9)	PCT = procalcitonin SBI = serious bacterial infection

[1] In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer, 1999)
[2] Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.
[3] De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".
[4] Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

						Spec: 85.1 (71.6 to 93.8) **PCT cut-off 1.5 ng/mL** Sens: 78.6 (59.0 to 91.7) Spec: 85.1 (71.7 to 93.8)	
Hubert-Dinon, 2018	Type of study: prospective cohort study Setting and country: paediatric emergency department, France Funding and conflicts of interest: non-commercial funding, no conflicts of interests reported	Inclusion criteria: >6 days and <5 years of age, presenting with a FWS ≥38°C at home and/or at the PED, measured in a suitable way with axillary or rectal temperature. Exclusion criteria: fever was not measured or was below 38°C in the PED or at home, the medical history performed on arrival in the PED, or the physical examination, allowed the origin of the fever to be identified or the parents refused to participate N= 1060 Prevalence SBI: 11% Median age (IQR): 17 (6.6 to 24.3) months Sex: 52% M / 48% F	Describe index test: PCT Cut-off points: Optimum cut-offs calculated (0.3; 0.5; 1 ng/mL) Comparator test: CRP Cut-off points: Optimum cut-offs calculated (20; 40 mg/L)	Describe reference test: bacterial culture Cut-off point(s): not reported	Time between the index test en reference test: For how many participants were no complete outcome data available? 592 (56%) Reasons for incomplete outcome data described? Children not reached by telephone	SBI sensitivity / specificity (95% CI) **PCT cut-off 0.5 ng/mL** Sens: 46 (37 to 56) Spec: 75 (71 to 78) **PCT cut-off 1.0 ng/mL** Sens: 32 (24 to 42) Spec: 83 (80 to 86) **CRP cut-off 20 mg/L** Sens: 62 (52 to 71) Spec: 66 (62 to 70) **CRP cut-off 40 mg/L**	

						Sens: 47 (37 to 57) Spec: 82 (79 to 85) <u>IBI</u> sensitivity / specificity (95% CI) **PCT cut-off 0.5 ng/mL** Sens: 82 (48 to 97) Spec: 72 (68 to 75) **PCT cut-off 1.0 ng/mL** Sens: 82 (48 to 97) Spec: 82 (79 to 85) **CRP cut-off 20 mg/L** Sens: 64 (32 to 88) Spec: 62 (58 to 65) **CRP cut-off 40 mg/L** Sens: 64 (32 to 88) Spec: 78 (75 to 81)	

Table of quality assessment for systematic reviews of diagnostic studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study **First author, year**	**Appropriate and clearly focused question?[1]** **Yes/no/unclear**	**Comprehensive and systematic literature search?[2]** **Yes/no/unclear**	**Description of included and excluded studies?[3]** **Yes/no/unclear**	**Description of relevant characteristics of included studies?[4]** **Yes/no/unclear**	**Assessment of scientific quality of included studies?[5]** **Yes/no/unclear**	**Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[6]** **Yes/no/unclear**	**Potential risk of publication bias taken into account?[7]** **Yes/no/unclear**	**Potential conflicts of interest reported?[8]** **Yes/no/unclear**
Tripella, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No, not for included studies
Yo, 2012	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No, not for included studies

1. **Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate (in relation to the research question to be answered in the clinical guideline) and predefined.**
2. **Search period and strategy should be described; at least Medline searched.**
3. **Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.**
4. **Characteristics of individual studies relevant to the research question (PICO) should be reported.**
5. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (preferably QUADAS-2; COSMIN checklist for measuring instruments) and taken into account in the evidence synthesis.**
6. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, diagnostic tests (strategy) to allow pooling? For pooled data: at least 5 studies available for pooling; assessment of statistical heterogeneity and, more importantly (see Note), assessment of the reasons for heterogeneity (if present)? Note: sensitivity and specificity depend on the situation in which the test is being used and the thresholds that have been set, and sensitivity and specificity are correlated; therefore, the use of heterogeneity statistics (p-values; I^2) is problematic, and rather than testing whether heterogeneity is present, heterogeneity should be assessed by eye-balling (degree of overlap of confidence intervals in Forest plot), and the reasons for heterogeneity should be examined.**
7. **There is no clear evidence for publication bias in diagnostic studies, and an ongoing discussion on which statistical method should be used. Tests to identify publication bias are likely to give false-positive results, among available tests, Deeks' test is most valid. Irrespective of the use of statistical methods, you may score "Yes" if the authors discuss the potential risk of publication bias.**
8. **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Jacobs, 2017	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Unclear If a threshold was used, was it pre-specified? Yes	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Unclear Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Unclear	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Unclear Did all patients receive a reference standard? Yes Did patients receive the same reference standard? Unclear Were all patients included in the analysis? No	Are there concerns that the included patients do not match the review question? No Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? No Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	
Hubert-Dinon, 2018	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes Was a case-control design avoided? Yes Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Unclear If a threshold was used, was it pre-specified? No	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Unclear Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Unclear	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Unclear Did all patients receive a reference standard? Unclear Did patients receive the same reference standard? Unclear	Are there concerns that the included patients do not match the review question? No Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? No

				Were all patients included in the analysis? No	Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? **RISK: LOW**	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? **RISK: UNCLEAR**	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Onyenekwu 2017	Protocol for Cochrane review
Henry 2016	wrong comparison: PCT for differentiating between bacterial and viral etiologies in children with suspected meningitis
Gilsdorf 2012	Commentary article
Sanders 2008	wrong comparison: CRP to differentiate serious bacterial infection from self-limiting bacterial or nonbacterial infection or bacterial from viral infection
Dubos 2008	wrong comparison: PCT for early discrimination between bacterial and aseptic meningitis
Al-Majali 2004	wrong comparison: white blood cell count and absolute neutrophil count
Kim 2019	wrong comparison and study design: CRP, WBC and ANC. Associations calculated
Ogawa 2019	wrong study design: mean levels of CRP calculated, but no diagnostic accuracy study
Sharma 2018	letter to the editor
Nadeem 2018	wrong population (children with meningitis) and study design: mean levels of CRP compared between bacterial and aseptic mengititis groups
Loganathan 2018	wrong comparison: differentiation between bacterial infection and noninfectious inflammation
Shokrollahi 2018	wrong population: children with systemic autoimmune disease. Differentiation PCT between bacterial infection and noninfectious inflammation
Sahoo 2018	wrong study design: optimum cutoff value for CRP, WBC and ANC calculated based on AUC
Paydar-Darian 2018	wrong study design: mean levels of CRP calculated, but no diagnostic accuracy study
Leroy 2018	wrong study design: development and external validation of risk score for serious bacterial infection
Chaudhary 2018	wrong population: children with meningitis
Nijman 2018	wrong study design: validation study of prediction model
El shorbagy 2018	wrong population: children with acute meningitis
Sanaei Dashti 2017	wrong population: children with suspected meningitis
Shokrollahi 2016	wrong population: children with suspected meningitis
Mandell 2016	wrong outcome: no sensitivity or specificity reported
Asadi 2016	wrong study design: comparing PCT, CRP and ESR levels in children with sepsis. No diagnostic accuracy study
Nellis 2016	wrong population: children with abnormal temperature
Matha 2016	wrong comparison: establish predictive thresholds for bacteraemia and to determine distinguishment of PCT of bacterial from viral infection
Lautz 2016	wrong comparison: peak blood PCT <48h of PICU admission to differentiate severe bacterial infetions from severe viral illness and systemic sterile inflammation
Bal 2015	wrong comparison: eosinophil to differentiate bacterial and viral infection
Soares Lanziotti 2015	wrong study design: patterns of CRP respons to antibiotic therapy, no diagnostic accuracy
De 2015	wrong outcome: UTI, pneumonia, bacteraemia and other serious bacterial infection
Kaya 2014.	wrong population (children with fever) and wrong outcome (bacterial infection)
De 2014	republised in 2015
Umran 2014	wrong population: patients with clinical suspicion of acute meningitis; wrong outcome: bacterial meningitis
Segal 2014	wrong comparison: optimal cutoff for CRP at different time points from fever onset; wrong population: children presented with fever on ED
Nijman 2014	included in Tripella, 2017
Mahajan 2014	included in Tripella, 2017
Mathew 2013	wrong study desing: no diagnostic accuray data reported (only mean levels of PCT)
Gupta 2013	
Prasad 2013	wrong population: children with diagnosed meningitis
Alnader 2012	wrong outcome: no diagnostic accuracy data
Luaces-Cubells 2012	included in Tripella, 2017

Diez-Padrisa 2012	wrong population: children with clinical severe pneumonia and no malaria parasites
Bressan 2012	Lab score (combination PCT, CRP and urine dipstick). PCT data not available
Rustici 2011	wrong comparison: PCT, CRP, WBC, ANC to differentiate bacterial from viral infection
Ibrahim 2011	wrong outcome: bacterial meningitis
Manzano 2011	included in Tripella, 2017
Galetto-Lacour 2010	Non systematic review
Fioretto 2010	wrong study design: comparing PCT and CRP values for children with sepsis or septic shock. No diagnostic accuracy
Krysan 2009	wrong outcome:
Carrol 2009	wrong population: children identified as possible cases of pneumonia or meningitis
Bilavsky 2009	wrong outcome: serious bacterial infection: UTI (N=84), bacteremia (N=6), pneumonia (N=11) and meningitis (M=1)
Shaoul 2008	wrong outcome: diagnostic accuracy to differentiate between true bacteremia versus contaminated and contaminated plus negative cultures
Simon 2008	wrong outcome: diagnostic accuracy to differentiate between bacterial from nonbacterial SIRS
Fioretto 2008	wrong study design: describing PCT and IL-6 values of children wiht clinical diagnose of sepsis or septic shock
Guen 2007	Included in Yo 2012
Pratt 2007	wrong comparison: duration of fever <12h and >12h when presenting
Kyr 2007	wrong outcome: effect of septic condition on course of CRP levels over time
Fioretto 2007	Article in Spanish
Andreola 2007	Included in Yo 2012
Dubos 2007	wrong comparison: PCT, WBC and CSF to distinguish between baceterial and aseptic meningitis
Arkader 2007	wrong comparison: discrimination between sepsis and systemic inflammatory response syndrome.
Thayyil 2005	Included in Yo 2012
Prasad 2005	wrong population (children with meningitis)
Casado-Flores 2003	wrong study design: CRP levels over time in children with spesis, no diagnostic accuracy
Han 2003	wrong study design: CRP and neutrophil count levels, no diagnostic accuracy
Fernandez Lopez 2003	wrong comparison: CRP and PCT for discrimination between viral and bacterial infections
Isaacman 2002	Included in Sanders, 2008
Lacour 2001	Included in Yo 2012
Pulliam 2001	Included in Sanders, 2008
Enguix 2001	wrong study design
Tatara 2000	wrong comparison: CRP for discrimination between bacterial and aseptic meningitis

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000 – juli 2019	1 exp *SEPSIS/ or (sepsis or sepses or septic).ti,kw. or exp *Meningitis, Bacterial/ or (meningitis or 'bacterial infection*').ti,kw. (140036) 2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2363487) 3 1 and 2 (24947) 4 exp Point-of-Care Testing/ or exp Procalcitonin/ or exp *C-Reactive Protein/ or exp *Leukocyte Count/ or ('point of care' or procalciton* or pct or c-reactive or crp or leukocyt*).ti,kw. (84924) 5 3 and 4 (760) 6 limit 5 to (english language and yr="2000- 2019") (497) 7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or	**495**

	data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (405343) 8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1880967) 9 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3230355) 10 6 and 7 (29) 11 (6 and 8) not 10 (40) 12 (6 and 9) not (10 or 11) (225) 13 10 or 11 or 12 (294) = 294 (292 uniek)	
Embase (Elsevier)	('sepsis'/exp/mj OR sepsis:ti OR sepses:ti OR septic*:ti OR 'bacterial meningitis'/exp/mj OR meningitis:ti OR 'bacterial infection*':ti) AND (infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new born*':ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp/mj OR minors*:ti,ab OR 'boy'/exp OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR adolescen*:ti,ab OR juvenil*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR pubescen*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR peadiatric*:ti,ab OR school:ti,ab OR prematur*:ti,ab OR preterm*:ti,ab OR 'pediatrics'/exp) AND ('point of care testing'/exp OR 'procalcitonin'/exp/mj OR 'c reactive protein'/exp/mj OR 'leukocyte count'/exp/mj OR 'point-of-care':ti OR procalciton*:ti OR pct:ti OR 'c reactive':ti OR crp:ti OR leukocyt*:ti) AND (english)/lim AND (2000-2019)/py NOT 'conference abstract':it *Gebruikte filters:* *<u>Systematische reviews:</u>* ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) *<u>RCT's:</u>* ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it *<u>Observationeel onderzoek:</u>* 'major clinical study'/exp OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) = 395 (385 uniek)	

Module 3 Behandeling

Uitgangsvragen

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

3.1 Submodule Hemodynamische ondersteuning

Inleiding

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

Zoeken en selecteren

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

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

P: kinderen met sepsis;
I: restrictieve of conservatieve hemodynamische behandeling (< 10 ml/kg bolus);
C: liberale hemodynamische behandeling (20 ml/kg bolus tot 3 keer (60 ml/kg) in het eerste uur);
O: mortaliteit, opnameduur, aantal beademing(-vrije) dagen, aantal vaso-actieve infusie (vrije-) dagen, acute nieraandoening of niertransplantatie, meervoudige orgaandisfunctie, cumulatieve vochtbalans, lange termijn (neurologische) uitkomsten.

<u>Relevante uitkomstmaten</u>

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

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

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

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

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

Samenvatting literatuur
Beschrijving studies
Li (2018) verrichtte een systematische review en meta-analyse naar de effecten van een restrictieve vloeistofbehandeling vergeleken met een liberale vloeistofbehandeling bij volwassenen en kinderen met sepsis of septische shock. De search werd verricht op 16 januari 2018 in de databases Medline, Embase en CENTRAL. Er werden geen studies geïncludeerd met volwassen deelnemers. In totaal werden 3 studies geïncludeerd met 3402 kinderen (Benakatti, 2014; Maitland, 2011; Santhanam, 2008). Benakatti (2014) en Santhanam (2008) beschreven kinderen met septische shock, de studie van Maitland (2011) beschreef kinderen met koorts en een bedreigde bloedsomloop. De definities van een restrictieve en liberale behandeling verschilden tussen de studies. Tabel 3.1.1 presenteert een beknopt overzicht van de kenmerken van de behandelingen per studie.

Aanvullend werd één losse RCT van Inwald (2019) geïncludeerd. De studie beschreef de resultaten van een pilotstudie waarin was gekeken naar de effecten van een restrictief vochtbeleid (10ml/kg bolussen) vergeleken met standaard beleid (20ml/kg bolussen) bij kinderen met tekenen van septische shock waarbij een infectie werd vermoed. In totaal werden 75 kinderen gerandomiseerd, in beide groepen trok 1 patiënt zich terug uit het onderzoek. Hierdoor werden 39 kinderen (mediane leeftijd 11 maanden (IQR 1 tot 35)) restrictief behandeld (vochtbolussen van 10 mL/kg, elke 15 minuten tot maximale duur van 4 uur) en werden 34 kinderen (mediane leeftijd 2 maanden (IQR 1 tot 17)) liberaal behandeld (vochtbolussen van 20 mL/kg, elke 15 minuten tot maximale duur van 4 uur). Gemiddelde duur van follow-up was onbekend.

Tabel 3.1.1 Beschrijving van de kenmerken van de vochtbehandeling per geïncludeerde studie in het Cochrane review van Li (2018)

Auteur (jaartal)	N totaal (leeftijd range)	Restrictieve behandeling (n (leeftijd), behandelkenmerken)	Liberale behandeling (n (leeftijd), behandelkenmerken)	Follow-up
Benakatti (2014)	101 (3 tot 144 maanden oud)	N= onbekend (gemiddelde leeftijd onbekend) Gemiddeld 42,6 mL/kg (SD 82,6) Behandelduur onbekend	N= onbekend (gemiddelde leeftijd onbekend) Gemiddeld 339 mL/kg (SD 117) Behandelduur onbekend	12 maanden

Maitland (2011)	3141 (60 dagen tot 12 jaar oud)	Gemiddeld 1,2 mL/kg, zonder bolus controle (n=1044) Behandelduur: eerste 8 uur	Groep 1: 20 mL/kg 5% albumineoplossing (n=1050) Groep 2: 20 mL/kg 0,9% zoutoplossing (n=1047) Behandelduur: eerste 8 uur	24 weken
Santhanam (2008)	160 (1 maand tot 12 jaar oud)	20 mL/kg in 20 minuten, maximum tot 60 mL/kg in 1 uur, gevolgd door toediening dopamine bij septische shock (n = 80)	40 mL/kg in 15 minuten, gevolgd door dopamine en verdere titratie van de behandeling (n = 80)	13 maanden

Resultaten

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

1. Mortaliteit

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

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

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

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

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

2. Opnameduur

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

Inwald (2019) rapporteerde dat er geen verschil was in de opnameduur tussen kinderen die restrictief (bolussen 10 mL/kg) of liberaal (bolussen 20 mL/kg) werden behandeld: mediane opnameduur 4 dagen (IQR 3 tot 7) versus mediane opnameduur 5 dagen (IQR 4 tot 8)) (verschil -1 dag (95% BI -2,5 tot 0,5)). Er werden 10 kinderen (26%) in de restrictieve groep

en 11 kinderen in de liberale groep (32%) opgenomen op de PICU. Er was geen verschil in PICU opnameduur tussen kinderen die restrictief (mediaan 45 uur (IQR 18 tot 143) of liberaal (mediaan 119 uur; IQR 52 tot 228) werden behandeld (verschil −65 uur; 95% BI −171 tot 4)).

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

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

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

Santhanam (2008) rapporteerde dat er geen verschil was in de behoefte aan beademing tussen kinderen die restrictief (20 mL/kg) of liberaal (40 mL/kg) werden behandeld. Behoefte aan beademing werd gerapporteerd bij 32 van de 73 kinderen (43,8%) in de restrictieve groep vergeleken met 38 van de 74 kinderen (51,4%) in de liberale groep (RR 0,85; 95% BI 0,61 tot 1,20).

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
De bewijskracht van RCT's start hoog.

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

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

Aantal beademing(-vrije) dagen
De uitkomst aantal beademing (vrije-)dagen is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias in de studie van Li, 2018 en Inwald, 2019); inconsistentie in

de resultaten (imprecisie); omdat het exacte aantal patiënten per arm onbekend was in de studie van Benakatti (2014) en omdat de studie van Inwald (2019) niet gepowered was op het aantonen van verschillen in deze uitkomstmaat. De bewijskracht komt daarmee uit op een GRADE 'zeer laag'.

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

Conclusies

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

Laag GRADE	Mogelijk is er geen verschil in de opnameduur in het ziekenhuis tussen kinderen die vochtbolussen van 10 mL/kg kregen vergeleken met 20 ml/kg voor sepsis of ernstige septische shock. *Bronnen: (Inwald, 2019)* Mogelijk is er geen verschil in de opnameduur op de PICU tussen kinderen die vochtbolussen van 10 mL/kg kregen vergeleken met 20 ml/kg voor sepsis of ernstige septische shock. *Bronnen: (Inwald, 2019)*

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect is van een restrictieve vochtbehandeling vergeleken met een liberale vochtbehandeling op het aantal beademing (vrije-) dagen bij kinderen met sepsis of ernstige septische shock. *Bronnen: (Benakatti, 2014; Inwald, 2019; Maitland, 2011; Santhanam, 2008)*

- GRADE	Er werden geen studies geïncludeerd waarin was gekeken naar de volgende uitkomstmaten: aantal vaso-actieve infusie (vrije-)dagen, acute nieraandoening of niertransplantatie, meervoudige orgaandisfunctie, cumulatieve vochtbalans en lange termijn (neurologische) uitkomsten. Het is hierdoor onbekend wat het effect van een restrictieve behandeling vergeleken met een liberale behandeling op het voorkomen van deze uitkomstmaten is bij kinderen met sepsis of ernstige septische shock.

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
Samenvattend kunnen we stellen dat het onduidelijk is wat het effect is van een restrictieve vochtbehandeling vergeleken met een liberale vochtbehandeling op de uitkomst van kinderen met sepsis of ernstige septische shock.

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

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

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

Kosten (middelenbeslag)
Gezien de lage kosten van infusievloeistoffen en de onduidelijke uitkomsten speelt het kostenaspect hier geen rol.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders
Niet van toepassing.

Haalbaarheid en implementatie
Niet van toepassing.

Aanbeveling
Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie
Er is geen bewijs is om voor een restrictief dan wel een liberaal vochtbeleid te kiezen. Echter, er zijn wel potentiële nadelen aan een liberaal vochtbeleid verbonden. Om die reden is het logisch om een restrictief vochtbeleid te adviseren ondanks de lage bewijslast. Bij gebrek aan bewijslast kan de kennis van hemodynamische fysiologie hier extra ondersteuning bieden. Het toedienen van vochtbolussen dient om het slagvolume van het hart, en daarmee de cardiac output te vergroten. Met het ophogen van de cardiac output neemt het transport van zuurstof en nutriënten naar de weefsels toe. In geval van shock is dat de meest efficiënte therapie. Op het moment dat het slagvolume niet meer toeneemt zal een vochtbolus tot oedeem leiden en niet meer functioneel zijn. Het slagvolume kan gemeten worden maar dat is vooralsnog voorbehouden aan een intensive care omgeving gezien de complexiteit en de daarvoor noodzakelijke expertise. Klinisch kan het slagvolume (of cardiac output) moeilijk worden ingeschat en kan alleen naar verschillende parameters gekeken worden die een afgeleide vormen. Dit kunnen zijn bloeddruk, hartslag, capillaire refill, diurese en dergelijken. Het lijkt daarom efficiënt om vochtbolussen te gebruiken met een niet te groot volume en deze te sturen op geleide van de genoemde klinische parameters. Zolang er verbetering lijkt te zijn kan een volgende vochtbolus overwogen worden, indien er geen verbetering is dient er geen vochtbolus meer gegeven te worden.

Onze zoekvraag was niet gericht op de soort infuusvloeistof waarmee de vulling gegeven wordt. In de literatuur worden NaCl 0.9% of Ringerlactaat het meest gebruikt. De huidige Nederlandse APLS richtlijn en de Surviving Sepsis Guidelines adviseren om bij shock een vulling met Ringerlactaat te geven.

Dien bij kinderen met een septische shock vochtbolussen van 10 ml/kg toe op geleide van klinische tekenen van de bloedsomloop. Op basis van de huidige APLS richtlijn adviseren wij Ringerlactaat te gebruiken.

Literatuur

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

Flores-González, J. C., Valladares, C. M., Castilla, C. Y., Mayordomo-Colunga, J., Quesada, S. P., Delgado, C. M. M., ... & Romero, A. J. A. (2019). Association of Fluid Overload With Clinical Outcomes in Critically Ill Children With Bronchiolitis: Bronquiolitis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (BRUCIP) Study. Pediatric Critical Care Medicine, 20(3), e130-e136.

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

Li D, Li X, Cui W, ShenH, Zhu H, Xia Y. Liberal versus conservative fluid therapy in adultsand children with sepsis or septic shock. CochraneDatabaseof SystematicReviews 2018, Issue 12. Art.No.: CD010593.

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

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

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

Bijlagen bij submodule 3.1

Evidencetabellen

5 Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Li, 2018	SR and meta-analysis of RCTs *Literature search up to January 16th, 2018.* **A**: Benakatti, 2014 **B**: Maitlan, 2011 **C**: Santhanam, 2008 Study design: **A**: prospective randomized trial **B**: parallel-group randomized trial **C**: parallel-group randomized trial Setting and Country: **A**: paediatric ICU, India **B**: general paediatric wards at 6 clinical centres in	Inclusion criteria SR: RCTs, quasi RCTs and/or cluster RCTs studying adults and children with sepsis and septic shock comparing liberal versus. conservative fluid therapy. Exclusion criteria SR: neonatal sepsis studies *3 paediatric studies included* Important patient characteristics at baseline: *Number of patients; characteristics important to the research question and/or for statistical adjustment (confounding in cohort studies); for example, age, sex, bmi, ...* N, mean age **A**: 101 patients, 3 to 144 months	**A**: conventional fluid regimen (mean 339 (SD 117) mL); n = not reported **B**: group 1: 20 mL of 5% albumin solution per kilogram of body weight; n = 1050 Group 2: 20 mL of 0.9% saline solution per kilogram of body weight; n = 1047 **C**: 40 mL/kg of fluid over 15 minutes followed by dopamine and further titration of therapy to achieve	**A**: restrictive maintenance fluid regimen (mean 42.6 (SD 82.6) mL; n = not reported **B**: no bolus (1.2 mL/kg), n=1044 **C**: 20 mL/kg over 20 minutes up to a maximum of 60 mL/kg over 1 hour followed by dopamine (control protocol) in septic shock; n = 80	End-point of follow-up: **A**: not reported, duration was 12 months **B**: not reported 24 weeks **C**: not reported, 13 months For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control) **A:** not stated **B**: 69 withdrew from group A, 64 withdrew from group B, 44 from the control group. **C**: 6 participants from intervention	All-cause mortality in hospital/ICU Outcome was not further defined. **A:** Data from study A could not be used. Mortality rates in the PICU revealed no clear differences between compared groups (18.5% versus 23.4%; P = 0.54). However, because several participants were absent from each group, we were unable to extract usable data for analysis. **B:** RR 1.45 (95%CI 1.13, 1.86) **C:** RR 0.99 (95%CI 0.49, 1.98) Pooled effect (random effects model): RR 1.38, 95% CI 1.07 to 1.77; NNTH = 34; favoring conservative fluid Heterogeneity (I^2): 3% *Sensitivity analysis for all-cause mortality in hospital/ICU:* Analyzed on the assumption for missing data (with ITT analysis), results showed no clear differences between liberal initial fluid therapy and conservative fluid therapy in risk of death (2 studies; N = 3301; RR 1.26, 95% CI 0.85 to 1.86).	NB: Li, 2018 studies liberal versus. conservative fluid regimen. To interpret data correctly according to the PICO of this chapter, results need to be inverted, as this concerns restrictive versus. liberal. **A:** study data were not quantitatively extracted by authors as number of participants was unknown. **B:** children with severe hypotension were not included in the analysis. **C:** Level of evidence: GRADE (per

	Kenya, Tanzania and Uganda. **C**: emergency department of a public hospital, India <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> **A**: no information provided **B**: funded by the Medical Research Council, UK **C**: no information provided.	**B**: 3141, 60 days old to 12 years old, median age 23 months (IQR 14 to 37 months) **C**: 160, 1 months to 12 years old <u>Sex</u>: **A**: not reported **B**: n=1452 female; n=1689 male. **C**: not reported. <u>Diagnosis:</u> **A**: children with septic shock **B**: children with severe febrile illness and impaired perfusion **C**: healthy children aged between 1 month and 12 years who were triaged as septic shock at the outpatient department <u>Inclusion criteria as reported per individual study:</u> **A**: not reported **B**: Children between 60 days and 12 years of age, presenting with a severe febrile illness complicated by impaired consciousness (prostration or coma), respiratory distress (increased work of breathing), or both, and with impaired perfusion	therapeutic goals (study protocol); n = 80		group, 7 from control group	This indicated that missing data may have had some impact on study findings. <u>All-cause mortality at follow-up</u> Outcome was not further defined. **A:** outcome not reported **B:** mortality rate at 4 weeks follow-up was higher among participants receiving liberal fluid therapy compared to conservative therapy (RR 1.39, 95% CI 1.11 to 1.74; NNTH = 29) I: 254/2097 C: 91/1044 **C:** outcome not reported <u>Pulmonary oedema at over 24 hours</u> Outcome was not further defined. **A:** outcome not reported **B:** no clear differences between liberal fluid and conservative fluid groups in the incidence of pulmonary oedema by 48 hours (RR 1.66, 95% CI 0.67 to 4.12) **C:** outcome not reported <u>Adverse events: hepatomegaly</u> Outcome was not further defined. **A:** outcome not reported **B:** outcome not reported **C:** no clear differences in the incidence of hepatomegaly between the two therapy groups by 60 minutes after infusion (RR 0.95, 95% CI 0.60 to 1.50)	comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroup analysis)

		C: "Healthy children aged between 1 month and 12 years triaged as septic shock at the outpatient department <u>Exclusion criteria as reported per individual study:</u> **A**: not reported **B**: 1. Severe malnutrition 2. Gastroenteritis 3. Non-infectious causes of shock (e.g. trauma, surgery, burns) 4. Conditions for which volume expansion is contraindicated **C**: "Age younger than 30 days, shock due to hypovolaemia, haemorrhage, anaphylaxis, envenomation, diabetic ketoacidosis, inborn errors, of metabolism, drug toxicity, trauma, burns, stridor, near fatal asthma, pre-hospital fluid resuscitation, grade 3 malnutrition, chronic systemic co-morbidities, genetic disorders, malignancies, immunocompromised conditions, human immunodeficiency virus, do not resuscitate orders, physician's decision not to treat, and cardiopulmonary				<u>Adverse events: need for ventilation</u> Outcome was not further defined. **A:** outcome not reported **B:** outcome not reported **C:** no clear differences between the two therapy groups (RR 1.17, 95% CI 0.83 to 1.65) <u>Adverse events: other adverse events</u> Outcome was not further defined. **A:** outcome not reported **B:** by 48 hours after resuscitation, data showed no clear differences between liberal initial fluid and conservative fluid therapy in the incidence rate of adverse events, including: - allergic reactions (N = 3141; RR 1.74, 95% CI 0.36 to 8.37) - neurological sequelae (N =2983; RR 1.03, 95% CI0.61 to 1.75) - increased intracranial pressure (N = 3141; RR 1.54, 95% CI 0.78 to 3.02) - severe hypotension (N = 3141; RR 0.50, 95% CI 0.10 to 2.46 **C:** other adverse events at 60 minutes: no clear differences between the two therapy groups for occurrence of: - desaturation (RR 1.81, 95% CI 0.97 to 3.38) - tracheal intubation (RR 1.30, 95% CI 0.90 to 1.89). <u>Ventilator-free days in patients alive within 28 days</u> Outcome was not further defined.	

		arrest before arrival or within the first hour of resuscitation” Groups comparable at baseline? Unclear				**A:** Results show that liberal initial fluid therapy could lead to fewer ventilation-free days (mean ± SD: 6.3 ± 5.8 days) when compared with conservative fluid therapy (mean ±SD: 9.9± 5.2days; P =0.012). However, study authors did not report in this abstract the number of participants in each group and the data were skewed; we did not perform parameter testing. **B:** outcome not reported **C:** outcome not reported	

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies (cohort studies, case-control studies, case series))[1]

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Inwald, 2019	Type of study: pragmatic, open, multicentre pilot RCT. Setting and country: four regional hospitals with 2 PICUs and nine district general hospitals with an emergency department, UK. Funding and conflicts of interest: This study was funded by the NIHR HTA programme (13/04/105). The authors declare there are no competing interests.	Inclusion criteria: age older than 37 weeks (corrected gestational age) and younger than 16 years; clinical suspicion of infection; and signs of shock—defined as age-adjusted hypotension (less than fifth centile systolic blood pressure (BP) for age or capillary refill time (CRT) greater than or equal to 3 s)—after receipt of 20 mL/kg of bolus fluid. Fifth centile systolic BP was provided to sites in age bands on wallet-sized cards for quick reference (<1 week: <60 mm Hg; 1 week to <1 year: <70 mm Hg; 1 to <2 years: <75 mm Hg; 2 to <5 years: <80 mm Hg; 5 to <12 years: <85 mm Hg; and ≥12 years: <90 mm Hg) Exclusion criteria: prior receipt of more than 20 mL/kg of bolus fluid; conditions in which bolus fluid resuscitation should be curtailed; or full active resuscitation not within the current goals of care. N total at baseline: Intervention: 39 Control: 34 Important prognostic factors[2]: *For example* *Median age (IQR)* *I: 11 (1-35) months* *C: 2 (1-17) months*	10 mL/kg boluses over a 4-hour resuscitation period The resuscitation period was divided into 15 min cycles, with one bolus of either 10 mL/kg to be delivered in each cycle. The maximum amount of fluid that could be given per bolus was either 500 mL (for those allocated to 10 mL/ kg boluses). Fluid type and other interventions were left to the discretion of the treating clinician. At the end of each cycle, if age-adjusted signs of shock persisted, then another bolus of the same size was given within the next 15 min cycle. In participants whose shock resolved or who showed signs of fluid overload, delivery of further fluid boluses was	20 mL/kg boluses over a 4-hour resuscitation period The resuscitation period was divided into 15 min cycles, with one bolus of 20 mL/kg to be delivered in each cycle. The maximum amount of fluid that could be given per bolus was 1000 mL (for those allocated to 20 mL/kg boluses). Fluid type and other interventions were left to the discretion of the treating clinician. At the end of each cycle, if age-adjusted signs of shock persisted, then another bolus of the same size was given within the next 15 min cycle. In participants whose shock resolved or who showed signs of fluid overload delivery of further fluid boluses was withheld. If, within the	Length of follow-up: from July 2016 to April 2017, with follow-up completed on 31 May 2017, mean not reported. Loss-to-follow-up: Intervention: N (%) 1/40 Reasons (describe): not approached for consent (n=1) Control: N (%) 1/35 Reasons (describe): not approached for consent (n=1)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Hospital mortality: Outcome was not defined. I: 0/39 C: 0/34 Mortality at 30 days post randomisation: Outcome was not defined. I: 0/39 C: 0/34 Length of hospital stay: Outcome was not defined. I: median 4 days (IQR 3-7) C: median 5 days (IQR 4-8) Difference: -1 (-2.5 to 0.5)	Notes: 37 (78.7%) of 47 boluses were delivered at the correct volume and within 15 min in the 10 mL/kg group, whereas 24 (54.5%) of 44 boluses were delivered at the correct volume and within 15 min in the 20 mL/kg group

		Sex: *I: 61.5% M* *C: 52.9% M* Groups comparable at baseline? Baseline characteristics were well matched, although there was some imbalance in age and consequently in weight	withheld. If, within the 4-hour resuscitation period, fluid boluses were indicated, that is, signs of shock were present in the absence of signs of fluid overload, cycles were recommenced with allocated boluses until the end of the 4-hour intervention period. After this period, any further treatment was at the discretion of the treating clinician. The maximum amount of fluid that could be given within the pilot trial protocol, regardless of allocation, was 120 mL/kg (excluding the 20 mL/kg bolus prerandomisation)	4-hour resuscitation period, fluid boluses were indicated, that is, signs of shock were present in the absence of signs of fluid overload, cycles were recommenced with allocated boluses until the end of the 4-hour intervention period. After this period, any further treatment was at the discretion of the treating clinician. The maximum amount of fluid that could be given within the pilot trial protocol, regardless of allocation, was 120 mL/kg (excluding the 20 mL/kg bolus prerandomisation)	Incomplete outcome data: Intervention: N (%): 3 Reasons (describe): not described Control: N (%): 2 Reasons (describe) not described	Length of PICU stay: I: 45 hours (IQR 18-143); n=10 C: 119 hours (IQR 52-228); n=11 Difference: −65 (−171 to 41) Receipt of mechanical ventilation: I: 4/36 C: 8/32 Difference: −13.9 (−32.1 to 4.3) Duration of mechanical ventilation: I: median 6 days (IQR 4-8) C: median 5.5 (IQR 4-8,5) Difference: 0 (−5.9 to 5.9)	No power calculation was used to determine sample size as there was no primary outcome defined in this small pilot RCT.

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study **First author, year**	**Appropriate and clearly focused question?[1]** **Yes/no/unclear**	**Comprehensive and systematic literature search?[2]** **Yes/no/unclear**	**Description of included and excluded studies?[3]** **Yes/no/unclear**	**Description of relevant characteristics of included studies?[4]** **Yes/no/unclear**	**Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5]** **Yes/no/unclear/notapplicable**	**Assessment of scientific quality of included studies?[6]** **Yes/no/unclear**	**Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7]** **Yes/no/unclear**	**Potential risk of publication bias taken into account?[8]** **Yes/no/unclear**	**Potential conflicts of interest reported?[9]** **Yes/no/unclear**
Li, 2018	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	No, studies compared different boluses but data were pooled in one meta-analysis.	No, because <10 studies were included publication bias was not studied by the author.	Unclear, in two of the included studies conflict of interest was not reported.

1. **Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.**
2. **Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.**
3. **Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.**
4. **Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.**
5. **Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).**
6. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table et cetera).**
7. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I^2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
9. **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference	Describe method of randomisation[1]	Bias due to inadequate concealment of allocation?[2] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up?[5] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis?[6] (unlikely/likely/unclear)
Inwald, 2019	Extracted from study protocol via: https://www. journalslibrary. nihr. ac. uk/ programmes/ hta/ 1304105/#/. "Eligible patients will be randomised on a 1:1 basis to bolus fluid resuscitation with either 20 ml/kg or 10 ml/kg boluses using sealed opaque envelopes available at each site" "…allocation will be by randomised permuted blocks (with variable block lengths), stratified by recruiting site only. Patient randomisation must be performed prior to commencement of any study intervention"	Unclear, patients were unaware of allocation because they were informed until after the intervention about the study. Randomisation was stratified per site, so presumably all staff was aware of treatment allocation.	Unlikely, patients were not aware they participated in the trial until after the intervention.	Unclear, as randomisation was stratified per site, presumably all staff was aware of treatment allocation.	Unclear, not reported.	Unlikely	Unlikely	Unlikely, all patients were studied as intention to treat.

1. **Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.**
2. **Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.**

3. **Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignement influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.**
5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

3.2 Submodule Vasoactieve medicatie

Inleiding

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

Zoeken en selecteren

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

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

P: kinderen met septische shock;
I: vroege vasoactieve medicatie (binnen het eerste uur);
C: geen vasoactieve medicatie;
O: mortaliteit door sepsis, morbiditeit door sepsis, opnameduur ziekenhuis, opnameduur IC, nierinsufficiëntie, cumulatieve vochtbalans.

<u>Relevante uitkomstmaten</u>

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

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

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

<u>Zoeken en selecteren (Methode)</u>

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

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

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

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

Resultaten

1. Mortaliteit (cruciaal)

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

2. Morbiditeit (belangrijk)

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

3. Opnameduur ziekenhuis (belangrijk)

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

4. Opnameduur IC (belangrijk)

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

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

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

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

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

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

Conclusies

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect is van een behandeling met vroege behandeling met noradrenaline en vloeistofrestrictie vergeleken met meer liberale vochtbolussen op mortaliteit bij kinderen met septische shock. *Bronnen: (Ranjit, 2016)*

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

Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk wat het effect is van een behandeling met vroege behandeling met noradrenaline en vloeistofrestrictie vergeleken met meer liberale vochtbolussen op cumulatieve vochtbalans bij kinderen met septische shock. *Bronnen: (Ranjit, 2016)*

- GRADE	Er werden geen studies geïncludeerd waarin werd gekeken naar de volgende uitkomstmaten: morbiditeit, opnameduur ziekenhuis en nierinsufficiëntie. Het is hierdoor onbekend wat het effect van een behandeling met vroege behandeling met noradrenaline en met vloeistofrestrictie vergeleken met meer royale vochtbolussen op het voorkomen van deze uitkomstmaten is bij kinderen met een septische shock.

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling
De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
Op basis van de literatuursearch is het onduidelijk wat het effect is van een behandeling met vroege behandeling met noradrenaline en vloeistofrestrictie vergeleken met meer liberale vochtbolussen op mortaliteit bij kinderen met septische shock.

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

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

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

Kosten (middelenbeslag)
Niet van toepassing.

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

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

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

Aanbeveling
Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie
Het is onduidelijk of een beleid met vroeg starten van nor-epinephrine en restrictieve vochtbolussen effectiever is dan een liberaler vochtbeleid. Echter overvulling is geassocieerd met een minder goede outcome en ernstige hypotensie kan veroorzaakt worden door systemische vasoplegie die niet goed reageert op volumetherapie. Daarom is bij kinderen met hypotensie, naast vochtbolussen, het vroeg starten van noradrenaline met septische shock te overwegen.

Op de intensive care worden vasoactieve middelen meestal toegediend via een centraal veneuze catheter (CVC) in verband met het risico op extra-vasatie. Echter in gevallen van shock kan niet altijd gewacht worden op het inbrengen van een CVC en dient snel begonnen worden via de intraveneuze toegang die wel voor handen is.

Het verdient daarom aanbeveling de noradrenaline te verdunnen en toe te dienen via een goed lopend perifeer infuus. Omdat er een klein risico op extravasatie is dient het infuus regelmatig gecontroleerd te worden. Verdunning kan worden uitgevoerd door 1 mg noradrenaline op te lossen in 50 ml NaCl 0,9% of gluc 5%, zo wordt een oplossing van 20 microgram/ml verkregen. De startdosering is ongeveer 0,1 microgram/kg/min op geleide van bloeddruk.

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

Literatuur

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

Bijlagen bij submodule 3.2

Evidencetabellen

5 Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies (cohort studies, case-control studies, case series))[1]

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Ranjit, 2016	Type of study: prospective observational study with historical cohort for comparison Setting: PICU of tertiary referral children's hospital Country: India Source of funding: non-commercial	Inclusion criteria: patients with unresolved shock after 30 ml/kg fluid, age 1 month to 16 years with presumed infection and unresolved shock after 30 ml/kg fluid. Shock was defined according to the ACCM/Pediatric Advanced Life Support (PALS) guidelines for defining severe sepsis. Exclusion criteria: vasoconstricted shock including dengue shock. Conditions where NE might cause worsening of circulatory status, i.e., cardiogenic shock, moribund patients including need for CPR. Premorbid conditions including malaria, malnutrition, anemia, and where extended MMM could	Norepinephrine was initiated at 0.05 to 0.1 mcg/kg/min through a peripheral line. Ultrasound cardiac output monitor (USCOM) monitoring was also performed in addition to MMM. The time between the two consecutive measurements did not exceed 2 h. Peripheral NE infusion was changed to central NE as soon as central access was secured. If shock was unresolved after initial fluid bolus plus NE, further cardiovascular therapy (fluid, inotrope, or pressor) was directed by the findings of MMM.	Following early stabilization including point-of-care testing, first-hour antibiotics, and respiratory support, ≥40 ml/kg fluids were infused, and inotropes-vasopressors were initiated. MMM was performed in order offer customized cardiovascular therapy for those with unresolved shock.	Length of follow-up: not reported Loss-to-follow-up: none reported	1. Mortality Effect measure: RR (95% CI): I: 3/27 C: 4/41 RR 1.14 (0.28 to 4.69) 2. Morbidity Not reported 3. Length of stay hospital Not reported 4. Length of stay PICU in days Effect measure: median (survivors) I: 4 (3-6) C: 6 (4-8)	Comparison group is historical cohort. No randomization study.

		not be performed within 4 h of shock recognition. <u>N total at baseline</u>: Intervention: 27 Control: 41 <u>Important prognostic factors</u> *Age and sex not reported* Groups comparable at baseline? unknown				P=0.002 <u>5. Renal insufficiency</u> Not reported <u>6. Cumulative fluid balance</u> Defined as 24-h positive fluid balance (96 mL/kg): mean±SD I: 4.8±4.5 C: 9.6±3.8 P=0.0001	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures .**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.**

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Study reference (first author, year of publication)	**Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?**[1] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?**[4] (unlikely/likely/unclear)
Ranjit, 2016	Likely, historical cohort used for comparison. Characteristics of groups not reported.	Unclear, follow-up time not reported	Unclear, measurements of different cohorts not specified (for example duration of follow-up for mortality)	Likely, no adjustments for prognostic factors were made

1. **Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.**
2. **2 Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.**
3. **Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.**
4. **Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Duke, 2002	Betreft kinderen met meningitis
Inwald, 2018	Kwalitatieve haalbaarheidsstudie van FiSH trial
O'Hara, 2018	Kwalitatieve haalbaarheidsstudie van FiSH trial
Ranjit, 2016	Niet gerandomiseerd, betreft historisch cohort.
Singhi, 1995	Betreft kinderen met meningitis
Silverdes, 2016	Minder recent dan Li (2018)

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen
Medline (OVID) 1980 – juli 2019	1 exp SEPSIS/ or (sepsis or sepses or septic).ti,ab,kw. or exp Meningitis, Bacterial/ or meningitis.ti,ab,kw. (245306) 2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2359330) 3 1 and 2 (47786) 4 (restrictive or restricted or liberal or conservative).ti,ab,kw. and (exp Fluid Therapy/ or fluid*.ti,ab,kw.) (7997) 5 3 and 4 (108) 6 limit 5 to (english language and yr="1980- 2019") (98) 7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (403769) 8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1877167) 9 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3222277) 10 6 and 7 (13) 11 (6 and 8) not 10 (15) 12 (6 and 9) not (10 or 11) (31) 13 10 or 11 or 12 (59) = 59 (59 uniek)
Embase (Elsevier)	('sepsis'/exp OR sepsis:ti,ab OR sepses:ti,ab OR septic*:ti,ab OR 'bacterial meningitis'/exp OR meningitis:ab,ti) AND (infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new born*':ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp/mj OR minors*:ti,ab OR 'boy'/exp OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR adolescen*:ti,ab OR juvenil*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR pubescen*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR peadiatric*:ti,ab OR school:ti,ab OR prematur*:ti,ab OR preterm*:ti,ab OR 'pediatrics'/exp) AND ((restrictive:ab,ti OR restricted:ab,ti OR liberal:ab,ti OR conservative:ab,ti) AND ('fluid therapy'/exp OR 'fluid balance'/exp OR fluid*:ab,ti)) AND (english)/lim AND (1980-2019)/py NOT 'conference abstract':it *Gebruikte filters:*

	Systematische reviews: ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) *RCT's:* ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it *Observationeel onderzoek:* 'major clinical study'/exp OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) = 105 (100 uniek)

3.3 Submodule Empirisch antibioticabeleid

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

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

Samenvatting literatuur
Niet van toepassing.

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

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

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

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

Voor deze richtlijn is met behulp van ISIS-AR data een analyse verricht naar isolaten uit bloedkweken en urinekweken die gelijktijdig (± 2 dagen) zijn afgenomen en waarbij de isolaten overeenkomstig zijn (determinatie en antibiogram) bij kinderen van 1 maand tot en met 17 jaar. Aanname hierbij is dat het focus voor deze positieve bloedkweken dan waarschijnlijk de urinewegen waren. Echter, deze analyse blijft een ruwe benadering van de verwekkers van urosepsis bij kinderen, omdat ISIS-AR niet over aanvullende klinische gegevens beschikt. Vanwege het ontbreken van klinische context konden de ISIS-AR data ook niet worden gebruikt voor een analyse van verwekkers van sepsis bij kinderen met een ander focus.

De uitkomsten van deze analyse zijn weergegeven in tabel 3.3.1 en 3.3.2.

Tabel 3.3.1 Bloedkweek isolaten bij kinderen van 1 maand tot en met 17 jaar met dezelfde species in urine* Periode 2015-2019 (Bron: ISIS-AR)

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

*** Bloedkweek afgenomen ± 2 dagen ten opzichte van urinekweek. Het betreft poliklinisch en klinisch afgenomen kweken.**
**** *S. epidermidis* (n= 10) en *S. haemolyticus* (n= 1) zijn buiten beschouwing gelaten**

Van 2015 tot 2019 zijn in totaal 277 bloedkweek isolaten gerapporteerd (exclusief *S. epidermidis* en *S. haemolyticus*), afgenomen bij kinderen met daarbij gelijktijdig (± 2 dagen) hetzelfde micro-organisme in de urinekweek (tabel 3.3.1). In 65% van de gevallen betrof dit *E. coli*. Op de tweede plaats staan *Klebsiella* spp. met ongeveer 10%. Andere Enterobacterales soorten inclusief AmpC positieve soorten komen gezamenlijk in circa 7 tot 8% van de gevallen voor, in het geval van *Pseudomonas aeruginosa* is dit 2,2%.

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

Tabel 3.3.2 Resistentie van *E. coli* bloedkweek isolaten* bij kinderen van 1 maand -17 jaar Periode 2015-2019 (Bron: ISIS-AR)

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

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

De SWAB adviseert bij een urosepsis met onbekende verwekker een combinatie van amoxicilline/clavulaanzuur met gentamicine of ceftriaxon met gentamicine. Het frequente voorkomen van *E. coli* (65%) en het hoge percentage amoxicilline/clavulaanzuur resistentie (27%) ondersteunt de keuze voor een combinatie van amoxicilline/clavulaanzuur met

gentamicine (6% resistentie), zie tabel 3.3.2. AmpC positieve Enterobacterales spp. en *Pseudomonas aeruginosa* zijn altijd amoxicilline/clavulaanzuur resistent, waardoor het toevoegen van gentamicine als empirische therapie ook hiervoor meerwaarde heeft. Een potentieel nadeel van gentamicine is nefrotoxiciteit en ototoxiciteit. Echter, in de regel zal het een kortdurende behandeling betreffen, want zodra kweekuitslagen (deels) bekend zijn (meestal binnen 1 tot 2 dagen) kan de antibiotische behandeling meestal voortgezet worden met een regime zonder gentamicine. Bij een combinatie van amoxicilline/clavulaanzuur met kortdurend gentamicine wordt de potentiële toxiciteit acceptabel geacht wanneer deze wordt afgezet tegen het risico van inadequate empirische behandeling van urosepsis.

De meerwaarde van gentamicine in combinatie met ceftriaxon lijkt minder groot maar niet geheel verwaarloosbaar. Voorafgaand antibioticagebruik, eerdere kweken, lokale epidemiologie, de mate van ziek zijn, contra-indicaties en lokale voorkeur spelen dan ook een rol spelen bij de afweging om gentamicine aan ceftriaxon toe te voegen.

Aanbeveling

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

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

Voor de keuze van empirische antibiotische behandeling van sepsis bij kinderen wordt verwezen naar het digitale antibioticumboekje (tabblad kinderen) van de SWAB (https://children.swabid.nl).

Voor doseringen wordt verwezen naar het Kinderformularium (https://www.kinderformularium.nl/).

Module 4 Organisatie van zorg

Uitgangsvragen

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

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

4.1 Submodule Overdracht van een kind met sepsis

Inleiding

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

Daarom is het van belang dat er een zo volledig mogelijke, gestructureerde en interdisciplinaire overdracht plaatsvindt, welke alle problemen van het kind belicht.

Zoeken en selecteren

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

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

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

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

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
Gestandaardiseerde overdrachtsformulieren en hulpmiddelen verbeteren patiënt uitkomsten, gevoel van voldoening van de gebruiker, samenwerking in een team, vertrouwen, communicatie en werk flow. Daarnaast nemen het aantal technische fouten, complicaties en overdrachtsfouten af. Tevens kan een overdacht erg medisch gericht zijn, terwijl een interdisciplinaire aanpak zorgt voor een volledigere overdracht van informatie. Het gebruik van gestandaardiseerde overdrachtsformulieren en hulpmiddelen is niet geassocieerd met een toename van overdrachtstijd.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
Van belang is dat kind en ouders kunnen vertrouwen op de continuïteit van zorg.

Kosten (middelenbeslag)
Niet van toepassing.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders
Niet van toepassing.

Haalbaarheid en implementatie
Niet van toepassing.

Aanbeveling

Implementeer een overdracht hulpmiddel, welke multidisciplinair is. Zorg voor een adequate implementatie van het hulpmiddel. Zorg dat de overdracht gestructureerd volgens een vaste volgorde (bijvoorbeeld met een checklist) plaatsvindt, zowel mondeling als schriftelijk.

Literatuur

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

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

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

Bijlagen bij submodule 4.1

Evidencetabellen
Geen.

Exclusietabel
Geen.

Zoekverantwoording
Geen.

4.2 Submodule Nazorg na doorgemaakte sepsis

Inleiding

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

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

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

Zoeken en selecteren

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

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

P: kinderen die in het ziekenhuis hebben gelegen;
I: doorgemaakte sepsis;
C: geen doorgemaakte sepsis;
O: lange termijneffecten: psychosociale gevolgen, kwaliteit van leven, functionele gezondheid, fysieke gevolgen.

<u>Relevante uitkomstmaten</u>

De werkgroep achtte lange termijneffecten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

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

De werkgroep definieerde geen grenzen voor klinische besluitvorming.

<u>Zoeken en selecteren (Methode)</u>

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

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

Resultaten

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

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Syngal (2018) verrichtte een narratieve review naar de lange termijneffecten van ernstige sepsis bij kinderen. In april en mei 2018 werd een search verricht in Pubmed/Medline, waarbij beperkt werd tot de leeftijd 0 tot 18 jaar en publicaties in het Engels. Literatuur over volwassenen werd alleen geïncludeerd als gegevens op specifieke onderdelen voor kinderen misten. In totaal werden 33 studies in de review opgenomen. Langetermijn uitkomsten en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven na ernstige sepsis werden gedefinieerd als elke uitkomst die zich voordeed na ontslag uit het ziekenhuis na een episode van ernstige sepsis die de overlevende of de familieleden van de overlevende trof. Omdat de kwaliteit van de studies niet werd beoordeeld en er geen individuele studiekarakteristieken werden gerapporteerd, werd besloten om de individuele studies uit de review die lange termijn uitkomsten na ernstige sepsis rapporteren, te beschrijven en te beoordelen. Bekeken werd of de studies die Syngal includeerde voldeden aan de inclusiecriteria. Redenen waarom studies niet konden worden meegenomen in de literatuuranalyse waren: niet uitgevoerd onder kinderen met sepsis (Board, 2004; Drotar, 1997; Klassen, 2007; Noyes, 1999; Rees, 2004), geen controlegroep zonder sepsis meegenomen (Farris, 2013; Weiss, 2015) en geen rapportage van de gedefinieerde uitkomstmaten (Czaja, 2009; Watson, 2002).

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

Buysse (2008) verrichtte een prospectieve cohortstudie naar de gezondheidsgevolgen en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven bij kinderen met meningokokken septische shock tot 2 jaar na ontslag van de PICU. Kinderen en hun ouders van 1 PICU in Nederland tussen de leeftijd van 1 maand en 18 jaar konden geïncludeerd worden indien ze een klinisch beeld van meningokokken septische shock hadden. Twee jaar na ontslag werden de kinderen en hun ouders uitgenodigd voor een interview en werden vragenlijsten ingevuld. Van de 53 geschikte families deden er 47 mee aan het onderzoek. Kwaliteit van leven werd

gemeten met de 'Child health questionnaire' bij de kinderen en met de 'Study 36-item Short-Form Health Survey (SF36)' bij de ouders. De 'Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL)' werd gebruikt voor de kinderen die nog niet naar school gingen (0 tot en met 3 jaar). Er werd gebruik gemaakt van verschillende normatieve samples van Nederlandse kinderen voor de 3 vragenlijsten over kwaliteit van leven.

Resultaten

1. Psychosociale gevolgen

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

2. Kwaliteit van leven

Buysse (2008) rapporteerde de uitkomsten van de items van verschillende vragenlijsten voor kwaliteit van leven die gebruikt waren voor de leeftijdsgroepen 0 tot 3 jaar (ITQOL, N=19) en 4 tot 17 jaar (CHQ-PF50, N=26) en voor de ouders (SF-36, N=45), en vergeleek de gemiddelden met de gemiddelden in een Nederlandse referentiepopulatie. Bij de ITQOL was er een significant verschil op de items fysieke mogelijkheden (septische shock groep SSG gemiddeld 91 (SE 5,3); referentiegroep (RG) gemiddeld 97 (SE 0,5)), algemene gezondheidperceptie (SSG gemiddeld 57 (SE 3,7); RG gemiddeld 79 (SE 0,7)), impact van ouders emotie (SSG gemiddeld 85 (SE 4,8); RG gemiddeld 92 (SE 0,5)) en verandering in gezondheid (SSG gemiddeld 97 (SE 2,6); RG gemiddeld 56 (SE 1,0)). Bij de CHQ-PF50 was er een significant verschil op de items fysiek functioneren (septische shock groep SSG gemiddeld 98 (SE 0,9); RG gemiddeld 99 (SE 0,2)), algemene gezondheidperceptie (SSG gemiddeld 62 (SE 3,6); RG gemiddeld 83 (SE 0,7)) en fysieke samenvatting (SSG gemiddeld 52 (SE 1,2); RG gemiddeld 56 (SE 0,3)). Bij de ouders was er een significant verschil op de items rol beperkingen vanwege fysiek functioneren (SSG gemiddeld 87 (SD 4,3); RG gemiddeld 83 (SD 2,5)), lichaamspijn (SSG gemiddeld 85 (SD 2,9); RG gemiddeld 79 (SD 1,4)). Kanttekening bij deze resultaten is dat niet gecorrigeerd werd voor eventuele confounding en dat niet bekend is hoe groot de referentiegroep was en hoe deze werd samengesteld.

3. Functionele gezondheid

Geen van de studies rapporteerde functionele gezondheid als uitkomstmaat.

4. Fysieke gevolgen

Geen van de studies rapporteerde fysieke gevolgen als uitkomstmaat.

Bewijskracht van de literatuur

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

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

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

Conclusies

- **GRADE**	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over psychosociale gevolgen van het doormaken van sepsis in het ziekenhuis. Het is hierdoor onbekend wat het lange termijneffect van het doormaken van sepsis in het ziekenhuis is op psychosociale gevolgen, vergeleken met kinderen die geen sepsis hebben doorgemaakt.

Zeer laag **GRADE**	Het is onduidelijk wat het lange termijneffect is van het doormaken van sepsis in het ziekenhuis op kwaliteit van leven vergeleken met kinderen die geen sepsis hebben doorgemaakt. *Bronnen: (Buysse, 2008)*

- **GRADE**	Er werden geen studies geïncludeerd waarin werd gekeken naar de uitkomstmaten functionele gezondheid en fysieke gevolgen. Het is hierdoor onbekend wat het lange termijneffect van het doormaken van sepsis in het ziekenhuis is op functionele gezondheid en fysieke gevolgen, vergeleken met kinderen die geen sepsis hebben doorgemaakt.

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

<u>Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs</u>

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

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

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

Farris (2013) verrichtte een retrospectieve cohortstudie in 104 klinieken in 18 verschillende landen. Kinderen tussen 38 weken en 17 jaar werden geïncludeerd als ze vermoedelijke of bewezen infectie en systemische ontsteking hadden, of de aanwezigheid van door sepsis

geïnduceerde cardiovasculaire verstoring (ondanks adequate vloeistofreanimatie) en ademhalingsstoornissen binnen de 12 uur voorafgaand aan de inschrijving. Het was niet noodzakelijk voor inclusie dat er ernstige sepsis aanwezig was bij opname. POPC score werd gemeten op baseline en 28 dagen na inclusie. De kinderen die 28 dagen na inclusie overleden waren (N=82; 17% van het cohort), werden niet geïncludeerd in de analyse. In totaal werden er 363 kinderen geïncludeerd in de analyse. De gemiddelde leeftijd van de kinderen was 3,7 jaar (range 0,1 tot 16,1) bij opname. De gemiddelde follow-up was 14 maanden (range 10 tot 28 maanden). 132 van de 384 (34%) kinderen hadden een toename in POPC score van minimaal 1 punt na 28 dagen. De meerderheid van de kinderen met deze slechte functionele uitkomst (83%) lag na 28 dagen in het ziekenhuis, terwijl de meerderheid van de kinderen met een goede functionele uitkomst (71%) na 28 dagen thuis was.

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

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

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

<u>Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)</u>

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

Omdat er rondom sepsis nog veel onwetendheid is onder het grote publiek, is aandacht voor informatieoverdracht en voorlichting van belang. Het actief communiceren over de term 'sepsis' en het aanbieden van informatie over het ziektebeeld, het mogelijke beloop en het herstel, kan ouders en kind duidelijkheid en houvast bieden. In dit kader is ook de informatievoorziening naar de eerste lijn, inclusief het advies alert te zijn op lange termijn gevolgen een aandachtspunt.

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

Kosten (middelenbeslag)
Niet van toepassing.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
Niet van toepassing.

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

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

- Vraag bij een controle afspraak na een ziekenhuisopname, waarbij het kind is behandeld voor sepsis, specifiek na of er problemen zijn op fysiek, cognitief, emotioneel en sociaal vlak.
- Communiceer duidelijk over 'sepsis' en geef het kind en ouders mondelinge en schriftelijke informatie.
- Pas de methodiek van het Medische Kindzorg Systeem toe bij het inrichten van de nazorg (https://integralekindzorgmetmks.nl/). Maak bij ontslag een hulpbehoeftescan waarbij ook afspraken worden gemaakt over de follow-up.

Literatuur
Als, L. C., Nadel, S., Cooper, M., Pierce, C. M., Sahakian, B. J., & Garralda, M. E. (2013). Neuropsychologic function three to six months following admission to the PICU with

meningoencephalitis, sepsis, and other disorders: a prospective study of school-aged children. Critical care medicine, 41(4), 1094-1103.

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

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

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

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

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

Bijlagen bij submodule 4.2

Evidencetabellen

5 Evidence table for prognostic factor studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Prognostic factor(s)	Follow-up	Estimates of prognostic effect	Comments
Als, 2013	Type of study: prospective observational case-control study Setting and country: 2 PICU's, UK Funding and conflicts of interest: non-commercials funding, some authors conflicts reported	Inclusion criteria: 5-16 yrs, 1) children admitted with meningoencephalitis, 2) children admitted with sepsis, and 3) children admitted with nonneurologic and nonseptic critical illnesses, termed patient controls. Exclusion criteria: presented with a condition, other than meningoencephalitis, likely to have an effect on neuropsychological function; discharged to palliative care, re-admitted to the PICU more than 48 hours after initial discharge, if no discharge summary was available at the time of recruitment, if they lived overseas, or if there were no contact details. N=88 (22 with sepsis) Median age (IQR): 9.5 (6.8-14.0) Sex: 61% M / 39% F (in total cohort) Potential confounders or effect modifiers: none	Neuropsychologic Battery	Duration or endpoint of follow-up: 3 to 6 months after discharge For how many participants were no complete outcome data available? 0	*1. Psychosocial effects* Global neuropsychological index: sepsis groups differed significantly from the healthy controls (P = 0.03) *2. Quality of life* Not reported *3. Functional health* Not reported *4. Physical effects* Not reported	3 subgroups (meningoencephalitis, septic illness, or other critical illnesses). Not all outcomes reported for subgroups (only in text).
Buysse, 2008	Type of study: prospective cohort study	Inclusion criteria: children aged 1 month to 18 yrs with a clinical picture of meningococcal septic shock, defined as septic shock with petechiae/ purpura, requiring intensive care treatment, and their parents.	Describe prognostic factor(s) and method of measurement:	Duration or endpoint of follow-up: 2 years	<u>1. Psychosocial effects</u> Not reported <u>2. Quality of life</u>	SSG = Septic shock group RG = Reference group

	Setting and country: PICU of 1 tertiary care university hospital, The Netherlands Funding and conflicts of interest: non-commercial funding, no conflicts of inderest	Exclusion criteria: Families who were not Dutch speaking. N=47 families Median age (range): 3.7 (0.1 to 16.1) Sex: 60% M / 40% F Potential confounders or effect modifiers: none		For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 2 (4.3) Reasons for incomplete outcome data described?	*ITQOL (0-3 yr, n=19), mean (SE)* Physical abilities: SSG 91 (5.3) / RG 97 (0.5); P<0.05 Bodily pain: SSG 88 (4.3) / RG 84 (0.8); P=NS Parental Impact emotional: SSG 85 (3.8) / RG 92 (0.5); P<0.05 Family cohesion: SSG 69 (5.1)/ RG 75 (0.9); P=NS *CHQ-PF50 (4-17 yr, n=26), mean (SE)* Physical functioning: SSG 98 (0.9) / RG 99 (0.2); P<0.05 Bodily pain: SSG 81 (4.4) / RG 86 (0.9); P=NS Parental Impact emotional: SSG 81 (3.4) / RG 86 (0.8); P=NS Family cohesion: SSG 68 (3.1)/ RG 72 (1.0); P=NS *SF-36 (parents, n=45), mean (SE)* *Physical functioning: SSG 90 (2.2) / RG 92 (0.9); P=NS* *Bodily pain: SSG 85 (2.9)/ RG 79 (1.4): P<0.05* *3. Functional health* Not reported *4. Physical effects* Not reported	

Table of quality assessment - prognostic studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Altman DG (2001). Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. London: BMJ Books; Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P (1994). Users' guides to the medical literature. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA,272:234-7)

Study reference (first author, year of publication)	**Was there a representative and well-defined sample of patients at a similar point in the course of the disease?** (yes/no/unclear)	**Was follow-up sufficiently long and complete?** (yes/no/unclear)	**Was the outcome of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Was the prognostic factor of interest defined and adequately measured?** (yes/no/unclear)	**Was loss to follow-up / incomplete outcome data described and acceptable?** (yes/no/unclear)	**Was there statistical adjustment for all important prognostic factors?** (yes/no/unclear)	**Level of evidence**
Als, 2013	No, control cohort consisted of matched family or friends	Yes	No, not specified for subgroups	Yes	Yes	NA	B
Buysse, 2008	No, control cohort consisted of a representative sample of Dutch children	Yes	Yes, but different questionnaire used for age groups.	Yes	Yes	NA	B

A1: Meta-analysis of at least 2 independent studies of level A2
A2: Prospective inception cohort* (patients enrolled at same point in disease course), adequate study size and follow-up (≥80%), adequate control for confounding and no selective loss to follow-up
B: Prospective cohort* but not fulfilling all criteria for category-A2, retrospective cohort study or, case-control study, or cross-sectional study
C: non-comparative study

*** untreated controls from a RCT can also be considered as a cohort.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Chandran, 2011	Kinderen die een bacteriële meningitis hebben doorgemaakt.
Killien, 2019	Geen vergelijking met kinderen die geen sepsis hebben doorgemaakt.
Studie geïncludeerd in Syngal, 2018:	
Board, 2004	Andere onderzoeksgroep: kinderen op PICU (niet specifiek sepsis)
Czaja, 2009	Andere uitkomstmaten: mortaliteit en heropname
Drotar, 1997	Andere onderzoeksgroep: kinderen met chronische gezondheidsproblemen
Klassen, 2007	Andere onderzoeksgroep: kinderen met kanker
Noyes, 1999	Andere onderzoeksgroep: kinderen op PICU (niet specifiek sepsis)
Poichard, 2001	Andere onderzoeksgroep: kinderen en volwassenen op IC (niet specifiek sepsis)
Rees	Andere onderzoeksgroep: kinderen op PICU (niet specifiek sepsis)
Watson	Andere uitkomstmaten: mortaliteit en ziekenhuiskosten

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000 – juli 2019	1 exp *SEPSIS/ or (sepsis or sepses or septic).ti,kw. or exp *Meningitis, Bacterial/ or (meningitis or 'bacterial infection*').ti,kw. (140123) 2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (2365307) 3 1 and 2 (24963) 4 exp Aftercare/ or (aftercare or longterm or long term).ti,ab,kw. (923919) 5 3 and 4 (636) 6 limit 5 to (english language and yr="2000- 2019") (466) 7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review$1).tw. or (systematic adj overview$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (406111) 8 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1882820) 9 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3233974) 10 6 and 7 (50) 11 (6 and 8) not 10 (40) 12 (6 and 9) not (10 or 11) (170) 13 10 or 11 or 12 (260) = 260 (waarvan 50 systematische reviews)	**74** (systematische reviews)
Embase (Elsevier)	('sepsis'/exp/mj OR sepsis:ti OR sepses:ti OR septic*:ti OR 'bacterial meningitis'/exp/mj OR meningitis:ti) AND (infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new born*':ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp/mj OR minors*:ti,ab OR 'boy'/exp OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR adolescen*:ti,ab OR juvenil*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR pubescen*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR	

	paediatric*:ti,ab OR peadiatric*:ti,ab OR school:ti,ab OR prematur*:ti,ab OR preterm*:ti,ab OR 'pediatrics'/exp) AND ('aftercare'/exp OR aftercare:ti,ab OR 'long term':ti,ab OR longterm:ti,ab) AND (english)/lim AND (2000-2019)/py NOT 'conference abstract':it *Gebruikte filters:* *Systematische reviews:* ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) *RCT's:* ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it *Observationeel onderzoek:* 'major clinical study'/exp OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) = 520 (waarvan 47 systematische reviews)	

Bijlage 1 Overzicht input schriftelijke knelpunteninventarisatie

Genodigde organisaties	1. Zijn er wat u betreft knelpunten rondom sepsis bij kinderen die momenteel nog niet geadresseerd worden in het raamwerk?	2. Zijn er concept uitgangsvragen opgenomen in het raamwerk waar u zich niet in kan vinden?	3. Welke 3 concept uitgangsvragen (of nieuwe knelpunten) hebben voor u de hoogste prioriteit?	Reactie werkgroep
NVNG	Diagnostiek: rol beeldvorming??? FDG-PET (zoals bij volwassenen bij sepsis/S.aureus bacterieme in de landelijke richtlijn staat), andere beeldvorming	Voor mij is het niet duidelijk wat er met point of care testen met biomarkers bedoeld wordt	/	Met point-of-care testen worden biomarkers (zoals PCT, CRP, leucocyten getal) bedoeld en geen beeldvorming
NVK (SPII)	Snelheid van toedienen antibiotica, keuze en snelheid IV vulling, keuze inotropie.	1. Dient er wel of geen lumbaalpunctie te worden verricht als onderdeel van de standaard diagnostiek voor sepsis bij kinderen? Lijkt mij evident en een vraag die iedereen zo al zal kunnen beantwoorden, nl NEE	1. Hoe dient de intake van een kind dat binnenkomt op de …; 2. Keuze AB, vulling, inotropie	De werkgroep vindt de vraag over lumbaalpunctie ook relevant en heeft hiervoor een uitgangsvraag opgenomen in het raamwerk. De werkgroep heeft besloten 2 aparte uitgangsvragen op te nemen in het raamwerk voor inotropie en vulling.
NVK	Ik mis het onderdeel "herkenning" (kliniek)	/	/	Dit wordt in de eerste uitgangsvraag behandeld: Wat is de effectiviteit van een vroeg signaleringsysteem in het herkennen van sepsis bij kinderen in het ziekenhuis?
NVMM	Wat is het optimale bloedkweekvolume in relatie tot gewicht/leeftijd? Volstaat een enkele venapunctie?	/	1. punt 5 (verwekkers, resistentiepatroon); 2. punt 1 (wel/niet lumbaalpunctie); 3.	Er zal geen aparte search worden gedaan voor optimale bloedkweekvolume, maar er

			punt 6 (intake SEH verdenking sepsis) (en ook bloedkweekvolume)	zal een tabel opgenomen worden bij welk gewicht/leeftijd je welk setje gebruikt (als onderdeel van UV3 point of care testen). Venapunctie wordt opgenomen als subvraag.
V&VN, V&VN ambulancezorg	Nee	Nee	1. Organisatie van zorg; 2. Behandeling; 3. Diagnostiek resistentiepatronen	Dank voor uw reactie. Wij zullen dit meenemen in de prioritering van de uitgangsvragen.
V&VN, V&VN ambulancezorg	Vroegsignalering van sepsis bij kinderen door verpleegkundigen en andere zorgprofessionals op de verpleegafdeling: kinderafdeling en kinder IC. Wat is de relatie van het gebruik van de PEWS tot vroegtijdig herkenning van sepsis. Verpleegkundigen spelen hier een cruciale rol in.	De titel van de richtlijn geeft aan dat deze richtlijn ook focust op herkenning, dit komt niet / onvoldoende aanbod in het raamwerk. Wat betreft organisatie van zorg: niet alle patiënten/kinderen met een sepsis gaan naar een Kinder IC. Wat over de overdracht van SEH naar kinderafdeling. Verder kan sepsis ook voorkomen bij kinderen reeds opgenomen in het ziekenhuis/kinderafdeling.	1. Hoe kunnen SEH verplk sepsis bij kinderen herkennen; 2. Hoe kunnen kindervpk sepsis bij kinderen op de afdeling herkennen.	Vroegsignalering wordt opgenomen in uitgangsvraag 1: Wat is de effectiviteit van een vroeg signaleringsysteem in het herkennen van sepsis bij kinderen in het ziekenhuis? De vraag over overdracht is aangepast (overdracht naar kinderafdeling ipv alleen ic).
NHG	Helaas beschikken wij niet over de mankracht om deel te nemen aan de schriftelijke knelpuntenanalyse en werkgroep van deze richtlijn. We laten deze dus noodgedwongen aan ons voorbij gaan.			Dat is spijtig. We hopen dat NHG in de commentaarfase wellicht de mogelijkheid heeft om de conceptversie te beoordelen.
ZiNL	Het Zorginstituut heeft de volgende adviezen t.a.v. de te ontwikkelen richtlijn Sepsis bij Kinderen: de te ontwikkelen richtlijn zou idealiter voldoen aan de criteria voor kwaliteitsstandaarden in de zorg, zoals geformuleerd op de website van het	Nee	1. Dient er wel of geen lumbaalpunctie te worden verricht als onderdeel van de standaard diagnostiek voor sepsis bij kinderen?; 6. Hoe dient de	Hartelijk dank voor uw aanvullingen. De richtlijn zal worden gepubliceerd op de Richtlijnendatabase.

	zorginstituut (toestingskader). Daarnaast adviseren we om ook de (vertegenwoordigers van) Zorgverzekeraars Nederland te betrekken bij het ontwikkelen van de richtlijn. Tenslotte: hoe denkt de richtlijncommissie aan te sluiten op bestaande kwaliteitscylci en -indicatoren (IGJ 2019, SEH-artsen indicatoren). Ook dit zou onderdeel moeten zijn van de kwaliteitsstandaard		intake van een kind dat binnenkomt op de spoedeisende hulp met verdenking op sepsis eruit te zien?; 7. Hoe dient de overdracht van een kind met sepsis vanaf de spoedeisende hulp, naar de intensive care eruit te zien?	
Stichting Kind en Ziekenhuis	1. Hoe kunnen lange termijn-consequenties voor het kind met sepsis tijdens de behandeling/ziekenhuisopname gunstig worden beïnvloed? 2. Welke begeleiding/info voor ouders is wenselijk? 3. Welke follow-up draagt bij aan de kwaliteit van overleving voor het kind dat niet op de IC werd behandeld; voor nazorg na kinder-IC bestaat een aparte richtlijn.	nee	(1) Zie 1. boven (beïnvloeden lange termijn consequenties); (2) Welke begeleiding/info voor de ouders is wenselijk?; (3) Welke follow-up draagt bij aan de kwaliteit van overleving van het kind (speciaal bij opname zonder IC)	Deze punten zullen voor zover mogelijk worden meegenomen in de richtlijn. Ook zal verwezen worden naar richtlijn nazorg na kinder-ic.
Artsen Jeugdgezondheidzorg Nederland	De AJN heeft geen punten om in te brengen voor de knelpuntenanalyse	/	/	Hartelijk dank voor uw reactie.
Lareb	Vanuit Bijwerkingencentrum Lareb wil ik ten aanzien van de knelpuntanalyse voor de richtlijn Sepsis bij Kinderen graag inbrengen, om te overwegen bij eventuele medicamenteuze adviezen ook aandacht te besteden aan mogelijke bijwerkingen die hierbij zouden kunnen optreden.	/	/	Hartelijk dank voor uw reactie. Indien de effectiviteit van medicamenteuze behandelingen wordt onderzocht zullen wij ook rekening houden met de bijwerkingen.
Nederlands Centrum Jeugdgezondheid	Het ondersteunen van het gezin, mantelzorgers, vooral broertjes en zusjes op school of kinderdagverblijf. In het laatste geval kan de JGZ ondersteuning bieden voor het gezin (denk aan opvoedondersteuning).	/	/	Hartelijk dank voor uw reactie. Helaas vallen uw knelpunten buiten het bestek van de richtlijn. De richtlijn zal zich richten op

	Het thema en de doelgroepen van deze richtlijn sluiten weinig aan bij de focus van de JGZ. Voor de JGZ is vooral de verbinding belangrijk: overdracht na behandeling, dient de JGZ na behandeling alert te zijn op naverschijnselen, zijn er gevolgen voor de verdere ontwikkeling van het kind, etc. Ook overdracht van/na behandeling is waardevol voor de JGZ.			herkenning, diagnostiek en behandeling van sepsis bij kinderen. Ondersteunen van ouders en follow-up komen wel in de richtlijn terug.
SWAB	De sepsis richtlijn kinderen richt zich zo te zien grotendeels op diagnostiek en organisatie van zorg. Er is formeel 1 vraagstelling over antimicrobiële therapie en deze vraag lijkt opgehangen te worden aan de (lokale) resistentiepatronen. Het voordeel is dat je daarmee je search enorm beperkt, het nadeel is dat het wat kort door de bocht kan zijn als je oorzaken van sepsis bij kinderen, kans op resistentie, eventueel opsplitsing per potentieel focus of leeftijdsgroep en de evidence voor effectiviteit van verschillende soorten antibiotica niet mee neemt.	De SWAB richt zich op volwassenen en heeft niet de volle expertise t.a.v. sepsis bij kinderen. We gaan ervan uit dat bij de vorming van de richtlijn kinderinfectiologen en microbiologen met expertise op gebied van kindergeneeskunde betrokken zijn. Het is ook aan te raden om contact op te nemen met Arthur van Zanten, als projectleider van de algemene richtlijn sepsis bij volwassenen. Wel kunnen we aangeven welke uitgangsvragen er bij de SWAB sepsis richtlijn voor volwassenen meegenomen zijn. Zie hiervoor het bijgevoegde overzicht. We denken dat met name de volgende vraag van belang is in het kader van toenemende resistentie: welke kinderen lopen een (onacceptabel) risico op sepsis door een resistent micro-organisme waardoor standaard empirische therapie niet effectief is?	Zie antwoord in kolom 2	Inmiddels heft er overleg plaatsgevonden tussen voorzitters van de NVK richtlijn en SWAB. Er zijn raakvlakken tussen beide trajecten, dus die zullen gedurende het traject onderling afgestemd worden.

Nederlandse Meningitis Stichting (NMS)	Nee. wel een opmerking: de vragen gaan uit van een verdenking op sepsis. Bij de NMS zijn mensen bekend bij wie de sepsis niet als zodanig herkend is. Het ging om meningokokken W, kinderen komen lopend het ziekenhuis binnen en binnen anderhalf uur zijn ze doodziek, aantal uren later overleden. De diagnose sepsis is pas achteraf gesteld. Tijdens de intake was duidelijk dat de patiënt erg ziek was, maar niet wat er was en aan sepsis is niet gedacht. Ik zie het niet direct in dit project passen omdat hier al een verdenking op sepsis moet zijn, maar ergens eerder een sepsis in overweging nemen bij gezonde kinderen die in 1 keer letterlijk doodziek zijn is wellicht iets dat toch meegenomen kan worden	Nee	Vraag 6; Vraag 7; Vraag 5	Herkenning wordt in uitgangsvraag 1 meegenomen.

Bijlage 2 Implementatieplan

Inleiding

Deze bijlage is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn Herkenning en behandeling van anafylaxie bij kinderen. Voor het opstellen van deze bijlage is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijnwerkgroep een advies uitgebracht over het tijdspad voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die voor verschillende partijen ondernomen dienen te worden.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachtte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijk barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Voor iedere aanbeveling is nagedacht over de hierboven genoemde punten. Echter niet voor iedere aanbeveling kon ieder punt worden beantwoord. Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om …”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde punten in principe meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.

Het implementatiehoofdstuk geeft een kort overzicht van de wijze waarop barrières geïnventariseerd zijn.

Aanbeveling	*Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar*	*Verwacht effect op kosten*	*Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)*	*Mogelijke barrières voor implementatie[1]*	*Te ondernemen acties voor implementatie[2]*	*Verantwoordelijken voor acties[3]*
Module 1 Herkenning						
• Overweeg het implementeren van een PEWS, inclusief "worried sign" van ouders/verzorgers, bij opgenomen kinderen om klinische achteruitgang vroegtijdig te kunnen detecteren. Geadviseerd wordt om daarbij het Dutch PEWS-systeem te volgen (https://nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Infographic_Dutch_PEWS.pdf • Overweeg in academische centra om naast een PEWS tevens een rapid response team (RRT) / medical emergency team (MET) of vergelijkbaar systeem te implementeren.	1 tot 3 jaar	Mogelijk extra kosten voor implementatie van een PEWS systeem	Integratie in elektronisch patiëntendossier. Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren	Onvoldoende kennis inhoud nieuwe richtlijn om organisatie op gewenste wijze aan te passen	Nieuwe afspraken binnen ziekenhuis	Bestuur van ziekenhuizen
Module 2 Diagnostiek						
2.1 Lumbaalpunctie bij kinderen met een verdenking op sepsis						
Verricht een lumbaalpunctie bij de volgende kinderen: • Kinderen met focusspecifieke klachten van een meningitis/encefalitis zoals nekstijfheid, bomberende fontanel, verminderd bewustzijn of status epilepticus • Kinderen zonder duidelijke focus voor de sepsis, met een leeftijd van 1 tot 3 maanden	< 1 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennisnemen van de richtlijn. Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren		Implementatie van een PEWS in het ziekenhuis. Implementatie van RRT/MET in academische centra	Kinderartsen
Verricht bij tekenen van verhoogde intracraniële druk, zoals onder andere verminderd of wisselend bewustzijn, focale neurologische	< 1 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennisnemen van de richtlijn.		Uitrollen richtlijn naar betrokken	Kinderartsen

pathologie of papiloedeem, alleen een LP nadat intracraniële pathologie door middel van beeldvorming is uitgesloten.			Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren		beroepsgroepen, met name kinderartsen	
Verricht geen LP bij de aanwezigheid van een contra-indicatie; te weten: • Aanwezigheid van shock; • Uitgebreide purpura; • Stollingsafwijkingen, trombocytengetal <10x109/l indien lumbaalpunctie onder anesthesie of <50x109 indien lumbaalpunctie zonder anesthesie; • Aanwezigheid van lokale infectie op de beoogde punctieplaats; • Respiratoire insufficiëntie.	< 1 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennisnemen van de richtlijn. Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren		Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen	Kinderartsen
2.2 Biomarkers voor vroege herkenning van sepsis						
Bepaal bij verdenking op sepsis bij kinderen CRP en leukocytengetal. Deze markers worden gebruikt ter ondersteuning van de diagnose sepsis, maar het klinisch beeld is bepalend voor het wel/niet starten van de sepsis behandeling. Overweeg om de biomarkers te gebruiken als follow-up markers.	1-3 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennisnemen van de richtlijn. Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren		Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen	Kinderartsen
Module 3 Behandeling						
3.1 Hemodynamische ondersteuning						

Dien bij kinderen met een septische shock vochtbolussen van 10 ml/kg toe op geleide van klinische tekenen van de bloedsomloop. Op basis van de huidige APLS richtlijn adviseren wij Ringerlactaat te gebruiken.	< 1 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennisnemen van de richtlijn. Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren		Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen, SEH artsen en anesthesiologen	Kinderartsen
3.2 Vasoactieve medicatie						
Overweeg, in overleg met PICU, om bij kinderen met een septische shock die onvoldoende reageren op vochtbolussen vroegtijdig te starten met verdunde noradrenaline (norepinephrine) via een perifeer infuus	< 1 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennisnemen van de richtlijn. Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren		Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen, SEH artsen en anesthesiologen	Kinderartsen
3.3 Empirisch antibioticabeleid						
Voor de keuze van empirische antibiotische behandeling van sepsis bij kinderen wordt verwezen naar het digitale antibioticumboekje (tabblad kinderen) van de SWAB.						
Module 4 Organisatie van zorg						
4.1 Overdracht van een kind met sepsis						
Implementeer een overdracht hulpmiddel, welke multidisciplinair is. Zorg voor een adequate implementatie van het hulpmiddel. Zorg dat de overdracht gestructureerd volgens een vaste volgorde (bijvoorbeeld met een checklist) plaatsvindt, zowel mondeling als schriftelijk.	1-3 jaar	Geen effect verwacht op kosten	Kennisnemen van de richtlijn. Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van		Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen,	Kinderartsen

			huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren		verpleegkundigen	
4.2 Nazorg na doorgemaakte sepsis						
• Vraag bij een controle afspraak na een ziekenhuisopname, waarbij het kind is behandeld voor sepsis, specifiek na of er problemen zijn op fysiek, cognitief, emotioneel en sociaal vlak. • Communiceer duidelijk over 'sepsis' en geef het kind en ouders mondelinge en schriftelijke informatie. • Pas de methodiek van het Medische Kindzorg Systeem toe bij het inrichten van de nazorg (https://integralekindzorgmetmks.nl/). Maak bij ontslag een hulpbehoeftescan waarbij ook afspraken worden gemaakt over de follow-up.	< 1 jaar	Mogelijk extra kosten voor aanschaffen of laten drukken van folders	Kennisnemen van de richtlijn. Mogelijk verandering werkwijze ten opzichte van huidige situatie voor aantal beroepsbeoefenaren		Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen, met name kinderartsen, verpleegkundigen	Kinderartsen

Implementatietermijnen
Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd dienen te worden. Voor de meeste “sterk geformuleerde aanbevelingen” betekent dat dat zij komend jaar direct geïmplementeerd moeten worden en dat per 2022 dus iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen.

Voor andere aanbevelingen dient echter een langer implementatietermijn van drie jaar aangehouden te worden, wat dus betekent dat per 2024 iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen. Deze aanbevelingen kunnen niet direct worden ingevoerd vanwege een gebrek aan middelen, expertise en/of juiste organisatie. Bij de resultaten van deze handelingen kan sprake zijn van een leercurve. Daarnaast is aanwezigheid van en afstemming tussen professionals en faciliteiten nodig om de handelingen op betrouwbare wijze te kunnen uitvoeren. De implementatie van bovenstaande aanbeveling kent daarom een langere implementatietermijn.

Impact op zorgkosten
De geformuleerde aanbevelingen brengen geen of nauwelijks gevolgen met zich mee voor de zorgkosten.

Te ondernemen acties per partij
Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (NVK, NVMM, NVKC, V&VN)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te vertellen op congressen.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen, onder andere voor kinderartsen
- Ontwikkelen en aanpassen van patiënteninformatie/keuzehulpen.
- Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de kwaliteitsvisitatie.
- Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Het volgen van bijscholing die bij deze richtlijn ontwikkeld gaat worden.
- Aanpassen lokale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepelorganisaties van) ziekenhuisbestuurders, IGZ)
Ten aanzien van de financiering van de zorg voor kinderen met sepsis van het bestuur van de ziekenhuizen verwacht dat zij bereid zijn om de nodige investeringen te doen (zie hierboven bij impact op zorgkosten) om de aanbevelingen in deze richtlijn te kunnen implementeren. Daarnaast wordt van de bestuurders verwacht dat zij bij de betrokken medisch professionals

nagaan op welke wijze zij kennis hebben genomen van de nieuwe richtlijn en deze toepassen in de praktijk.

Van zorgverzekeraars wordt verwacht dat zij de zorg die in deze richtlijn wordt voorgeschreven zullen vergoeden. De “sterk geformuleerde aanbevelingen” in deze richtlijn kunnen, na verloop van de aangegeven implementatietermijnen door zorgverzekeraars worden gebruikt voor de inkoop van zorg.

Het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
Toevoegen van richtlijn aan richtlijnendatabase. Daarbij opnemen van dit implementatieplan op een voor alle partijen goed te vinden plaats.

Bijlage 3 Kennislacunes

Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn Conceptrichtlijn Herkenning Diagnostiek en Behandeling van sepsis bij kinderen is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de uitgangsvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat op het terrein van anafylaxie bij kinderen nog lacunes in de beschikbare kennis bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is, om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep de belangrijkste lacunes in kennis geprioriteerd en vervolgens per module aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is. De volgende kennislacunes werden benoemd:

Herkenning

- Het is onbekend of een vroeg signaleringsysteem effectief is in het herkennen van sepsis bij kinderen in het ziekenhuis.
- Het is onbekend of een pediatric rapid response (of medical emergency) team effectief is in het voorkomen van morbiditeit of mortaliteit bij kinderen met sepsis opgenomen in het ziekenhuis.

Diagnostiek

- Het is niet onderzocht of het gebruik van een (vroege) lumbaalpunctie bijdraagt aan een verminderde morbiditeit of mortaliteit bij kinderen met een sepsis.
- Het is onbekend of er sprake is van een klinische meerwaarde van point of care testen t.o.v. reguliere bepaling in het laboratorium.
- Het is onbekend of er sprake is van klinische meerwaarde van combinatie van PCT, CRP en/of leucocytengetal bij ruling-out SBI.

Behandeling

- Het is onvoldoende bekend wat de optimale initiële hoeveelheid vocht is wat toegediend moet worden bij kinderen met ernstige sepsis of septische shock.
- Het is onbekend of een restrictief versus een liberaal vochtbeleid effectief is in het voorkomen van mortaliteit dan wel morbiditeit bij kinderen met ernstige sepsis of septische shock.
- Het is onvoldoende bekend wat de effectiviteit is van vroeg starten met vasoactieve medicatie bij kinderen met septische shock.

Organisatie van zorg

- Het is niet bekend hoe de overdracht van een kind met sepsis vanaf de spoedeisende hulp of kinderafdeling naar relevante behandelaars eruit moet zien.
- Er is een gebrek aan kwalitatief sterke literatuur omtrent de gevolgen op lange en korte termijn van het doormaken van een sepsis bij kinderen. Meer prospectief en kwalitatief onderzoek in nodig om hierover meer te weten te komen. Door middel van kwalitatief onderzoek kunnen we specifieker te weten komen waar kinderen en hun omgeving die een sepsis hebben gehad, behoefte aan hebben.