Urgentieschema's voor huisartsen: zieke kinderen

Lore Bammens, KU Leuven

Lize Teuwen, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Jan Verbakel, ACHG KU Leuven

Co-promotoren: Prof. Dr. Bert Aertgeerts, Prof. Emmy De Buck

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2020 – 2021

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven. Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

DANKWOORD

Deze masterproef is tot stand gekomen door de bijdragen van veel personen. In de eerste plaats willen wij onze promotor Prof. Dr. Jan Verbakel bedanken voor de constructieve en vlot verkregen feedback tijdens de overlegmomenten. Verder een welgemeende dank aan onze co-promotor Prof. Dr. Bert Aertgeerts en begeleider Prof. Emmy De Buck, voor de begeleiding van onze masterproef.

Bijkomend willen wij de huisartsen en pediaters bedanken die deelnamen aan de georganiseerde feedbackmomenten. Hun deskundige mening heeft er mede voor gezorgd dat er urgentieschema's tot stand zijn gekomen die als leidraad kunnen dienen in de eerste lijn.

Tot slot willen wij onze familie en partners bedanken voor de hulp en steun die ze ons boden.

ABSTRACT

Context: De eerste editie van ‘Urgentieschema’s voor huisartsen’ zag het levenslicht in 1985 tijdens vergaderingen van de HAM (de Huisartsenvereniging van Maasmechelen). 27 jaar later, in 2012, kreeg het boekje een herwerking. Nog geen 10 jaar later, in de periode van 2019 tot en met 2022 wordt opnieuw gewerkt aan een revisie, deze keer in samenwerking met het Rode Kruis en huisartsen in opleiding.

Onderzoeksvragen: In het hoofdstuk 'Zieke kinderen' wordt de focus gelegd op de aanpak van infecties en infectiegerelateerde aandoeningen bij kinderen in de huisartsenpraktijk. Het doel van deze masterproef is om door middel van een grondige revisie van de huidige richtlijnen en studies, een concreet schema op te stellen voor de aanpak van infecties bij kinderen in de huisartsenpraktijk. Hiervoor zijn zes onderzoeksvragen opgesteld, waarvan er vier als hoofdvraag worden beschouwd: (1) Is het gebruik van een ORS-oplossing op basis van rijst efficiënter in de behandeling van *dehydratatie* bij kinderen in vergelijking met een ORS-oplossing op basis van glucose? (2) Geniet een thoraxechografie de voorkeur over een RX thorax bij kinderen met het vermoeden van een community-acquired *pneumonie*? (3) Geniet de toediening van intraveneuze antibiotica de voorkeur ten opzichte van orale antibiotica in de behandeling van *acute pyelonefritis* bij kinderen? (4) Is paracetamol bij kinderen met *koorts en discomfort* effectiever en veiliger ten aanzien van ibuprofen? De overige twee onderzoeksvragen dienen ter omkadering van het topica.

Methode: Aan de hand van een literatuurstudie werd kennis vergaard over recente veranderingen met betrekking tot het onderwerp. De doorzochte literatuur werd gefilterd op publicatiedatum en studietype. De patiëntenpopulatie werd gedefinieerd als kinderen met een leeftijd van 0 tot 18 jaar. De geïncludeerde literatuur werd vervolgens onderworpen aan een kwaliteitsbeoordeling, waarna data uit de artikelen met elkaar vergeleken werden.

Resultaten: Uit studies blijkt dat rice-based ORS een voorzichtig gunstiger effect heeft op de duur van diarree, ten opzichte van glucose-based ORS. Deze artikelen bestuderen echter enkel het effect van ORS op cholera(-like) diarree. Voor de diagnose van een pneumonie is LUS gelijkwaardig aan een RX thorax. Een pneumonie is en blijft in de eerste plaats een klinische diagnose. Voor de behandeling van een acute pyelonefritis stelt de literatuur dat in geval van een ongecompliceerde pyelonefritis, indien het kind ouder is dan drie maanden, een orale behandeling kan gestart worden. In geval van een gecompliceerde pyelonefritis geniet IV-behandeling de voorkeur op orale behandeling, zeker bij aanvang van de behandeling. Indien beterschap na 48 uur, geniet sequentiële therapie de voorkeur. Tenslotte komt uit de literatuur naar voren dat ibuprofen en paracetamol vergelijkbare veiligheidsprofielen bezitten. Ibuprofen geniet de voorkeur als meest efficiënt antipyreticum in de behandeling van koorts bij kinderen. Voor de aanpak van koorts-gerelateerd discomfort is er geen significant verschil tussen beide antipyretica.

Conclusies: Op basis van deze bevindingen kunnen we stellen dat het magere voordeel van rice-based ORS weinig therapeutische waarde heeft. Het blijft in de eerste plaats belangrijk om kinderen die een risico hebben op een nakende dehydratie of reeds uitgedroogd zijn, te behandelen met eender welke vorm van ORS. Bij een acute pyelonefritis bij een kind ouder dan drie maanden kan je als huisarts zelf starten met een orale behandeling in geval van milde kliniek en eigen voorkeur. In geval van pyelonefritis bij een kind jonger dan drie maanden, een gecompliceerde pyelonefritis of in geval van voorkeur van arts, verwijs je best naar de tweede lijn voor verdere behandeling met IV antibiotica. Kinderen jonger dan zes maanden dien je paracetamol toe in geval van koorts en/of discomfort. Bij kinderen ouder dan zes maanden kan je zowel paracetamol als ibuprofen gebruiken, waarbij ibuprofen iets efficiënter lijkt.

ICPC-2 codes: A03, A77, R81, U70

Inhoudsopgave

LIJST MET AFKORTINGEN **1**

1. INLEIDING **2**

2. METHODE **3**

a. Zoekstrategie *3*

b. Onderzoeksvragen *3*

c. Keuze databanken *3*

d. Vertaling van onderzoeksvragen naar zoekstrengen *3*

i. PIPOH 3

ii. Zoektermen 4

e. Bepaling in- en exclusiecriteria *5*

f. Onafhankelijke 'title and abstract screening', 'full tekst screening' en oplossen conflicten *5*

g. Opstellen evidence tables *6*

h. Ontwikkeling voorstel urgentieschema *6*

i. Feedbackmomenten voor urgentieschema *6*

i. Organisatie 6

ii. Verwerking van resultaten 7

j. Ontwikkeling finaal urgentieschema *7*

3. RESULTATEN **8**

a. Onderzoeksvraag 1: risicofactoren voor een ernstige bacteriële infectie bij kinderen *8*

i. Flowchart van artikelselectie 8

..... 8

ii. Best evidence topic met overzicht van de finaal gebruikte artikelen 9

iii. Resultaten feedbackmomenten 10

b. Onderzoeksvraag 2: ORS-oplossingen bij (risico op) dehydratatie bij jonge kinderen *11*

i. Flowchart van artikelselectie 11

ii. Best evidence topic met overzicht van de finaal gebruikte artikelen 12

iv. Welke informatie komt terug in de verschillende bronnen van het urgentieschema? Op welke manier hebben jullie de stap van die informatie naar het eerste urgentieschema gezet? (welke keuzes gemaakt? Welke informatie weggelaten en waarom? …) 14

v. Resultaten feedbackmomenten 14

vi. Finaal urgentieschema 15

c. Onderzoeksvraag 3: plaats van longechografie in de diagnose van CAP bij kinderen *16*

i. Flowchart van artikelselectie 16

ii. Best evidence topic met overzicht van de finaal gebruikte artikel bij het opstellen urgentieschema 17

iii. Voorstel urgentieschema 18

iv. Welke informatie komt terug in de verschillende bronnen van het urgentieschema? Op welke manier hebben jullie de stap van die informatie naar het eerste urgentieschema gezet? (welke keuzes gemaakt? Welke informatie weggelaten en waarom? …) 19

v. Resultaten feedbackmomenten 19

vi. Finaal urgentieschema 20

d. Onderzoeksvraag 4: intraveneuze of orale antibiotica bij kinderen met acute pyelonefritis? 21

i. Flowchart van artikelselectie 21

ii. Best evidence topic met overzicht van de finaal gebruikte artikelen bij opstellen urgentieschema 22

iv. Welke informatie komt terug in de verschillende bronnen van het urgentieschema? Op welke manier hebben jullie de stap van die informatie naar het eerste urgentieschema gezet? (welke keuzes gemaakt? Welke informatie weggelaten en waarom? …) 24

v. Resultaten feedbackmomenten 24

vi. Finaal urgentieschema 25

e. Onderzoeksvraag 5: diagnosestelling van een ernstige bacteriële infectie bij kinderen met koorts zonder focus 26

i. Flowchart van artikelselectie 26

ii. Best evidence topic met overzicht van de finaal gebruikte artikelen 27

iii. Resultaten feedbackmomenten 27

f. Onderzoeksvraag 6: antipyretica voor de behandeling van koorts bij kinderen 28

i. Flowchart van artikelselectie 28

ii. Best evidence topic met overzicht van de finaal gebruikte artikel bij opstellen urgentieschema 29

iii. Voorstel urgentieschema 30

iv. Welke informatie komt terug in de verschillende bronnen van het urgentieschema? Op welke manier hebben jullie de stap van die informatie naar het eerste urgentieschema gezet? (welke keuzes gemaakt? Welke informatie weggelaten en waarom? …) 31

v. Resultaten feedbackmomenten 31

vi. Finaal urgentieschema 32

4. DISCUSSIE 33

a. Antwoord op onderzoeksvragen 33

b. Sterktes en limitaties van de studie 34

c. Vergelijking met andere studies 34

d. Impact op klinische praktijk 34

5. BESLUIT 35

6. REFERENTIES 36

7. BIJLAGEN 39

a. Persoonlijke zelfreflectie 39

b. Gunstig advies EC (OBC via SCONE) 41

c. Zoektermen 42

d. Tables of evidence 44

i. Evidence table betreffende risicofactoren voor ernstige infectie 44

ii. Evidence table betreffende ORS-behandeling 51

iii. Evidence table betreffende pneumonie 54

iv. Evidence table betreffende de behandeling van acute pyelonefritis 59

v. Evidence table betreffende de diagnostiek van potentieel ernstige infecties 65

vi. Evidence table betreffende het antipyreticabeleid 72

e. Eerste versie urgentieschema *77*

i. Urgentieschema betreffende ORS-behandeling 77

ii. Urgentieschema betreffende de behandeling van een pneumonie 78

iii. Urgentieschema betreffende de behandeling van een acute pyelonefritis 79

iv. Urgentieschema betreffende het antipyreticabeleid 80

f. Finale versie urgentieschema *81*

i. Urgentieschema betreffende ORS-behandeling 81

ii. Urgentieschema betreffende de behandeling van een pneumonie 82

iii. Urgentieschema betreffende de behandeling van een acute pyelonefritis 83

iv. Urgentieschema betreffende het antipyreticabeleid 84

LIJST MET AFKORTINGEN

AB	Antibiotica
ANC	Absolute neutrophil count
CAP	Community-acquired pneumonia
CRF	Capillaire refill
CRP	C-reactief proteïne
CSF	Cerebrospinal fluid
CT	Computer Tomografie
DMSA	Nierschorsperfusiescintigrafie
E.Coli	Escherichia Coli
FWS	Fever without source
G-ORS	Glucose-based Oral Rehydration Solution
H-ORS	Hypo-osmolar Oral Rehydration Solution
HAIO	Huisarts in opleiding
IBI	Invasive bacterial infection
IV	Intraveneus
kg	kilogram
LE	Leukocytenesterase
LOK	Lokale kwaliteitsgroep
LR	Likelihood Ratio
LUS	Lung Ultrasound
Max	Maximum
MeSH	Medical Subject Headings
mg	milligram
NPV	Negative predictive values
NSP	Nierslagpijn
ORS	Oral rehydration solution
P-ORS	Polymer-based Oral Rehydration Solution
PCM	Paracetamol
PCT	Procalcitonine
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
PIM2	Pediatric Index of Mortality 2 - score systeem
POCT	Point of care testing
PPV	Positive predictive values
PVL	Panton-Valentine Leukocidin: exotoxine van Staphylococcus Aureus
R-ORS	Rice-based Oral Rehydration Solution
RCT	Randomized Controlled Trial
ROC	Receiver Operating Characteristics
RR	Relatieve risico
RX	Röntgenfoto
S.Aureus	Staphylococcus Aureus
SBI	Severe bacterial infection
S.Epidermidis	Staphylococcus Epidermidis
S.Pneumoniae	Streptococcus Pneumoniae
SR	Systematic Review
UWI	Urineweginfectie
VP-shunt	Ventriculoperitoneale shunt
VUR	Vesico-ureterale reflux
WB	Witte bloedcellen
WHO	World Health Organization

1. INLEIDING

Een huisarts komt in contact met diverse patiëntengroepen en pathologieën. Een belangrijke patiëntengroep omvat kinderen tussen de leeftijd van 0 en 18 jaar. De meest voorkomende reden voor de presentatie van een (jong) kind bij de huisarts betreft een acute infectie. Ondanks het feit dat de meeste infecties zelflimiterend zijn, is het van levensbelang dat de huisarts potentieel ernstige infecties tijdig herkend. Ernstige, levensbedreigende infecties bij kinderen omvatten onder andere meningitis, sepsis, pneumonie, pyelonefritis en dehydratatie ten gevolge van bijvoorbeeld een gastro-enteritis. De incidentie van deze pathologieën neemt de laatste decennia toe, maar gelukkig betreft dit nog steeds minder dan 1% van alle acute infecties bij kinderen in de eerste lijn[40].

Niet alleen in ontwikkelingslanden maar ook in ontwikkelde landen zijn ernstige infecties een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij kinderen. Voornamelijk bij kinderen onder de vijf jaar zijn infecties globaal gezien een grote oorzaak van kindersterfte. In ontwikkelingslanden is reeds veel onderzoek door het WHO gedaan en zijn er protocollen beschikbaar met alarmsignalen voor de initiële beoordeling van kinderen. In ontwikkelde landen, waar er een ander spectrum van infecties voorkomt, is bestaand onderzoek echter meer verdeeld.

De diagnose van ernstige infecties bij kinderen in ontwikkelde landen wordt bemoeilijkt door de lage incidentie van deze infecties, een niet-specifieke initiële presentatie en een potentieel snelle deterioratie. Daarenboven heeft een huisarts slechts een beperkt aantal middelen ter beschikking om een onderscheid te maken tussen een banale, zelflimiterende infectie en een potentieel levensbedreigende infectie.

Tot slot is het van belang om ook de ouders van het zieke kind mee te betrekken in de benadering en opvolging. Het ontbreken van alarmsignalen bij initiële presentatie sluit geen ernstige infectie uit. Het kan levensreddend zijn om een concrete set alarmtekens uit te leggen aan de ouders en redenen van hercontrole duidelijk te benoemen.

2. METHODE

a. Zoekstrategie

Er werd een literatuurstudie uitgevoerd naar de huidige richtlijnen en wetenschappelijke artikelen over zes verderop beschreven onderzoeksvragen. Voor elke onderzoeksvraag werd een set Engelstalige trefwoorden of MeSH-termen opgesteld. We kozen voor Engelstalige zoektermen omdat onze artikelen gefilterd werden op Engelstalige studies. Nederlandstalige literatuur over deze onderwerpen bleek eerder beperkt te zijn. Daarnaast filterden we de literatuur op leeftijd van de studiepopulatie, publicatiedatum en studietype. Hierna screenden we de artikelen op basis van de titel en het abstract. In een volgende stap lazen we de overgebleven studies en excludeerden we de artikelen die niet volledig beschikbaar waren.

b. Onderzoeksvragen

Als eerste stap werd het hoofdstuk herlezen in het huidige boekje 'Urgentieschema's voor huisartsen'. De verschillende aandoeningen die hier behandeld werden zijn: dehydratatie, pneumonie en meningitis. We kozen ervoor om niet verder in te gaan op de diagnostiek en behandeling van meningitis, gezien een huisarts bij vermoeden van een meningitis rechtstreeks dient te verwijzen naar de tweede lijn. We opteerden ervoor om de onderwerpen 'dehydratatie' en 'pneumonie' te includeren in de literatuurstudie, met als doel up-to-date informatie te bundelen over de diagnostiek en behandeling van deze aandoeningen. Bijkomend includeerden we 'pyelonefritis' omwille van het belang van goede diagnostiek en eventuele behandeling in de huisartsenpraktijk. Daarnaast werd analgeticagebruik ook toegevoegd, mede omwille van het frequent gebruik hiervan in de praktijk. Tenslotte werd POCT in een huisartsensetting onder de loep genomen, gezien het toenemend gebruik van deze sneltesten.

In het kader van ons literatuuronderzoek stelden we de volgende zes onderzoeksvragen op: (1) Welke factoren zijn prognostisch ongunstig bij kinderen met (het vermoeden van) een acute infectieuze pathologie? (2) Is het gebruik van een ORS-oplossing op basis van rijst efficiënter in de behandeling van dehydratatie bij kinderen in vergelijking met een ORS-oplossing op basis van glucose? (3) Geniet een thoraxechografie de voorkeur over een RX thorax bij kinderen met het vermoeden van een community-acquired pneumonie? (4) Geniet de toediening van intraveneuze antibiotica de voorkeur ten opzichte van orale antibiotica in de behandeling van acute pyelonefritis bij kinderen? (5) Is CRP een accurate merker voor de diagnosestelling van een ernstige bacteriële infectie bij kinderen met koorts zonder focus? (6) Is paracetamol bij kinderen met koorts en discomfort effectiever en veiliger ten aanzien van ibuprofen?

Onderzoeksvragen (2), (3), (4) en (6) werden gebruikt om nieuwe urgentieschema's of flowcharts mee op te stellen. De overige onderzoeksvragen dienden ter omkadering van het topica.

c. Keuze databanken

We maakten gebruik van vier verschillende databases waaronder Embase, Medline, Pubmed en Cochrane.

d. Vertaling van onderzoeksvragen naar zoekstrengen

i. PIPOH

(1) Welke factoren zijn prognostisch ongunstig bij kinderen met (het vermoeden van) een acute infectieuze pathologie?

P: kinderen met bacteriëmie of sepsis
E: risicofactoren
O: outcome

(2) Is het gebruik van ORS-oplossingen op basis van rijst efficiënter in de behandeling van dehydratatie bij kinderen in vergelijking met ORS-oplossingen op basis van glucose?

P: kinderen met dehydratatie
I: ORS-oplossing op basis van rijst (R-ORS)
C: ORS-oplossing op basis van glucose (G-ORS)
O: correctie dehydratatie

(3) Geniet een echo van de longen de voorkeur over een RX thorax bij kinderen met het vermoeden van een community-acquired pneumonie?

P: kind met vermoeden pneumonie
I: echo longen
C: RX thorax
O: diagnose pneumonie

(4) Geniet de toediening van intraveneuze antibiotica de voorkeur ten opzichte van orale antibiotica in de behandeling van acute pyelonefritis bij kinderen?

P: kinderen met het vermoeden van acute pyelonefritis
I: orale antibiotica
C: intraveneuze antibiotica
O: complicaties

(5) Is CRP een accurate merker voor de diagnosestelling van een ernstige bacteriële infectie bij kinderen met koorts zonder focus?

P: kinderen met koorts zonder focus
I: CRP-bepaling
R: andere diagnostische merkers (PCT, ANC, WB)
T: diagnose ernstige bacteriële infectie

(6) Is paracetamol (PCM) bij kinderen met koorts effectiever en veiliger ten aanzien van de behandeling van discomfort bij kinderen dan ibuprofen?

P: kind met koorts
I: paracetamol
C: ibuprofen
O: temperatuurdaling/veiligheid/behandeling discomfort

ii. Zoektermen

Onderstaande zoektermen werden apart gelopen waarna de verkregen artikelen per onderzoeksvraag werden samengevoegd.

Onderzoeksvraag 1 (twee zoektermen):

- (pediatric bacteremia) AND (risk factors) AND (mortality)
- ('bacteremia'/exp OR bacteremia) AND ('risk factor'/exp OR 'risk factor') AND ('outcome assessment'/exp OR 'outcome assessment')

Onderzoeksvraag 2 (drie zoektermen):

- ((child dehydration) AND (polymer-based oral rehydration solution)) OR (rice-based oral rehydration solution)) AND (glucose-based oral rehydration solution))

- ((Child dehydration) AND Polymer-based oral rehydration solution OR Glucose-based oral rehydration solution)
- Child dehydration AND oral rehydration solution

Onderzoeksvraag 3 (drie zoektermen):
- ((childhood pneumonia) OR (pediatric pneumonia)) AND (lung ultrasound)) OR (chest radiology))
- ('childhood pneumonia' OR (pediatric AND pneumonia)) AND 'lung ultrasound' OR 'thorax radiography'
- (childhood pneumonia OR pediatric pneumonia) AND lung ultrasound OR chest radiography

Onderzoeksvraag 4 (twee zoektermen):
- ((pyelonephritis [MeSH Terms]) AND (Antibiotic (oral OR intravenous))) AND (Complications)
- Pyelonephritis AND antibiotic AND (oral OR intravenous)

Onderzoeksvraag 5 (twee zoektermen):
- ((CRP) AND (fever of unknown origin)) AND (bacterial infection [MeSH Terms])
- CRP AND fever of unknown origin AND bacterial infection

Onderzoeksvraag 6 (drie zoektermen):
- ((paracetamol) OR (ibuprofen)) AND fever
- Search via PICO: P: Fever, I: Paracetamol, C: Ibuprofen
- (paracetamol OR ibuprofen) AND fever

e. Bepaling in- en exclusiecriteria

De selectie van relevante Engelstalige artikelen gebeurde aan de hand van volgende inclusiecriteria:

- Literatuur gepubliceerd tussen januari 2010 en 10 oktober 2020
- Studiepopulatie met de leeftijd van 0 tot 18 jaar

De volgende exclusiecriteria waren van toepassing:

- Literatuur over kinderen met een oncologische aandoening
- Literatuur over kinderen met één of meerdere chronische aandoeningen

f. Onafhankelijke ‘title and abstract screening’, ‘full tekst screening’ en oplossen conflicten

Na screening op basis van bovenstaande in- en exclusiecriteria werden tientallen artikelen bekomen. Allereerst werden de titels en abstracten van deze artikelen diagonaal gelezen. Indien bleek dat ze van meerwaarde waren voor de literatuurstudie en ze betrekking hadden op het onderwerp, werd gekeken of het volledige artikel beschikbaar was. De duplicaten en artikelen die niet volledig beschikbaar waren, werden niet gebruikt. Vervolgens werden de artikelen grondig doorgelezen. Niet ieder doorgelezen artikel werd geïncludeerd. Zo werden enkele studies geëxcludeerd omdat ze bijvoorbeeld toch geen relevante informatie bevatten voor de studie. Er werd met aandacht gekeken naar de grootte van de studiepopulatie, de methodologie en de uiteindelijke (statistisch significante) uitkomsten. Per persoon werden drie onderzoeksvragen behandeld. Eenieder lazen we per onderzoeksvraag de betreffende artikelen grondig door, waarna we de verkregen informatie gezamenlijk met de ander bespraken. In geval van twijfel of tegenspraak in de literatuur, werd er samen in de literatuur voor meer duidelijkheid gezocht. Er was geen sprake van ‘grote’ conflicten; de bekomen informatie was in de meerderheid van de gevallen eenduidig.

g. Opstellen evidence tables

Na de selectie van relevante artikelen werd een data-analyse gedaan. Aan de hand van één evidence table per onderzoeksvraag werd een overzicht bekomen met de geselecteerde artikelen en diens inhoudelijke kenmerken. Op basis van publicatiedatum, auteur, studiepopulatie, uitkomsten en de belangrijkste bevindingen, werden in een notendop de kwalitatieve kenmerken van ieder artikel samengevat.

h. Ontwikkeling voorstel urgentieschema

Na het uitvoeren van een literatuurstudie betreffende de zes onderzoeksvragen, werd per onderwerp/infectie gekeken naar de mogelijkheid voor het ontwikkelen van een flowchart. De resultaten van de onderzoeksvragen met betrekking tot dehydratatie, pneumonie, pyelonefritis en analgetica werden gebruikt voor de opmaak van een urgentieschema. De onderzoeksvragen over risicofactoren en point-of-care testen werden gebruikt als omkadering van het onderwerp. In de onderzoeksvraag over pneumonie werd vooral de focus gelegd op diagnostiek. In de verkregen literatuur (Pubmed, Medline en BAPCOC) werd ook informatie over de behandeling van een pneumonie bestudeerd, ter vervollediging van dit onderwerp.

De verkregen informatie werd per onderwerp/infectie in een stroomdiagram of flowchart gegoten met behulp van Microsoft Word of LucidChart. De eerste versie van de urgentieschema's werd besproken met de promotor, vooraleer deze afgetoetst werden in de praktijk. De urgentieschema's dienden gepresenteerd te worden in twee ontmoetingen met een team van kinderartsen, en in twee bijeenkomsten van huisartsen (bijvoorbeeld in een LOK of een kringavond). Het doel van deze presentaties was om feedback te verwerven en de urgentieschema's meer toegankelijk en concreet te maken voor de huisartsenpraktijk.

i. Feedbackmomenten voor urgentieschema

i. Organisatie

In de periode volgend op de afronding van de eerste versie van de urgentieschema's werd telefonisch of via e-mail contact opgenomen met de pediatrie-afdelingen van Hasselt, Diest en Heusden-Zolder. Er werd relatief snel antwoord verkregen van de kinderafdeling in Diest, waarbij een datum werd vastgelegd voor de presentatie.

Na herhaaldelijk en onsuccesvol telefonisch contact en mailverkeer met de pediatrie-afdeling in het Jessa-ziekenhuis te Hasselt, werd de kinderafdeling in het SFZ-ziekenhuis te Heusden Zolder gecontacteerd. Na overleg werd ook hier een datum voor de presentatie vastgelegd met het team van pediaters.

Gelijktijdig aan contactname met de tweede lijn werd ook toenadering gezocht tot huisartsenkringen voor de presentaties in de eerste lijn. De LOK van Bree werd gecontacteerd met de vraag voor een presentatie, waarna een datum werd vastgelegd.

Er werd daarnaast ook gekeken naar mogelijkheden tot presentatie in de LOK van Houthalen-Helchteren en Maasmechelen, maar dit was omwille van de coronapandemie moeilijk haalbaar om op (korte) termijn te organiseren. Tenslotte werd contact opgenomen met de LOK van Lanaken om samen met een andere groep van hetzelfde thesisonderwerp (met name Urgentieschema's voor huisartsen) onze presentaties te combineren in een voor ons georganiseerde kringavond.

Voorafgaand aan de presentaties werden de flowcharts (zonder de evidence tables) gebundeld in een document, samen met ruimte voor feedback en enkele vragen gericht aan het publiek. Een presentatie in Microsoft Powerpoint werd opgesteld en overlopen met de promotor. Na enkele kleine aanpassingen werd de powerpointpresentatie op voorhand bezorgd aan de betreffende kinderartsen en huisartsen.

ii. Verwerking van resultaten

Tijdens en na elke presentatie werden notities genomen van de feedback van het publiek. Deze feedback werd na de vier presentaties gebundeld in één document, waarna eerste aanpassingen werden uitgevoerd aan de urgentieschema's. Suggesties en opmerkingen van de kinderartsen en huisartsen werden daarnaast ook nogmaals kort getoetst in de literatuur, om de evidentie hiervan te controleren.

j. Ontwikkeling finaal urgentieschema

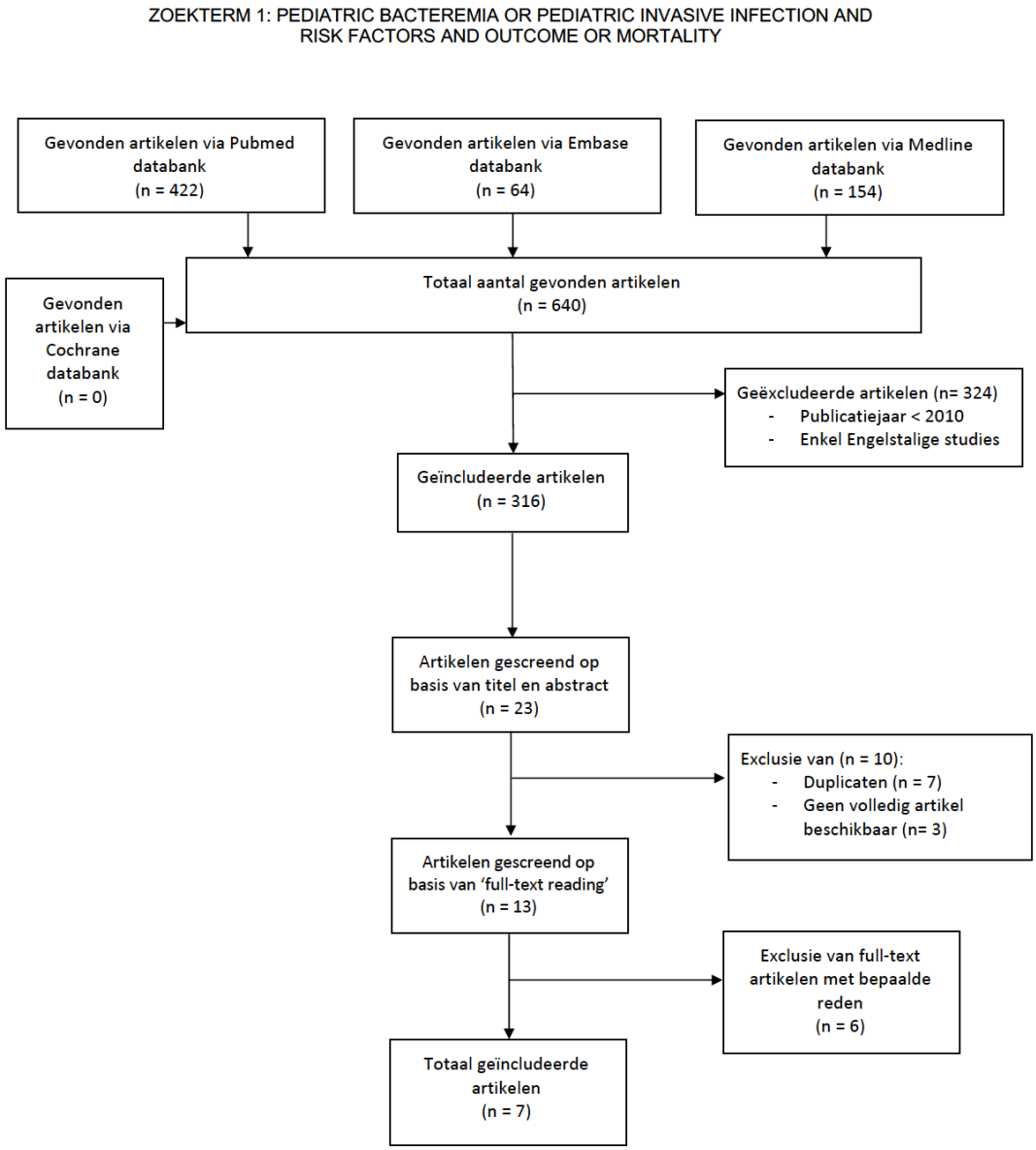
Met behulp van feedback uit de presentaties werden aanpassingen aan de urgentieschema's doorgevoerd. Voor het opstellen van de finale versies van de flowcharts werd gekozen voor LucidChart. De aangepaste versie van de urgentieschema's werd voorgelegd aan de promotor en na zijn inbreng en feedback werd de finale versie van de urgentieschema's bekomen.

3. RESULTATEN

Van september 2021 tot en met december 2021 werden vier presentatiemomenten georganiseerd om de bekomen informatie uit de literatuur te toetsen aan de praktijk. De eerste presentatie vond plaats in het AZ Diest, in de aanwezigheid van twee kinderartsen. De tweede presentatie werd gehouden in november 2021 te Lanaken, in de aanwezigheid van negentien huisartsen en een HAIO uit de huisartsenkring van Lanaken. Daarna volgde er een presentatie in het SFZ-ziekenhuis te Heusden, in de aanwezigheid van vier kinderartsen en een stagiaire geneeskunde. Tenslotte vond de laatste presentatie plaats in Bree, in de aanwezigheid van zeven huisartsen en een HAIO uit de huisartsenkring van Bree.

a. Onderzoeksvraag 1: risicofactoren voor een ernstige bacteriële infectie bij kinderen

i. Flowchart van artikelselectie



ii. Best evidence topic met overzicht van de finaal gebruikte artikelen

Ter uitwerking van bovenstaande onderzoeksvraag worden na selectie zeven cohortstudies geïncludeerd. Aan de hand van deze artikelen wordt getracht te achterhalen welke factoren prognostisch ongunstig zijn bij kinderen met een infectie.

Wanneer men kijkt naar een mogelijke associatie tussen leeftijd en mortaliteit of handicap, stelt Gijón et al.[12] geen statistisch significant effect voor leeftijd en geslacht met betrekking tot mortaliteit en handicap vast. De studie van Pruitt et al.[34] bevestigt dit en beweert dat een leeftijd van 28 dagen of jonger niet geassocieerd is met een slechte uitkomst. Luthander et al.[23] verklaart echter dat de meerderheid van de kinderen met een ernstige bacteriële infectie neonaten zijn. Uit de studie van Boeddha et al.[5] komt dan weer naar voren dat kinderen met een leeftijd van 5-12 jaar meer risico op blijvende schade hebben na een ernstige infectie, echter is deze bevinding niet statistisch significant. Volgens meerdere studies is er geen significante associatie tussen de aanwezigheid van onderliggende aandoeningen en mortaliteit. Luthander et al.[23] stelt dat een bacteriëmie in een voorafgaand gezond kind zeldzaam is en door een beperkt aantal pathogenen wordt veroorzaakt. S.pneumoniae bleek het meeste voor te komen in de leeftijdscategorie vier maanden - vijf jaar. S.aureus was de dominante ziekteverwekker bij kinderen van 6-17 jaar. Infecties veroorzaakt door S.pneumoniae zijn geassocieerd met mortaliteit én handicap blijkt uit de studie van Boeddha et al.[5]. Volgens Stover et al.[36] zijn de meest frequent aanwezige organismen S.epidermidis (26.1%) en S.aureus (14.9%). S.epidermidis infecties treden frequenter op bij kinderen jonger dan twee jaar. Andere risicofactoren die uit meerdere studies een significante associatie vertonen met een slechte outcome (mortaliteit of handicap) zijn prematuriteit, zieke indruk, presentatie bij de dokter bij een koortsepisode <24 uur en het optreden van andere klachten buiten het voorkomen van koorts.

Momenteel bestaat er weinig duidelijkheid over risicofactoren en epidemiologie betreffende bacteriëmie of ernstige infecties bij kinderen en adolescenten. Bestaande data met betrekking tot risicofactoren zijn eerder specifiek voor bepaalde patiëntenpopulaties (bijvoorbeeld oncologische patiënten, transplantatiepatiënten) of pathogenen. Verder onderzoek met meer homogene studiepopulaties en uitkomstmaten dringt zich op gezien het nog steeds hoog mortaliteitscijfer aangaande ernstige infecties en sepsis bij kinderen in zowel ontwikkelings- als ontwikkelde landen.

Risks of bias

Momenteel omvat de huidige evidentie voornamelijk een eerder beperkt aantal (prospectieve en retrospectieve) cohort studies met patiëntenpopulaties waarin mogelijk selectiebias is opgetreden omwille van uiteenlopende inclusie- en exclusiecriteria. Daarnaast bestaat bij cohort studies het risico op missing data omwille van verlies aan follow-up.

Heterogeneity: statistical and/or clinical

Deze artikelen omvatten een brede heterogeniteit, zowel statistisch als klinisch. Op statistisch vlak hebben de meeste studies verschillende studiepopulaties, met variatie in zowel het aantal participanten, maar ook in leeftijdsbegrenzing. Daarnaast variëren de inclusie- en exclusiecriteria in de verschillende studies. Klinische factoren zijn vaak ook moeilijk te correleren met uitkomstmaten omdat deze uitkomstmaten vaak niet hetzelfde zijn in de verschillende studies. In een aantal studies focust men bijvoorbeeld op mortaliteit als uitkomstmaat, terwijl men in andere studies dan weer kijkt naar restverschijnselen. Er kan bijgevolg geen eenduidige conclusie getrokken worden over de relatie tussen een klinische factor en een uitkomstmaat. Tenslotte is er de diversiteit binnen de verschillende onderzochte risicofactoren in elke studie.

iii. Resultaten feedbackmomenten

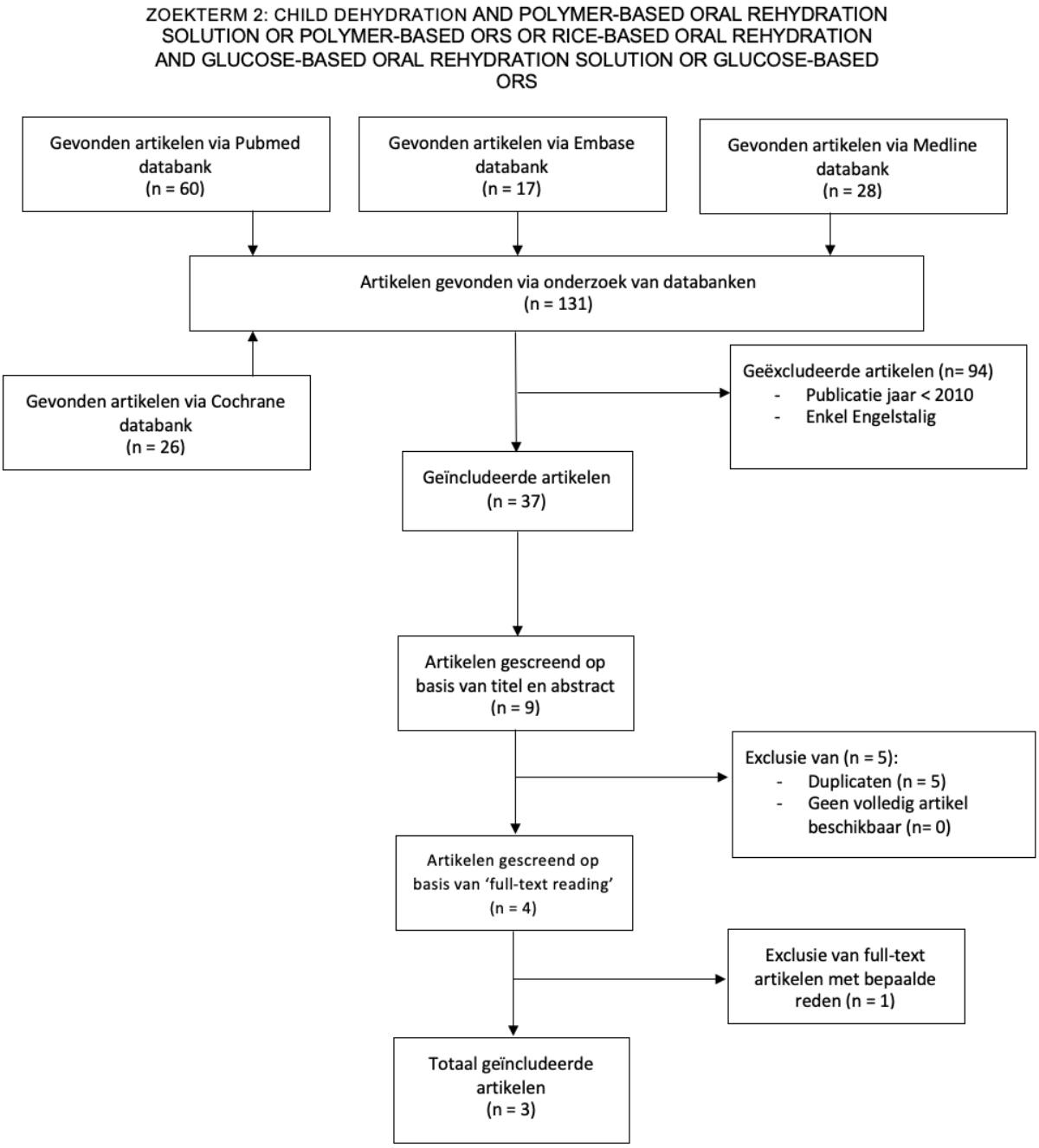
De bestaande data met betrekking tot risicofactoren zijn eerder specifiek voor bepaalde patiëntenpopulaties. Bovendien is er sprake van zeer heterogene studiepopulaties. Bijgevolg werd er gekozen deze onderzoeksvraag niet uit te werken in een urgentieschema.

De beschikbare data kunnen geen verband aantonen tussen de outcome van een infectie en de leeftijd of de aanwezigheid van een onderliggende aandoening. Wel zou er een mogelijk verband bestaan tussen de outcome van een infectie en prematuriteit of aanwezigheid van een zieke indruk.

Tijdens de feedbackmomenten wordt vooral prematuriteit als mogelijke prognostisch ongunstige factor besproken. Alhier zijn de pediaters ervan overtuigd dat dit voornamelijk binnen het eerste levensjaar als prognostisch ongunstige factor voor een ongunstig verloop van een infectie beschouwd kan worden. De voornaamste reden hiervoor is een immatuur immuunsysteem van het premature kind waarbij er vermoedelijk minder antistoffen van moeder op kind werden overgedragen. Daarnaast kunnen premature kinderen meer moeilijkheden hebben met het produceren van witte bloedcellen en antilichamen om infecties te bestrijden.

b. Onderzoeksvraag 2: ORS-oplossingen bij (risico op) dehydratatie bij jonge kinderen

i. Flowchart van artikelselectie



ii. Best evidence topic met overzicht van de finaal gebruikte artikelen

Uit één studie (één SR) komt een statistisch significant effect naar voor betreffende de duur van diarree. De studie van Gregorio et al.[14] stelt een voorzichtig gunstig effect in duur van diarree vast in de groep die behandeld werd met polymer-based ORS (waaronder rice-based ORS valt). Musekiwa et al.[28] stelt een statistisch significant effect vast betreffende de duur van diarree in de groepen die behandeld werden met rice-based ORS ten opzichte van zij die een glucose-based ORS kregen. Er wordt geen statistisch significant effect gezien betreffende gemiddelde stoelgang output in de eerste 24 uur, gewichtstoename en risico op IV-vocht nood. Picot et al.[32] weerhoudt geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen de groep die behandeld werd met rice-based ORS en de groep die glucose-based ORS kreeg. Er is meer onderzoek vereist gezien de inconclusiviteit en het gebrek aan bewijskrachtige studies omtrent mortaliteit.

Op basis van de literatuurstudie kan geconcludeerd worden dat rice-based ORS een gunstiger effect heeft op de duur van diarree dan glucose-based ORS. Echter is er geen informatie bekend over het effect op de mortaliteit. Het blijft in de eerste plaats belangrijk om kinderen die een risico hebben op een nakende dehydratie of reeds uitgedroogd zijn, te behandelen met een vorm van ORS, hetzij rice-based of glucose-based.

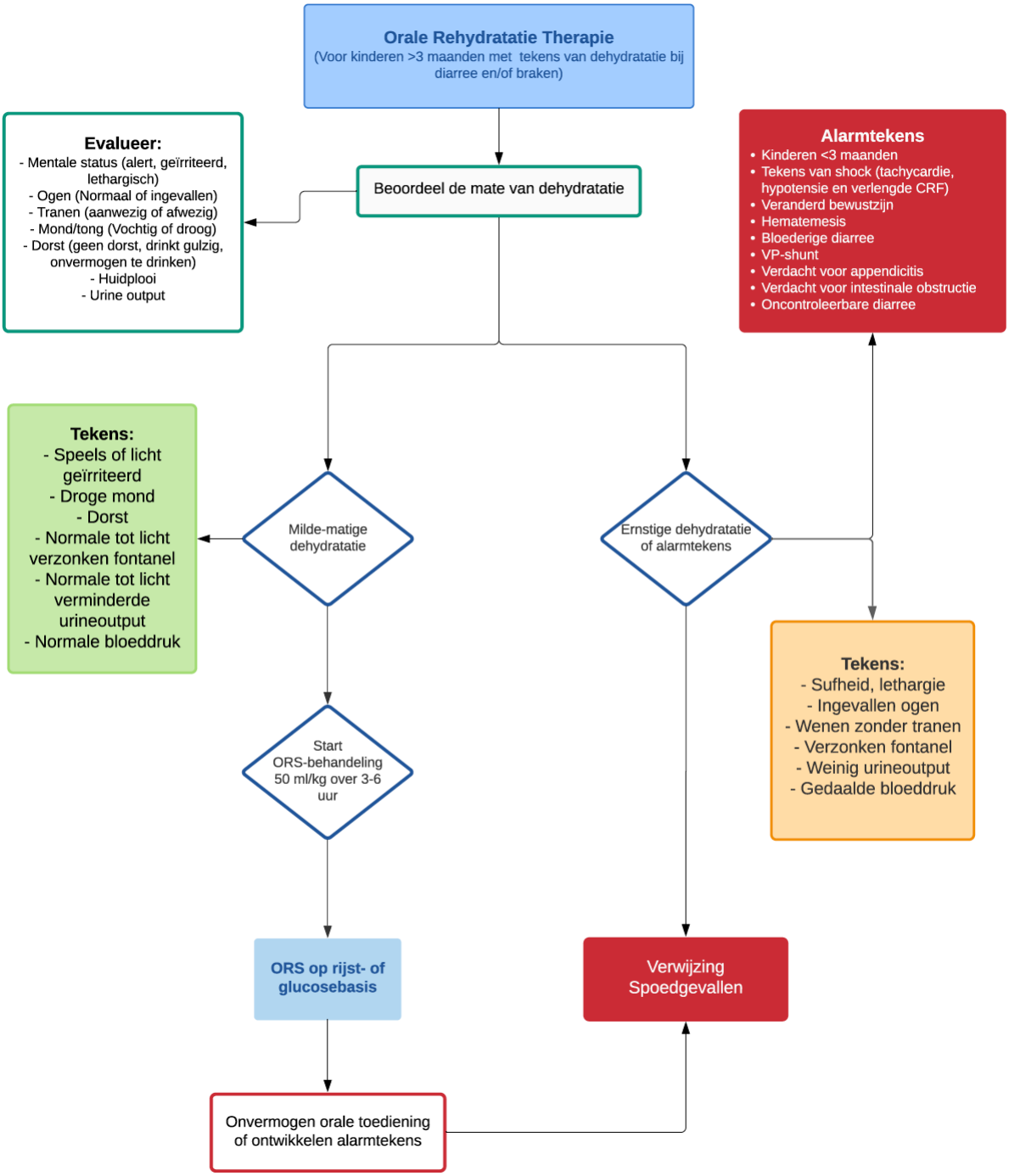
Risks of bias

Momenteel omvat de huidige evidentie voornamelijk een beperkt aantal systematic reviews. In iedere systematic review worden de geïncludeerde studies onderworpen aan een kwaliteitsbeoordeling. Hieruit blijkt dat de geïncludeerde studies in de SR van Gregorio et al.[14] over het algemeen een ‘quality of evidence’ hebben die varieert tussen heel laag en laag. Studies geïncludeerd in de systematic review van Musekiwa et al.[28] hebben een ‘quality of evidence’ variërend van matig tot laag. Tenslotte is de ‘quality of evidence’ in de SR van Picot et al.[32] voornamelijk zwak, met twee geïncludeerde studies die een matig niveau van kwaliteit behalen. Deze ‘quality of evidence’ wordt beoordeeld aan de hand van de GRADE-methodologie. Daarnaast wordt het risico op bias onafhankelijk beoordeeld in iedere systematic review. We zien in alle SRs voornamelijk detectiebias en performance bias optreden, waarbij performance bias tot stand komt omwille van incorrecte ‘blinding’ van deelnemers en onderzoekers. Het risico op bias wordt bekeken aan de hand van de DARE-criteria, waarbij gekeken wordt naar in- en exlusiecriteria, de zoekopdracht, de kwaliteit van de geïncludeerde artikelen, het beschikbaar zijn van voldoende details over de individueel geïncludeerde studies en een adequate datasynthese.

Heterogeneity: statistical and/or clinical

Uit de huidige literatuur komt een eerder gunstig effect op de duur van diarree naar voren. De andere uitkomstmaten zijn moeilijk te beargumenteren omwille van de aanwezigheid van statistische heterogeniteit. Omwille van verschillen in patiëntenpopulaties en inclusie- en exclusiecriteria, is het moeilijk om een veralgemeende statistisch significante uitspraak te doen. Daarnaast weerhouden we ook een belangrijke klinische heterogeniteit betreffende het optreden van onderliggende aandoeningen, sociaal milieu, et cetera.

iii. Voorstel urgentieschema



iv. Welke informatie komt terug in de verschillende bronnen van het urgentieschema? Op welke manier hebben jullie de stap van die informatie naar het eerste urgentieschema gezet? (welke keuzes gemaakt? Welke informatie weggelaten en waarom? …)

In elk artikel worden allereerst de alarmtekens en symptomen van dehydratie besproken. Er is echter onderling verschil in deze alarmsignalen; sommige studies includeren met name de factor gewichtsafname niet. Initieel hebben we gewichtsreductie dan ook niet in de versie van het urgentieschema geïncludeerd, omdat dit in de literatuur zo verschillend wordt benaderd. Algemeen wordt aanbevolen om de hoeveelheid ORS te doseren op 50 mg/kg over een interval van 3-6 uur. We hebben over deze hoeveelheid onze bedenkingen, met name op gebied van praktische haalbaarheid. We hebben deze dosering wel geïncludeerd in het eerste urgentieschema, met als bedoeling dit te toetsen aan het praktisch advies van collega-huisartsen en kinderartsen.

v. Resultaten feedbackmomenten

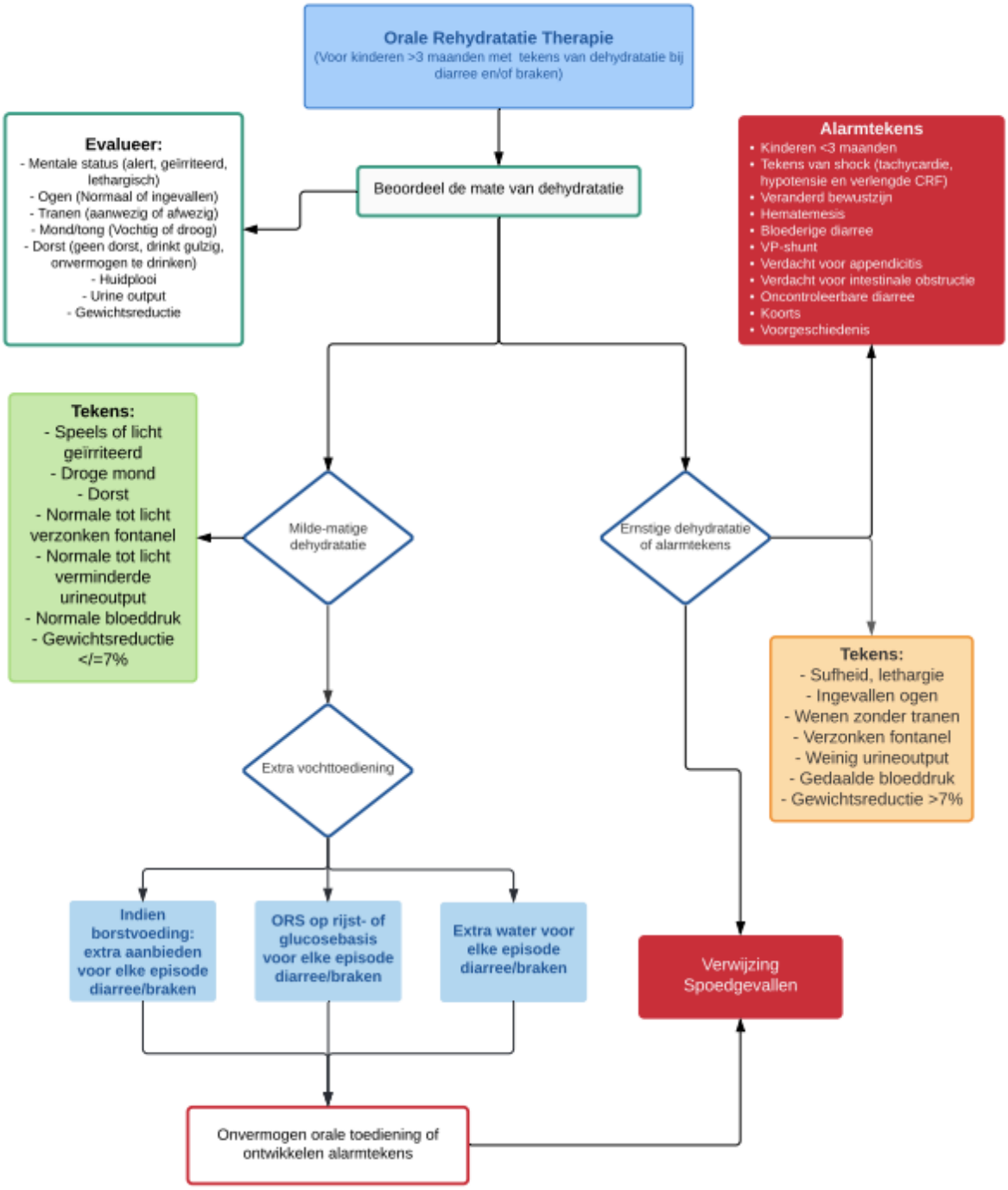
Ten eerste wordt er aangehaald dat de aanbeveling voor een ORS-behandeling aan een dosering van 50 mg/kg over 3-6 uur in de praktijk inderdaad niet haalbaar is. In de praktijk is toediening van extra vocht van primair belang. De vorm van vochttoediening is slechts van secundair belang. Er kan gekozen worden voor borstvoeding, flesvoeding, water (indien ouder dan twaalf maanden) of ORS op rijst- of glucose-basis. Er wordt bovendien aangeraden om na elke episode van braken of diarree extra vocht aan te bieden aan het kind.

De vorm van ORS heeft minder belang in onze context (met name ontwikkelde landen) in vergelijking met ontwikkelingslanden, waar onder andere cholera(-like) diarree meer voorkomt. Een belangrijke opmerking is dat ORS op rijstbasis niet beschikbaar is op de Belgische markt. De ORS-producten die in de apotheek aangeboden worden, zijn allen op basis van glucose. Zelfs Gastrolyte ORS Rice ® is een rehydratatieoplossing op basis van glucose, maar waaraan rijst is toegevoegd.

Bijkomend dient gewichtsreductie opgenomen te worden om de mate van dehydratie te evalueren. Een gewichtsreductie van minder dan 7% wordt beschouwd als lichte tot matige dehydratie. Een gewichtsreductie van meer dan 7% wordt beschouwd als ernstige dehydratie.

Ten slotte dient de aanwezigheid van koorts of een voorgeschiedenis van een ernstige dehydratie beschouwd te worden als reden voor een snellere verwijzing naar de tweede lijn.

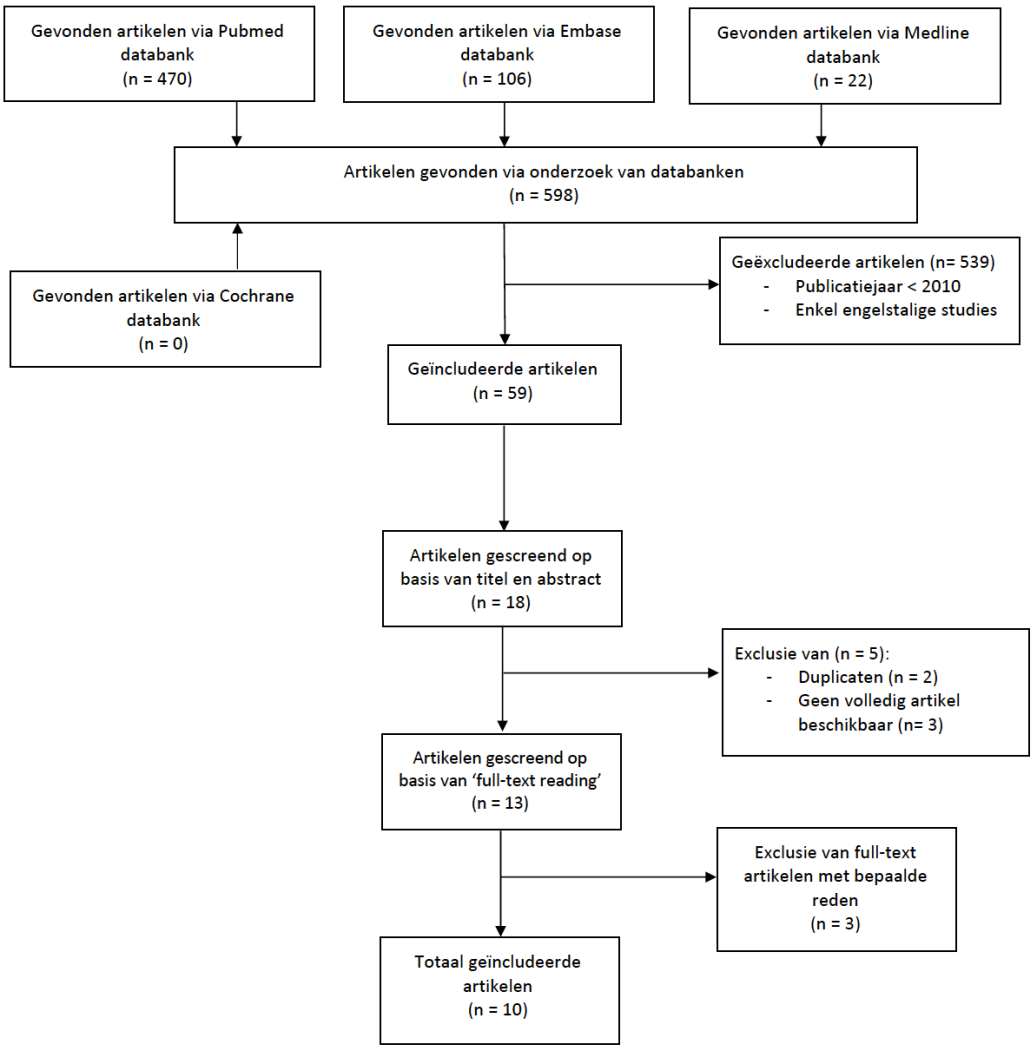
vi. Finaal urgentieschema



c. Onderzoeksvraag 3: plaats van longechografie in de diagnose van CAP bij kinderen

i. Flowchart van artikelselectie

ZOEKTERM 3: ECHO LONGEN VERSUS RX THORAX BIJ VERMOEDEN DIAGNOSE PNEUMONIE BIJ KINDEREN



ii. Best evidence topic met overzicht van de finaal gebruikte artikel bij het opstellen urgentieschema

Acht studies (waaronder een meta-analyse, een SR, drie retrospectieve observationele studies en drie prospectieve observationele studies) suggereren dat LUS niet ondergeschikt is aan RX (gelijkwaardige sensitiviteit en specificiteit). Hoewel geen enkele studie een significant verschil rapporteert betreffende sensitiviteit en specificiteit, nemen praktisch alle studies hetzelfde standpunt in: LUS is een gelijkwaardig diagnostisch middel als RX. Volgens Jones et al.[18] kan LUS zelfs de nood aan een RX (en bijgevolg de stralenbelasting) verminderen.

De diagnose van een community-acquired pneumonie bij kinderen is en blijft in de eerste plaats een klinische diagnose. In geval van twijfel of bij vermoeden van een gecompliceerde pneumonie, is beeldvorming een nuttig instrument ter aanvulling van de kliniek. Een gouden standaard hiervoor bestaat echter nog niet. Momenteel maakt men bij kinderen frequent gebruik van een RX wanneer extra beeldvorming nodig is. De meest efficiënte beeldvorming om een pneumonie vast te stellen, bij zowel kinderen als volwassenen, is nog steeds een CT. Omwille van de stralenbelasting die dit soort beeldvorming met zich meebrengt, is het zelden aangewezen om deze routinematig toe te passen bij kinderen die beeldvorming nodig hebben. Ondanks de groeiende evidentie voor de accuraatheid van LUS in de diagnostiek van een pneumonie, werpt de nood aan verdere onderzoeken voor differentiatie tussen bacteriële en virale CAP zich op.

De geraadpleegde artikelen adviseren voor de behandeling van een pneumonie nog steeds amoxicilline als eerste keuze (orale) antibioticum bij het vermoeden van een (bacteriële) pneumonie bij een kind met hemodynamische stabiliteit. Over de dosering van dit penicilline-antibioticum zijn er uiteenlopende meningen, variërend van 70-100 mg/kg/dag in drie giften gedurende vijf dagen. Na 48 uur wordt een klinische herevaluatie aangeraden. Indien er dan nog steeds geen beterschap is, wordt een toevoeging van azithromycine aanbevolen aan 10 mg/kg/dag éénmaal daags gedurende drie dagen. In geval van ernstige alarmsignalen, een belangrijke medische voorgeschiedenis, een verdere achteruitgang van de (klinische) toestand ondanks antibiotica of een hemodynamische instabiliteit wordt snelle verwijzing naar de tweede lijn unaniem geadviseerd. In geval van een penicilline-allergie adviseren verschillende studies om sneller advies in te winnen bij de tweede lijn, ook in geval van nog een relatief geruststellende kliniek.

Risks of bias

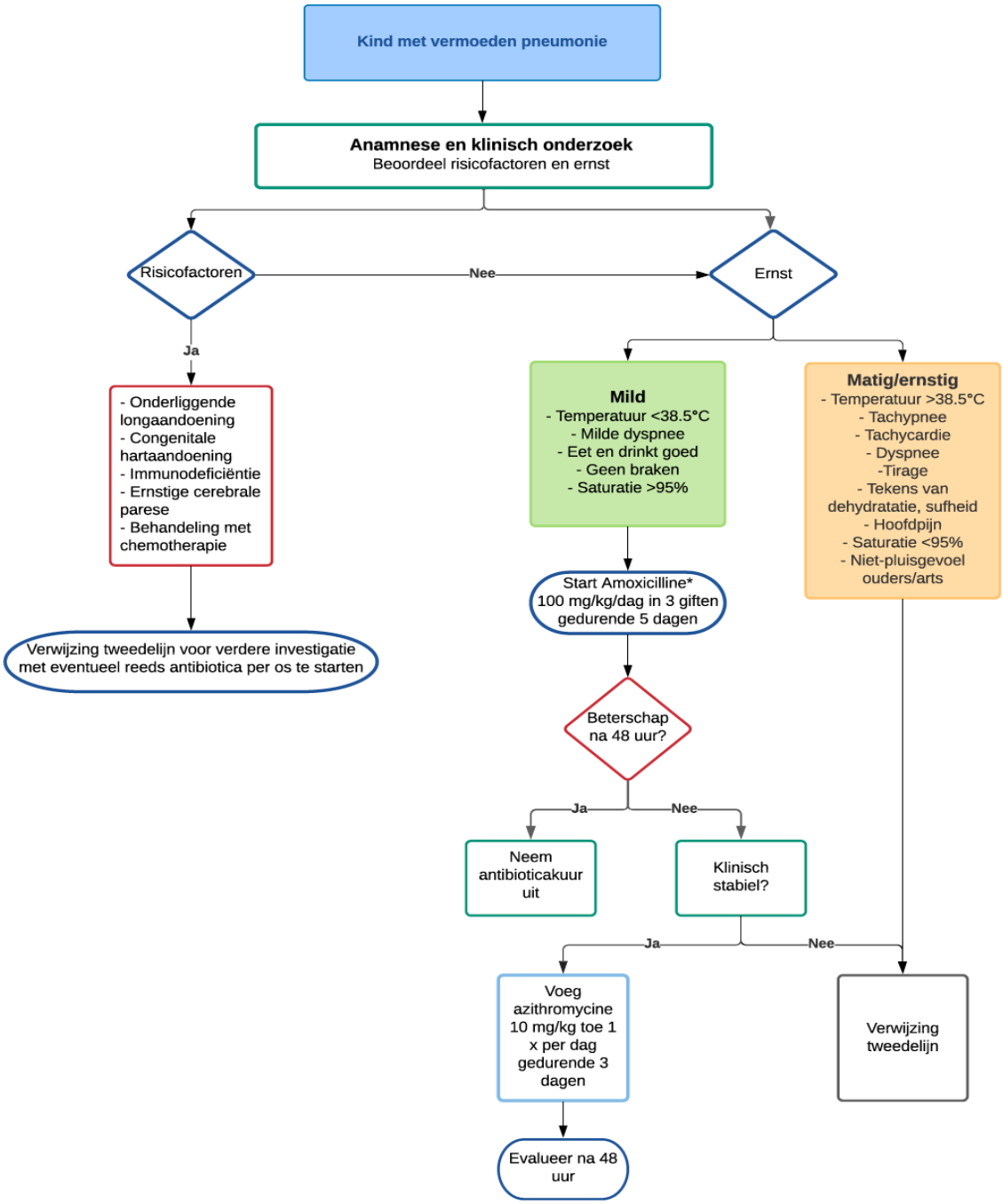
Meerdere studies tonen een risico op selectiebias omwille van het retrospectieve observationele karakter. Vaak worden kinderen geïncludeerd die reeds een diagnose van pneumonie hadden (met frequent ook een radiografische bevestiging). De studiepopulatie is dus niet vergelijkbaar met de algemene populatie, waar kinderen met koorts en hoesten ook andere pathologieën kunnen hebben dan een pneumonie. In een aantal onderzoeken is er een verhoogd risico op detectie bias, wanneer de beschikbare radioloog zowel de RX als LUS interpretatie uitvoert. Dubbelblindering kan dit probleem reduceren.

Heterogeneity: statistical and/or clinical

In deze literatuurstudie worden meerdere vormen van heterogeniteit opgemerkt. Ten eerste is er sprake van leeftijdsgebonden heterogeniteit; geen uniformiteit betreffende de leeftijdsgrenzen. Zowel de ondergrens als bovengrens varieert tussen verschillende studies. Daarnaast wordt niet elke studie uitgevoerd in dezelfde setting. Een aantal studies spelen zich af op de dienst spoedgevallen terwijl andere studies zich dan weer baseren op contacten op de dienst pediatrie. Er is ook sprake van heterogeniteit onder de specialisten die LUS (en RX) uitvoeren, als ook de interpretatie van de beeldvorming. Discussie werpt zich op over de diagnostische vondsten van LUS voor CAP. Een aantal studies focussen zich voornamelijk op het gegeven van consolidatiezones op echografie voor de diagnose van een pneumonie, terwijl andere ietwat bredere criteria handhaven met onder andere ook het voorkomen van abnormaliteiten van de pleurale aflijning en pleurale effusies. Over het gebruik van de correcte

echoprobe zijn de meeste studies het eens; de lineaire probe wordt het meest gebruikt voor pediatrische LUS. Desalniettemin maken niet alle studies gebruik van deze probe waardoor resultaten moeilijk homogeen geïnterpreteerd kunnen worden. Tenslotte is er heterogeniteit omwille van het ontbreken van een referentiestandaard voor de diagnose van CAP. Sommige studies gaan enkel van het klinisch beeld uit, terwijl andere radiologische en biochemische bevindingen includeren. Ondanks de verschillende soorten heterogeniteit stellen alle studies zich achter een gezamenlijke vaststelling: LUS is minstens even goed om CAP te diagnosticeren in vergelijking met RX.

iii. Voorstel urgentieschema



*Bij IgE-gemedieerde peni-allergie: geen peroraal alternatief beschikbaar en gezien ernst van aandoening wordt een hospitalisatie voor IV-behandeling geadviseerd.

iv. Welke informatie komt terug in de verschillende bronnen van het urgentieschema? Op welke manier hebben jullie de stap van die informatie naar het eerste urgentieschema gezet? (welke keuzes gemaakt? Welke informatie weggelaten en waarom? …)

Alle studies focussen zich op de diagnostiek en behandeling van pneumonie bij kinderen jonger dan 18 jaar. In de artikelen maakt men sporadisch een onderscheid tussen kinderen jonger dan vier-vijf jaar en kinderen met de leeftijd van vier-vijf jaar en ouder. In het eerste urgentieschema wordt daarom ook geen onderscheid in behandeling gemaakt op basis van de leeftijd. Parameters zoals koorts, respiratoire distress (tachypnee, tirage), desaturatie <95% en sufheid komen uniform terug in de studies. In de bestudeerde literatuur varieert de dosis van amoxicilline voor de behandeling van een pneumonie. In de eerste versie van het urgentieschema wordt de dosis van amoxicilline op de bovengrens van 100 mg/kg/dag gezet. We hebben voor deze dosering gekozen omdat deze in de meerderheid van de artikelen naar voren kwam. Bijkomende medicamenteuze ondersteuning zoals onder andere antipyretica en aerosoltherapie hebben we niet geïncludeerd in het urgentieschema. De belangrijkste reden hiervoor is om het schema niet onoverzichtelijk te maken. Het gebruik van deze bijkomende medicatie is namelijk louter individueel te bepalen. Tenslotte hebben we er voor gekozen de informatie over diagnose van een pneumonie (met behulp van LUS hetzij RX) niet te includeren in het urgentieschema. Wij zijn van mening dat de hoeksteen van de diagnostiek nog steeds berust op een klinische beoordeling en hechten hier dan ook graag het meeste aandacht aan. Technische onderzoeken zijn bedoeld ter ondersteuning van de diagnostiek en heeft niet bij elk kind een plaats in de verdere diagnosestelling.

v. Resultaten feedbackmomenten

Allereerst wordt benoemd dat de dosering van amoxicilline aan 100 mg/kg/dag per os te hoog is. Gezien de goede penetratie van antibiotica in pulmonaal weefsel volstaat 75 mg/kg/dag in drie giften gedurende vijf dagen.

Indien er 48 uur na het starten van amoxicilline geen klinische verbetering is, dient men te denken aan een atypische (bacteriële) pneumonie. Dit soort longontsteking wordt meestal veroorzaakt door Mycoplasma Pneumoniae, Chlamydophila Pneumoniae of Legionella Pneumophilia. Indien de toestand het toelaat, kan het gebruik van azithromycine een plaats hebben in de eerste lijn. In deze overweging moet de mogelijkheid van een virale infectie ook geherevalueerd worden. Een virale pneumonie kan net zoals een atypische (bacteriële) pneumonie een langduriger en milder verloop hebben, en is bovendien niet gemakkelijk te onderscheiden van een pneumonie met een atypische kiem. In geval van blijvende twijfel wordt geadviseerd alsnog te verwijzen naar de tweede lijn.

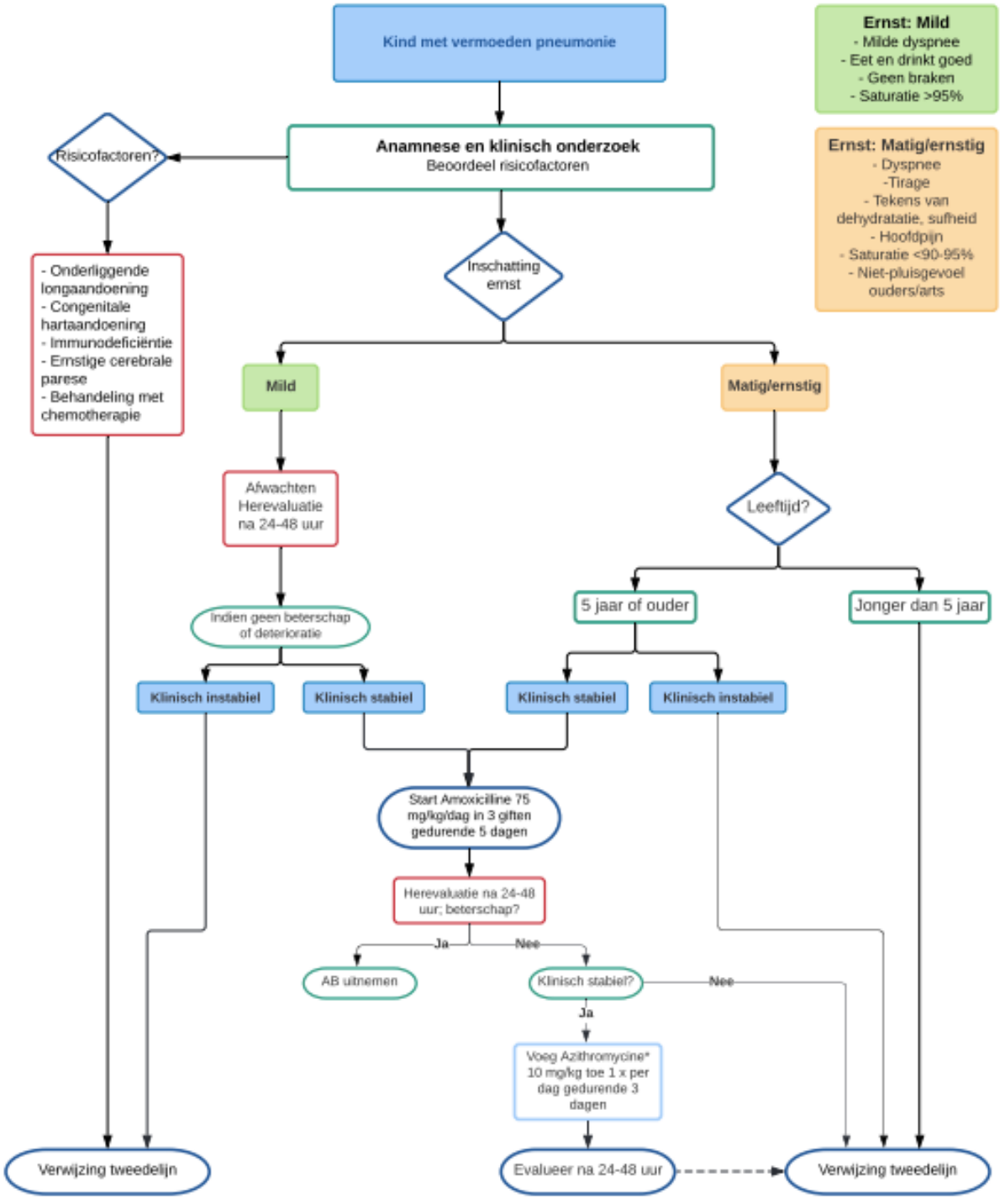
Op aanraden van de kinderartsen wordt een onderverdeling op basis van leeftijd geïncludeerd in de finale versie van het urgentieschema. De leeftijdsgrens is vijf jaar. Bij kinderen onder de vijf jaar is een pneumonie in de meerderheid van de gevallen van virale aard, en dient niet direct gestart te worden met antibiotica. Als de toestand van het kind aanvaardbaar is, wordt meer de focus gelegd op afwachten (met duidelijke informatie over alarmtekens), ondersteunende medicatie en herevaluatie na 24 tot 48 uur.

De mate van temperatuurstoename of koorts en de aanwezigheid van tachycardie of tachypnee zijn zeer aspecifieke tekens. Er is geen correlatie tussen de ernst van de infectie en deze symptomen. Bijgevolg worden deze parameters geëxcludeerd in het finaal urgentieschema.

Er is uniformiteit over het feit dat lung ultrasound (LUS) heden geen plaats kent in de eerste lijn. In tweede lijn wordt deze modaliteit enkel gebruikt in kader van empyeem of pleuravocht. Bovendien blijft de kwaliteit van het onderzoek sterk afhankelijk van de expertise van de

radioloog. Momenteel blijft klinisch onderzoek van het kind de hoeksteen voor de diagnose van een pneumonie.

vi. Finaal urgentieschema

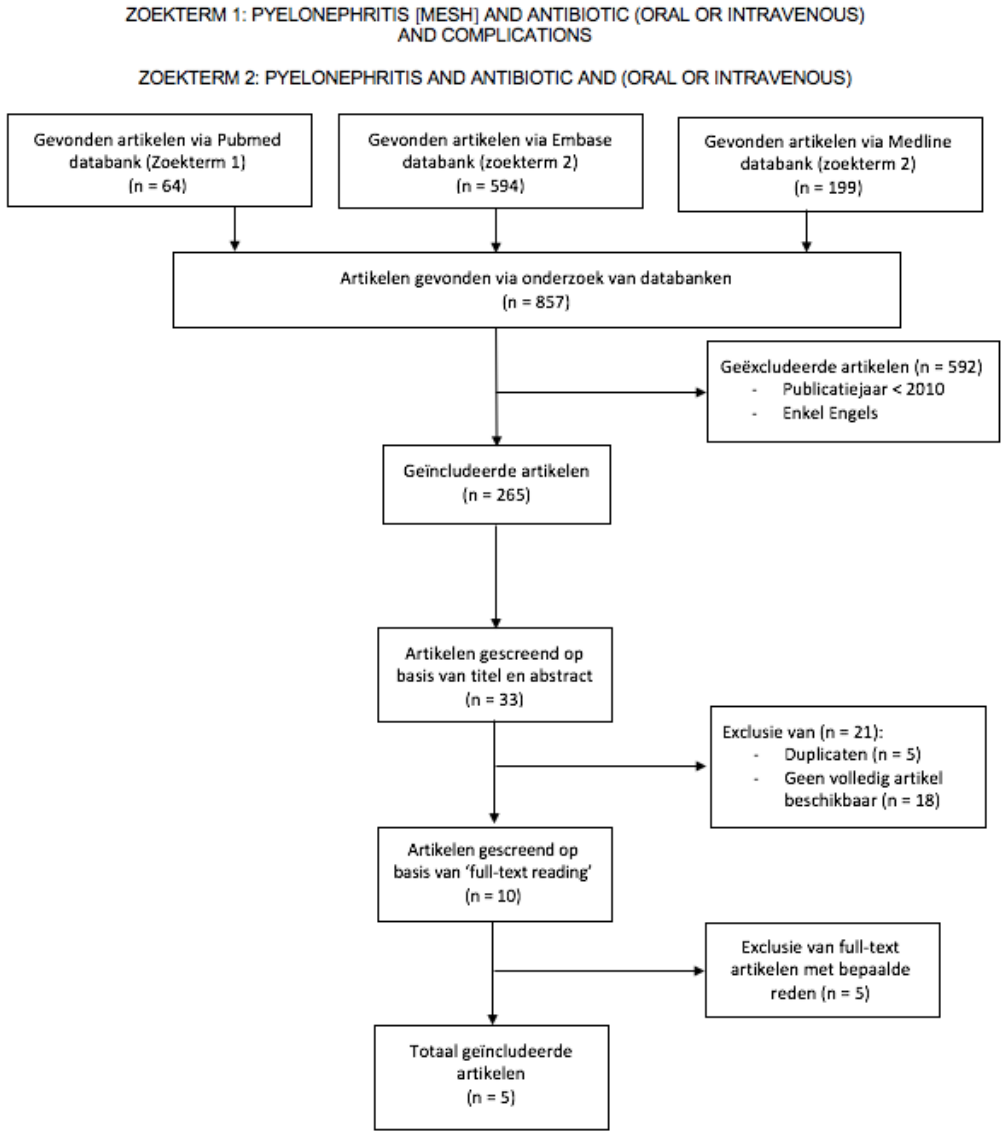


Bij kinderen <5 jaar is een pneumonie in de meerderheid van de gevallen viraal

*Bij vermoeden van atypische pneumonie. Bij twijfel, voorkeur tweedelijn

d. Onderzoeksvraag 4: intraveneuze of orale antibiotica bij kinderen met acute pyelonefritis?

i. Flowchart van artikelselectie



ii. Best evidence topic met overzicht van de finaal gebruikte artikelen bij opstellen urgentieschema

De geïncludeerde artikelen (waaronder twee SRs, twee beschrijvende reviews en een prospectieve RCT) bestuderen de geschikte behandelingswijze, duur en type antibioticum voor de behandeling van acute pyelonefritis bij kinderen. Algemeen kan men stellen dat deze keuze afhankelijk is van de leeftijd, de ernst van de symptomen en aanwezigheid van mogelijke complicaties. Leung et al.[22] stelt een IV antibioticabehandeling voor bij een acute pyelonefritis in het geval van kinderen jonger dan twee maanden en kinderen die septisch, hemodynamisch instabiel of immuungecompromiteerd zijn, of bij ontbreken van respons op orale antibiotica. Bij een gecompliceerde acute pyelonefritis (geen E.coli uropathogeen) wordt een IV-antibiotica behandeling voor een langere duur aanbevolen volgens de studie van Beetz et al.[3] De review van Morello et al.[27] en de Cochrane review[37] stellen geen statistisch significante verschillen vast tussen een orale AB behandeling en een sequentiële IV/orale antibioticabehandeling van acute pyelonefritis.[37] Enkele studies in de Cochrane review[37] tonen aan dat een IV (2-4 dagen)/orale antibioticabehandeling even efficiënt is als een IV (7-14 dagen) antibioticabehandeling. De efficiëntie van antibioticaprofylaxe om recurrente pyelonefritis te voorkomen is nog onvoldoende bewezen. Een prospectieve RCT van Bocquet et al.[4] ondersteunt een orale antibioticabehandeling bij een eerste episode van een acute pyelonefritis ten gevolge van E. Coli bij kinderen ouder dan één maand en jonger dan drie jaar, zelfs in het geval van een hoog risico op nierverlittekening.

Op basis van de literatuurstudie kan geconcludeerd worden dat een acute pyelonefritis bij kinderen ouder dan twee maanden behandeld kan worden met orale antibiotica. De Cochrane review[37] vermeldt dat orale antibiotica vanaf de leeftijd van één maand evenwaardig zijn aan een sequentiële behandeling. Een sequentiële IV/orale behandeling geniet de voorkeur bij kinderen jonger dan twee maanden, kinderen die septisch, hemodynamisch instabiel of immuungecompromiteerd zijn of geen respons vertonen op orale antibiotica en bij een gecompliceerde acute pyelonefritis (geen E.coli uropathogeen).

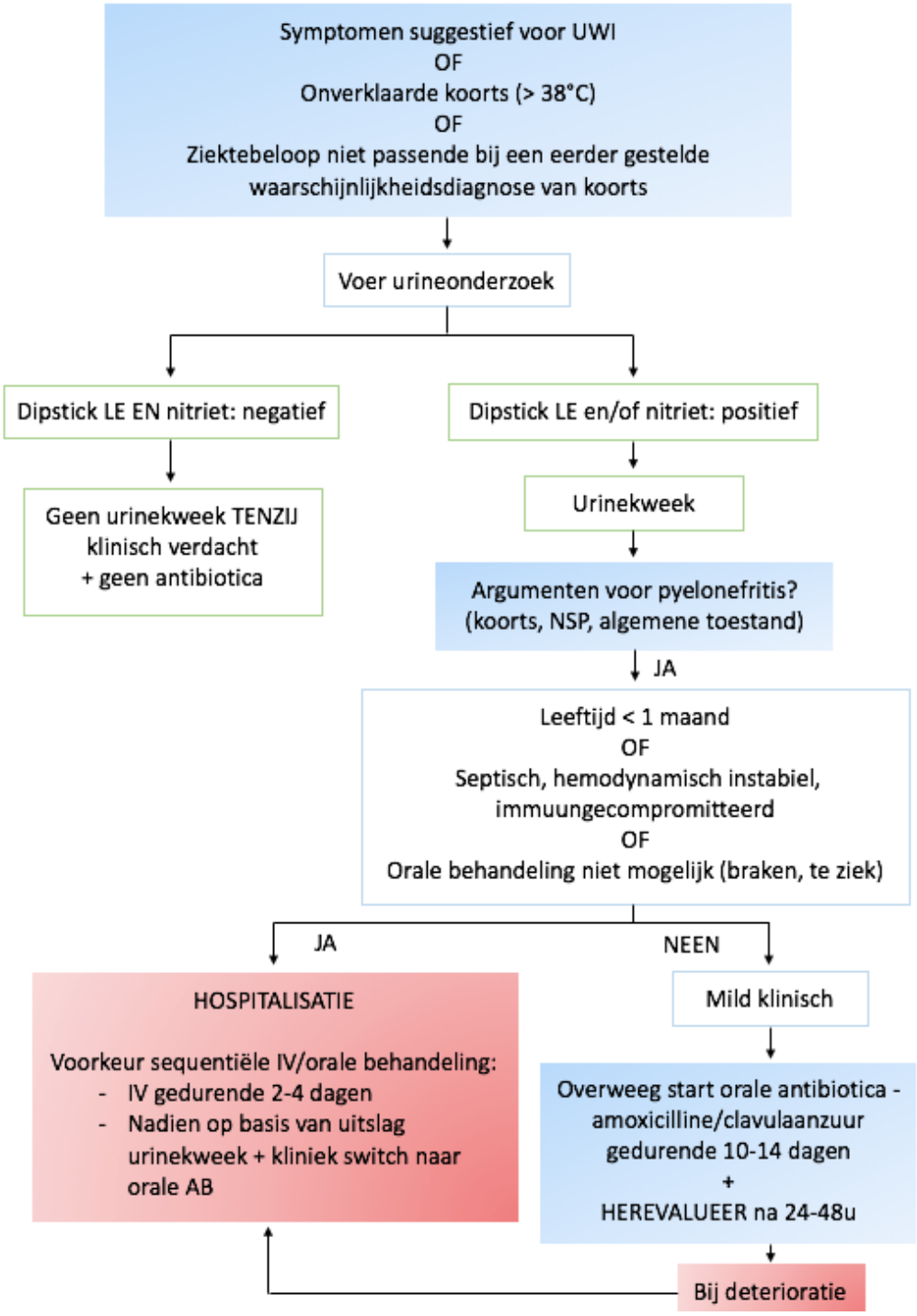
Risks of bias

Momenteel omvat de huidige evidentie slechts een beperkt aantal systematic reviews. In iedere systematic review worden de geïncludeerde studies onderworpen aan een kwaliteitsbeoordeling. De geïncludeerde studies in de SR van Beetz et al.[3] werden beoordeeld op 'level of evidence' (LoE) en 'grade of recommendation' (GoR) gebruikmakend van de ICUD standaarden. Het merendeel van de studies had een LoE van 1 en 2. De studies geïncludeerd in de SR van Strohmeier et al.[37] hebben een matige 'quality of evidence', beoordeeld met de GRADE-methodologie. Daarnaast wordt het risico op bias van alle geïncludeerde studies in deze laatste SR beoordeeld. In geen enkele studie is er sprake van 'blinding' wat resulteert in performance bias. Daarnaast zijn 'attritution bias' ten gevolge van onvolledige uitkomstdata en 'reporting bias' ten gevolge van selectieve rapportering van gegevens veel voorkomende vormen van bias.

Heterogeneity: statistical and/or clinical

In de huidige literatuur worden nagenoeg geen verschillen vastgesteld tussen de orale antibiotica en de sequentiële IV/orale antibioticabehandeling van acute pyelonefritis. Er dient wel rekening gehouden te worden met de aanwezigheid van klinische heterogeniteit. De studies geïncludeerd in de verschillende reviews verschillen in antibioticatype, dosages, behandelingswijzen en duur. De efficiëntie metingen van de antibioticatherapie verschillen ook sterk tussen de verschillende studies. Daarnaast zijn er ook nog grote verschillen in studiepopulaties. In de RCT van Bocquet et al.[3] bijvoorbeeld worden enkel kinderen met een eerste episode van een acute pyelonefritis en een abnormale scintigrafie geïncludeerd.

iii. Voorstel urgentieschema



iv. Welke informatie komt terug in de verschillende bronnen van het urgentieschema? Op welke manier hebben jullie de stap van die informatie naar het eerste urgentieschema gezet? (welke keuzes gemaakt? Welke informatie weggelaten en waarom? …)

Alle geïncludeerde artikelen bestuderen de geschikte behandelingswijze, duur en type antibioticum voor de behandeling van acute pyelonefritis bij kinderen. Deze keuze is afhankelijk van de leeftijd, de ernst van de symptomen en aanwezigheid van mogelijke complicaties. Tussen de studies is er een verschil in leeftijd waarvoor initieel intraveneuze behandeling noodzakelijk is. In onze eerste versie van het urgentieschema kiezen we ervoor om de leeftijd jonger dan één maand als alarmteken te hanteren, met als bedoeling dit te toetsen aan de adviezen van huisartsen en pediaters. Betreffende de totale duur van de behandeling en het type antibioticum bestaat er heterogeniteit tussen de verschillende studies. We kiezen ervoor deze conform de huidige Belgische richtlijnen[1] te integreren in ons urgentieschema.

v. Resultaten feedbackmomenten

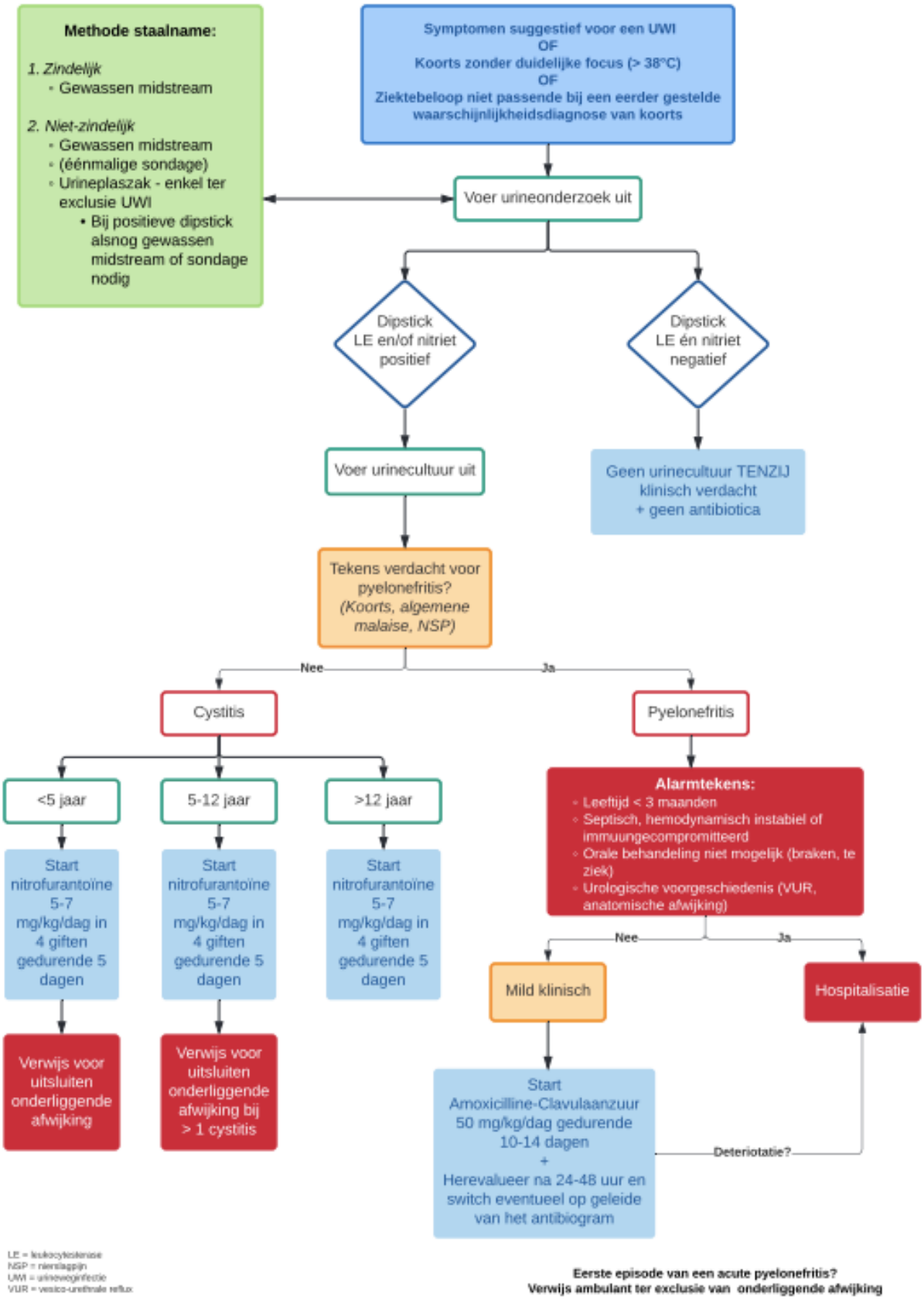
Ten eerste wordt de methode van staalname aangehaald. Het is belangrijk om een onderscheid te maken tussen zindelijke en niet-zindelijke kinderen. Voor zindelijke kinderen geniet een gewassen midstream de voorkeur voor het uitvoeren van het urine-onderzoek. Bij niet-zindelijke kinderen is de afname van een betrouwbare staalname minder evident. Betrouwbare staalnames voor urineonderzoek kunnen genomen worden via een gewassen midstream of door middel van éénmalige sondage. De veelgebruikte urine plaszak kan enkel dienen ter exclusie van een urineweginfectie. Bij een positieve dipstick blijft een gewassen midstream of éénmalige sondage noodzakelijk.

Ten tweede wordt aangegeven dat bij een eerste episode van een pyelonefritis na acute behandeling een ambulant nazicht ter exclusie van een onderliggende anatomische of structurele afwijking noodzakelijk is. In tweede tijd is een ambulant nazicht via de dienst pediatrie noodzakelijk.

Ten derde dienen patiënten met een reeds gekende urologische voorgeschiedenis beschouwd te worden als risicopopulatie waarbij snellere hospitalisatie noodzakelijk is. Ook de leeftijd als risicofactor dient best uitgebreid te worden naar kinderen jonger dan drie maanden.

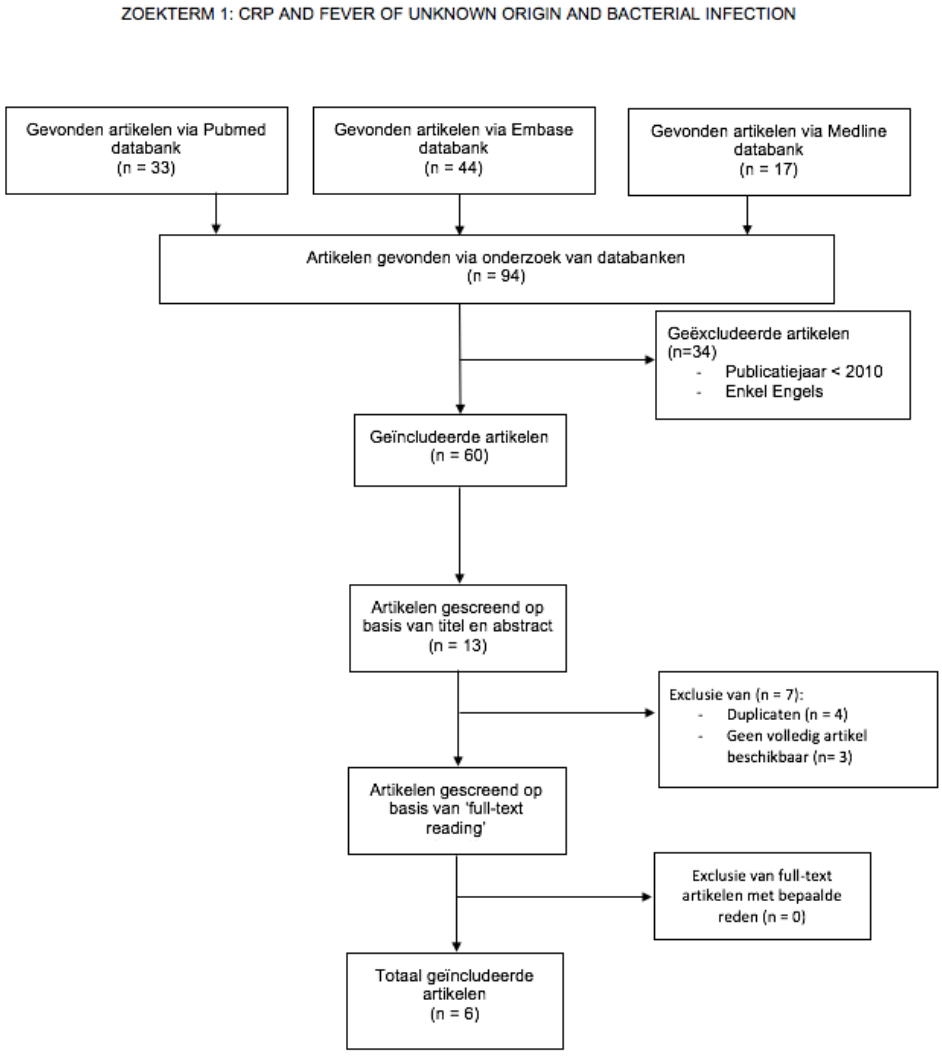
Ten slotte wordt de aanbevolen dosis van amoxicilline/clavulaanzuur toegevoegd aan het urgentieschema, alsook de behandeling van cystitis bij kinderen afhankelijk van de leeftijd.

vi. Finaal urgentieschema



e. Onderzoeksvraag 5: diagnosestelling van een ernstige bacteriële infectie bij kinderen met koorts zonder focus

i. Flowchart van artikelselectie



ii. Best evidence topic met overzicht van de finaal gebruikte artikelen

Zes studies (waaronder geen SR) gaan na welke merkers (meer bepaald CRP, PCT, WB of ANC) het meest accuraat zijn in de diagnostiek van ernstige bacteriële infecties bij kinderen. De studies van Diaz et al.[8], Manzano et al.[24] en Markic et al.[25] stellen geen statisch significante verschillen in diagnostische sterkte vast tussen CRP en PCT voor het detecteren van ernstige bacteriële infecties bij kinderen met koorts zonder focus. De studies van Diaz et al.[8] en Gomez et al.[13] stellen vast dat PCT een meer accurate merker is dan CRP voor de diagnosestelling van een invasieve bacteriële infectie zoals bacteriëmie, meningitis en sepsis bij kinderen jonger dan drie maanden met koorts zonder focus. Vermits een urineweginfectie de meest voorkomende bacteriële infectie is bij kinderen hebben Manzano et al.[24] en Gomez et al.[13] de diagnostische sterkte van verschillende merkers bestudeerd in een subgroep van kinderen met koorts en een normale urine dipstick. Uit de studie van Gomez et al.[13] volgt dat PCT meer significant accuraat is dan CRP voor het detecteren van invasieve bacteriële infecties met koorts zonder focus en een normale urine dipstick. Monzano et al.[24] wijst op een eerder lage PPV waarde van de verschillende merkers bij een normale urine dipstick analyse.

Op basis van de literatuurstudie kan geconcludeerd worden dat CRP en PCT goede merkers zijn voor het detecteren van ernstige bacteriële infecties bij kinderen met koorts zonder focus. PCT is meer accuraat voor het detecteren van invasieve bacteriële infecties bij kinderen met koorts zonder focus en bij kinderen met koorts en een normale urine dipstick.

Risks of bias

De huidige evidentie beschikt niet over kwalitatieve systematische reviews. De studies van Diaz et al.[7], Gomez et al.[12] en Markic et al[25] hebben een retrospectieve design. In deze studies werden een aantal kinderen met koorts niet geïncludeerd omwille van het ontbreken van klinische gegevens wat resulteert in selectiebias. De studies verschillen eveneens in staalname van de urine wat kan leiden tot een hogere UWI prevalentie in bepaalde studies.

Heterogeneity: statistical and/or clinical

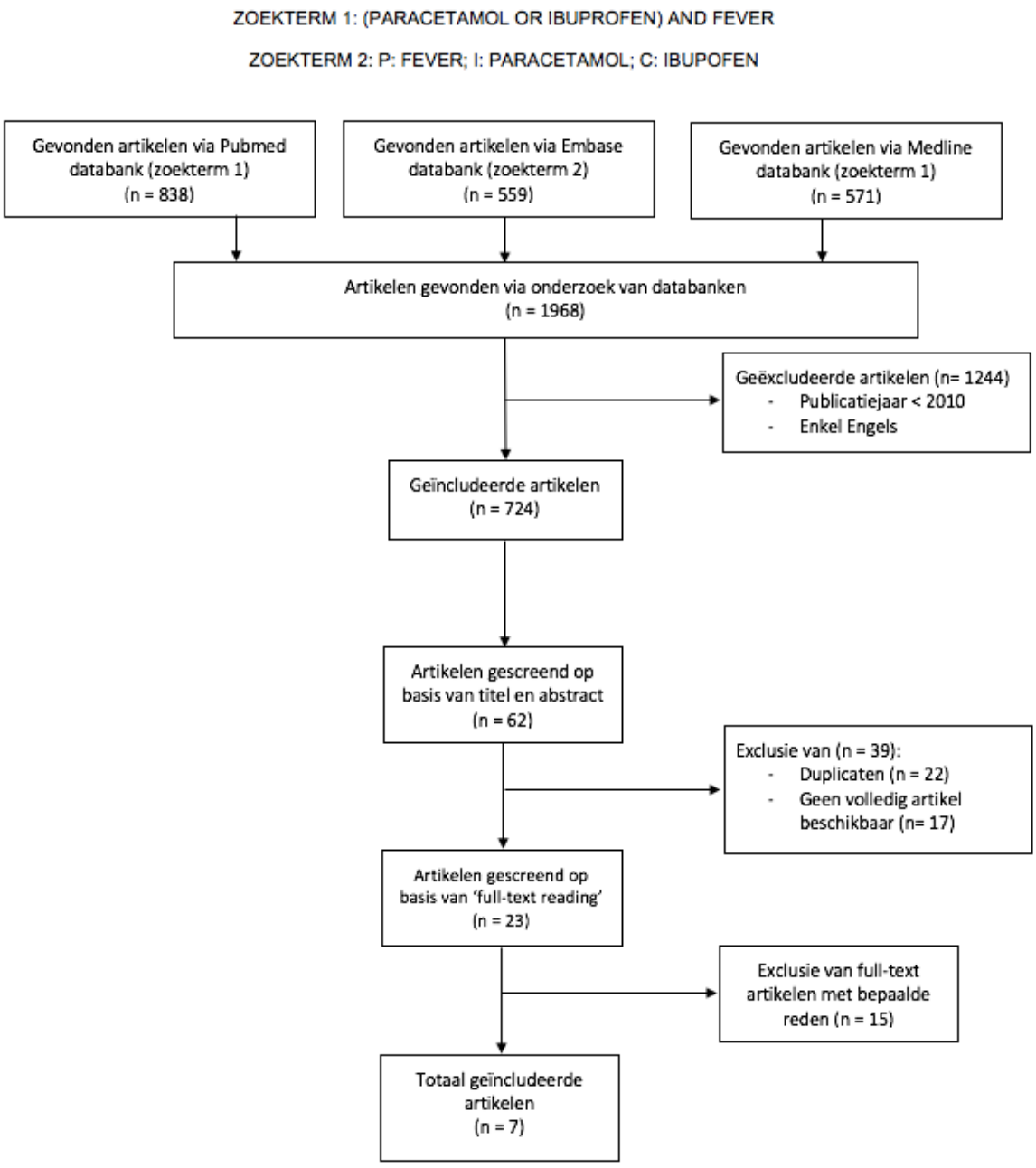
Ondanks dat de verschillende merkers significant hoger zijn bij de groep met een ernstige bacteriële infectie ten opzichte van de groep zonder ernstige bacteriële infectie dient wel rekening gehouden te worden met de aanwezigheid van statistische en klinische heterogeniteit. Het aantal geïncludeerde patiënten varieert sterk van 99 tot 1112 en de leeftijd varieert tussen < één maand en < drie jaar. De studies vertonen ook heterogeniteit in de diagnostiek van bacteriële infecties. Studies tonen verschillen in staalname van urine bij een UWI diagnose. Tenslotte variëren de afkapwaarden van de verschillende merkers eveneens in de verschillende studies.

iii. Resultaten feedbackmomenten

Gezien deze onderzoeksvraag zich richt op de diagnostische sterkte van de verschillende merkers wordt er geen urgentieschema opgesteld. Uit de feedbackmomenten komt naar voren dat CRP en PCT bepalingen zeker een meerwaarde kunnen vormen in de huisartsenpraktijk. Het kan huisartsen helpen om, naast inschatting op basis van kliniek, een onderscheid te maken tussen een virale of bacteriële infectie. Dit kan bijkomend zorgen voor een daling in het onnodig antibiotica-voorschrijfgedrag. In België is de point-of-care CRP test de meest courant gebruikte sneltest. De pediaters geven aan dat een lage CRP waarde een ernstige infectie onvoldoende uitsluit. Het blijft van primair belang om een POCT te combineren met klinische symptomen en tekens om potentieel ernstige bacteriële infecties te herkennen. Bijkomend stellen zowel de huisartsen als pediaters zich de vraag of de kosten-batenanalyse in huisartsensetting wel gunstig is.

f. Onderzoeksvraag 6: antipyretica voor de behandeling van koorts bij kinderen

i. Flowchart van artikelselectie



ii. Best evidence topic met overzicht van de finaal gebruikte artikel bij opstellen urgentieschema

De artikelen bestuderen welk antipyreticum de voorkeur geniet voor de behandeling van koorts bij kinderen ten aanzien van effectiviteit, veiligheid en behandeling van discomfort. In de SR van Narayan et al.[29] worden geen significante verschillen vastgesteld in temperatuurafname tussen ibuprofen en paracetamol. De RCT van Jayawardena et al.[17] toont aan dat ibuprofen een significant efficiënter antipyreticum is dan paracetamol. Ibuprofen zorgt niet alleen voor een significant snellere (95 vs 112 minuten) temperatuurcontrole en grotere temperatuurafname maar ook voor een langere temperatuurcontrole (191 vs 123 minuten) in vergelijking met paracetamol. Moffett et al.[26] stelt ook een significant sterker antipyretisch effect van ibuprofen vast. Pierce et al.[33] includeert 30 studies. In 15 van deze studies komt naar voren dat ibuprofen een significant betere antipyretische werking heeft dan paracetamol. De overige studies tonen dat zowel PCM als ibuprofen efficiënt zijn in de behandeling van koorts bij kinderen. Voor ibuprofen wordt een grotere effectiviteit waargenomen, doch niet significant verschillend van PCM.

Alle geïncludeerde studies tonen dat paracetamol en ibuprofen vergelijkbare veiligheidsprofielen bezitten. Het review artikel van Kanabar D.[20] geeft aan dat een bepaald antipyreticum de voorkeur kan genieten bij een specifieke patiëntenpopulatie. Voor de behandeling van koorts gerelateerd discomfort bij kinderen geven de artikelen van Kanabar D.[20] en Narayan et al.[29] aan dat ibuprofen hierin de voorkeur geniet. Doch worden hierin geen significante verschillen geregistreerd.

Op basis van de literatuurstudie kan geconcludeerd worden dat ibuprofen en paracetamol vergelijkbare veiligheidsprofielen bezitten. Ibuprofen komt als meest efficiënt antipyreticum naar voren in de behandeling van koorts bij kinderen. Echter zijn meer homogene studies noodzakelijk om een veralgemeende statistisch significante uitspraak te doen. Voor de aanpak van koorts gerelateerd discomfort is er geen significant verschil tussen beide antipyretica.

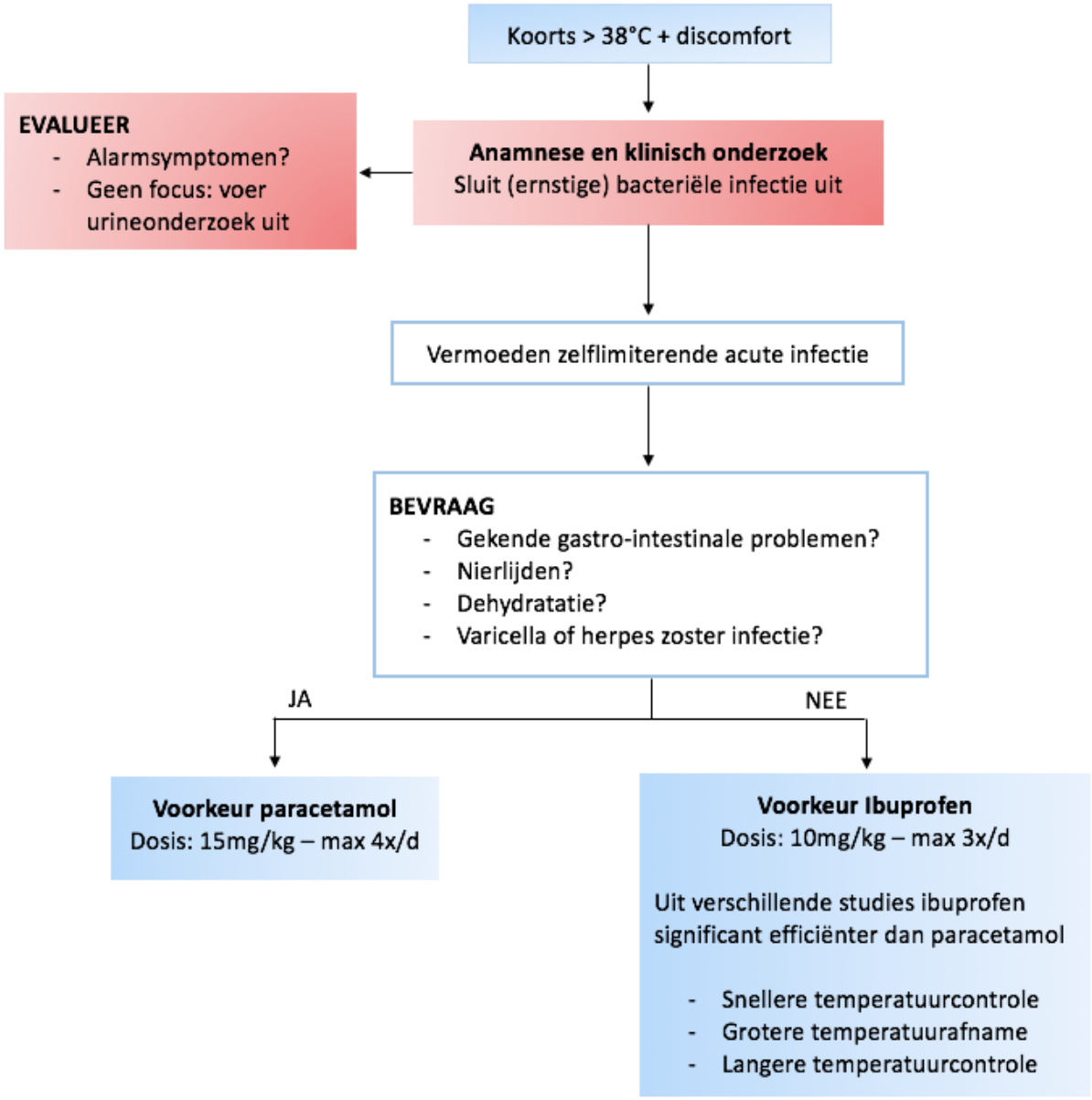
Risks of bias

In de SR van Narayan et al.[29] werd de kwaliteitscontrole van de geïncludeerde studies uitgevoerd met behulp van de criteria voor RCT's beschreven in the Critical Skills Appraisal Programme (CASP). De studies werden gescreend op methodologie: doel, populatiegrootte, interventie, outcome metingen, randomisatie, blindering, data analyse en relevantie voor de praktijk.

Heterogeneity: statistical and/or clinical

Uit de huidige literatuur komt ibuprofen naar voren als meer efficiënt antipyreticum. Er dient wel rekening gehouden te worden met de aanwezigheid van klinische heterogeniteit. De geïncludeerde studies variëren namelijk in dosages van beide antipyretica, populatiegrootte, leeftijd, manier van temperatuurmeting, aanwezige onderliggende aandoeningen en bijkomende medicatie. Alle studies tonen vergelijkbare veiligheidsprofielen. Echter is verder onderzoek binnen patiëntenpopulaties met een verhoogd risico op complicaties noodzakelijk om dit verder te kunnen staven.

iii. Voorstel urgentieschema



iv. Welke informatie komt terug in de verschillende bronnen van het urgentieschema? Op welke manier hebben jullie de stap van die informatie naar het eerste urgentieschema gezet? (welke keuzes gemaakt? Welke informatie weggelaten en waarom? …)

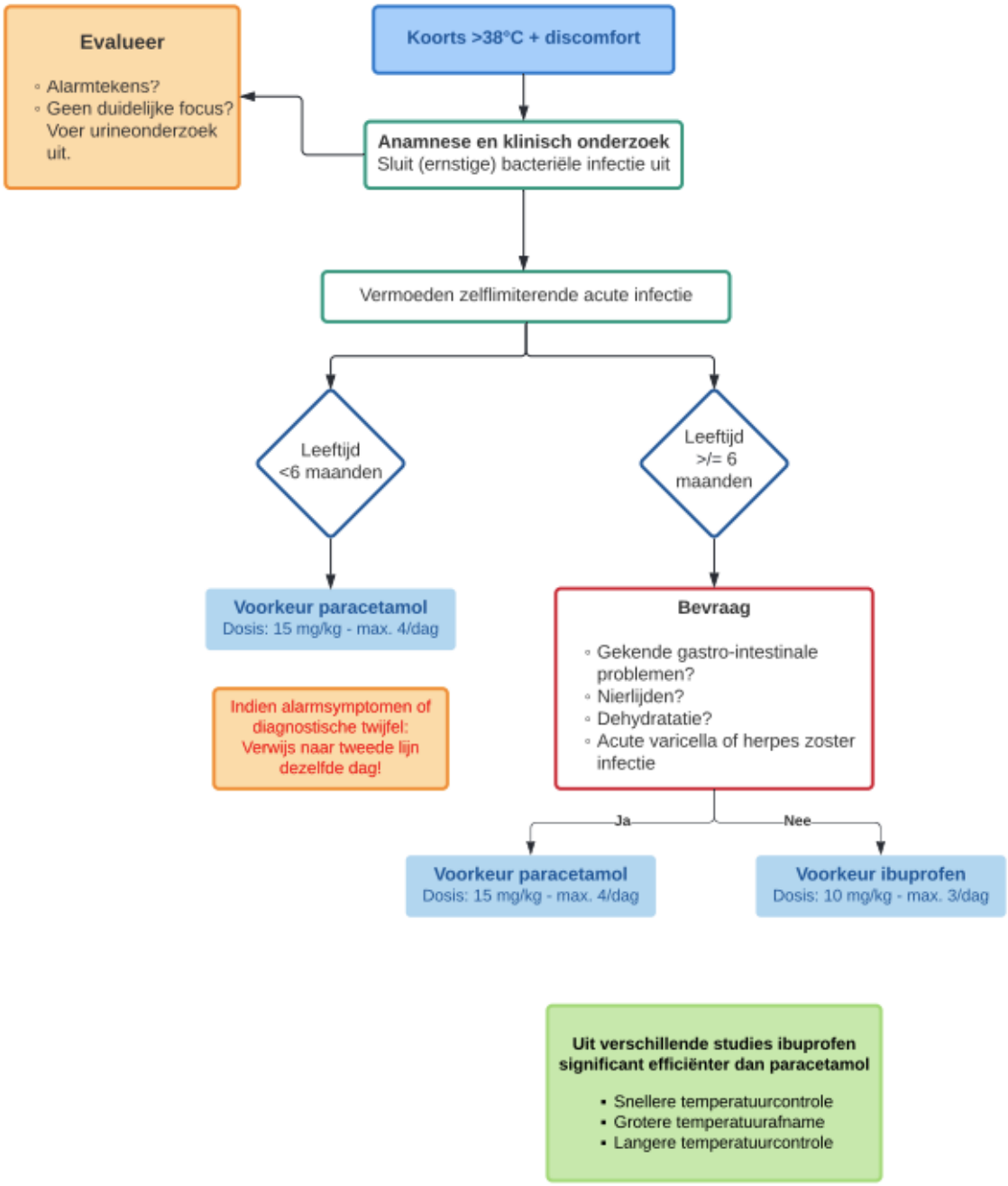
Elke studie onderzoekt welk antipyreticum de voorkeur geniet voor de behandeling van koorts bij kinderen ten aanzien van effectiviteit, veiligheid en behandeling van discomfort. De meerderheid van de artikelen schuift ibuprofen naar voren als significant efficiënter antipyreticum. Omwille van uniformiteit tussen de verschillende studies kiezen we ervoor om dit ook op deze manier te integreren in ons initieel urgentieschema.

Ibuprofen en paracetamol bezitten vergelijkbare veiligheidsprofielen. Enkele studies bespreken specifieke veiligheidsproblemen hetgeen de keuze voor het type antipyreticum kan beïnvloeden. Ook deze voegen we toe aan ons initieel urgentieschema gezien de potentiële risico's.

v. Resultaten feedbackmomenten

Tijdens de feedbackmomenten wordt aangehaald dat de leeftijd van de kinderen mede bepalend is in de keuze van het type antipyreticum. Voornamelijk door de pediaters werd aangegeven dat bij kinderen jonger dan zes maanden paracetamol de voorkeur geniet.
Bijkomend wordt ook de bemerking gemaakt dat monotherapie met één type antipyreticum in de praktijk niet haalbaar is om voldoende temperatuurdaling en comfort te kunnen bieden. In dit geval blijft alternerende toediening de voorkeur genieten.

vi. Finaal urgentieschema



4. DISCUSSIE

a. Antwoord op onderzoeksvragen

De eerste onderzoeksvraag betreffende prognostische factoren biedt context aan het algemene onderwerp van deze thesis, met name infecties bij kinderen. We werpen de vraag op of er onderliggende condities zijn waarbij we als huisarts sneller dienen te verwijzen naar de tweede lijn. Bij kinderen met een oncologische of cardiale aandoening is een snellere doorverwijzing naar tweede lijn aangewezen. Er is geen verband gevonden tussen de leeftijd van het kind en de ernst van een infectie. De algemene stelregel in de praktijk blijft wel om kinderen onder de drie maanden bij het optreden van koorts te verwijzen naar de kinderarts. Premature kinderen hebben in het eerste levensjaar meer kans op een ernstig verlopende infectie. De belangrijkste oorzaken hiervan zijn een immatuur immuunsysteem waarbij de aanmaak van witte bloedcellen trager verloopt en een lagere concentratie aan maternale antistoffen bij de geboorte. Tenslotte is het niet-pluisgevoel van ouders en/of arts een belangrijke factor voor snellere verwijzing naar de tweede lijn.

De tweede onderzoeksvraag betreft de behandeling van dehydratatie bij kinderen. Allereerst adviseert men in geval van klinische of hemodynamische instabiliteit, het vermoeden van een onderliggende ernstige toestand en belangrijke medische voorgeschiedenis om direct naar de tweede lijn te verwijzen. Wanneer het kind klinisch stabiel is, kan ambulant een ORS-behandeling gestart worden. In de praktijk is het moeilijk haalbaar om met berekende hoeveelheden ORS over een tijdsinterval te werken. Daarom raadt men aan om het kind zo frequent mogelijk vocht aan te bieden in het bijzonder na elke episode van braken of diarree. De vorm van ORS (hetzij op rijstbasis hetzij op glucosebasis) heeft in de praktijk weinig belang.

De diagnostiek van een pneumonie bij kinderen is het topica van de derde onderzoeksvraag. De diagnose van een pneumonie blijft in de eerste plaats een klinische diagnose. Een thoraxechografie is gelijkwaardig aan een RX thorax om de diagnose van een pneumonie te ondersteunen. Echter is voor de uitvoering en interpretatie van een longechografie een deskundige radioloog van groot belang. Streptococcus pneumoniae is momenteel de meest voorkomende verwekker van een bacteriële pneumonie. Hierdoor is amoxicilline nog steeds de eerste keuze van antibioticum. Een dosering van 75 mg/kg/dag is voldoende, gezien de goede penetratie in longweefsel. Na 48 uur dient een klinische herevaluatie te gebeuren. Indien blijkt dat er geen beterschap is, kan associatie met azithromycine aan 10 mg/kg/dag overwogen worden. Dit antibioticum gebruikt men tegen atypische kiemen. Het blijft belangrijk om in ons achterhoofd te houden dat onder de leeftijd van vijf jaar de meeste longontstekingen van virale aard zijn. In geval van twijfel over het soort pneumonie en verdere achteruitgang, is verwijzing naar de kinderarts eerder aangewezen dan andere antibiotica blind toe te voegen.

In de vierde onderzoeksvraag gaan we na of de toediening van intraveneuze antibiotica de voorkeur geniet ten opzichte van orale antibiotica in de behandeling van acute pyelonefritis bij kinderen. Voor de behandeling van een acute ongecompliceerde pyelonefritis kan een orale behandeling gestart worden indien het kind ouder is dan drie maanden. Een amoxicilline/clavulaanzuur dosis van 50 mg/kg/dag is de huidige aanbeveling. Na 24 tot 48 uur dient een klinische herevaluatie te gebeuren. Indien er geen beterschap is, is een doorverwijzing naar tweede lijn noodzakelijk. In geval van een gecompliceerde pyelonefritis geniet een intraveneuze behandeling de voorkeur, zeker bij de aanvang. Volgens pediaters dienen een urologische voorgeschiedenis en een leeftijd jonger dan drie maanden beschouwd te worden als alarmtekens waarvoor hospitalisatie noodzakelijk is. Bij een eerste episode van een pyelonefritis is een ambulant nazicht ter exclusie van een onderliggende anatomische of structurele afwijking na een acute behandeling noodzakelijk. Tenslotte is een gewassen midstream of éénmalige sondage noodzakelijk voor een betrouwbare staalname voor een urineonderzoek.

Biochemische merkers ter ondersteuning van de diagnostiek van een ernstige (bacteriële) infectie vormen het onderwerp van de vijfde onderzoeksvraag. CRP en PCT zijn beide goede merkers voor het detecteren van ernstige bacteriële infecties bij kinderen met koorts zonder focus. PCT is meer accuraat dan CRP voor de detectie van invasieve bacteriële infecties bij kinderen met koorts zonder focus en bij kinderen met koorts en een normale urine dipstick. In de huisartsenpraktijk in België is de point-of-care-CRP-test de meest courant gebruikte sneltest. Enerzijds stelt men de kosten-batenanalyse in een huisartsensetting in vraag. Anderzijds zijn pediaters en huisartsen het erover eens dat dit bijkomend kan zorgen voor een daling in het antibioticavoorschrijfgedrag en het onnodig doorverwijzen naar de tweede lijn.

De zesde onderzoeksvraag handelt over antipyretica en meer bepaald of paracetamol bij kinderen met koorts en discomfort effectiever en veiliger is ten aanzien van ibuprofen. Ibuprofen zorgt niet alleen voor een snellere temperatuurcontrole en grotere temperatuurafname maar ook voor een langere temperatuurcontrole in vergelijking met paracetamol bij de behandeling van koorts bij kinderen. Wat de veiligheidsprofielen en de aanpak van koorts gerelateerd discomfort betreft zijn er nagenoeg geen verschillen tussen beide antipyretica. Pediaters geven de voorkeur aan paracetamol bij kinderen jonger dan zes maanden. Wanneer monotherapie niet volstaat blijft een alternerende toediening van paracetamol en ibuprofen aangewezen.

b. Sterktes en limitaties van de studie

De voornaamste sterkte van deze studie is de uitgebreide literatuurstudie van ons onderzoek aan de hand van Best Evidence Topic Reports. Daarnaast zijn de georganiseerde feedbackmomenten waarin de gevonden literatuur getoetst wordt aan specialisten en huisartsen een meerwaarde om de theorie te vertalen naar een haalbare praktijkvoering. Voor bepaalde onderzoeksvragen werden er slechts een beperkt aantal kwalitatieve systematische reviews teruggevonden waardoor we onze zoektocht moesten uitbreiden naar andere studies (zoals bijvoorbeeld observationele studies). Bovendien was de kwaliteit van de geïncludeerde studies in de systematic reviews vaak zwak, dat de behoefte aan bijkomende (kwalitatieve) studies in de toekomst groot is. Daarnaast is er sprake van een grote klinische heterogeniteit tussen de studies gezien onder andere uiteenlopende in- en exclusiecriteria. Tenslotte komt het voor dat bepaalde informatie voornamelijk van toepassing is in ontwikkelingslanden, zodat deze informatie moeilijk te vertalen is naar onze huidige, westerse praktijkvoering. Een bijkomend gebrek is het feit dat de meerderheid van de studies zijn uitgevoerd in een ziekenhuissetting, en dus geen duidelijk beeld schetsen in een huisartsensetting. Kortom ontbreken er kwaliteitsvolle studies met betrekking tot dit onderwerp in een eerste lijnssetting en is verder onderzoek zeker aangewezen.

c. Vergelijking met andere studies

Zoals reeds eerder aangehaald werd, ligt in tegenstelling tot ons onderzoek de focus van de meeste studies in een ziekenhuissetting. Vergelijking met andere studies is met andere woorden beperkt gezien het ontbreken van studies uitgevoerd in de eerste lijn. Aan de hand van feedback door zowel kinderartsen als huisartsen, wordt getracht deze informatie vanuit ziekenhuissetting te vertalen naar een praktische en correcte tool voor de huisartsenpraktijk.

d. Impact op klinische praktijk

Waar vroeger amoxicilline voor de behandeling van een pneumonie eerder hoog gedoseerd werd, is de dosis tegenwoordig lager. Men probeert daarnaast ook om bij een stabiel klinisch beeld niet te snel over te gaan naar een antimicrobiële behandeling, maar aan de hand van klinische herevaluatie de toestand verder op te volgen. Deze werkwijze kan in de toekomst zeker een hulp zijn om antibioticaresistentie tegen te gaan en het gebruik van antibiotica te verminderen. Het gebruik van een ORS-oplossing bij kinderen met uitdrogingsverschijnselen heeft in onze westerse maatschappij minder belang dan in ontwikkelingslanden. De focus wordt vooral gelegd op extra hydratatie, of het nu in de vorm van water, melk of een ORS-

oplossing is. Waar op dit moment point-of-care testen met bijvoorbeeld CRP nog niet breedschalig toegepast worden in de huisartsenpraktijk, kan dit in de toekomst wel zorgen voor een betere inschatting en snellere behandeling van potentieel ernstige infecties. Tenslotte heeft de antimicrobiële behandeling van een acute pyelonefritis bij kinderen met een milde klinische presentatie in de huisartsenpraktijk wel degelijk een plaats, waar men vroeger sneller naar de tweede lijn verwees.

5. BESLUIT

We hebben een literatuuronderzoek gevoerd naar de huidige richtlijnen en artikelen over zes beschreven onderzoeksvragen. Uit dit onderzoek komt naar voren dat voor de behandeling van een pneumonie amoxicilline aan 75 mg/kg/dag voldoende is. Frequente overdosage wordt waargenomen in de huisartsenpraktijk. Het nut van ORS in de huisartsenpraktijk is in de westerse landen minder groot dan in ontwikkelingslanden. Desalniettemin dient ORS niet radicaal geschrapt te worden uit onze dagelijkse praktijk. Voor de diagnose van een urineweginfectie bij kinderen is het belangrijk om een betrouwbare staalname te verkrijgen, ter optimalisering van diagnostiek en daaropvolgende behandeling. De point-of-care-CRP-test lijkt vooral zijn meerwaarde te hebben bij hoog-risico infecties en kan een goede hulp zijn in settings waar ernstige bacteriële infecties meer prevalent zijn (zoals bijvoorbeeld de huisartsenwachtpost).

6. REFERENTIES

[1] BAPCOC, Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid, 2021.

[2] Balk DS, Lee C, Schafer J, Welwarth J, Hardin J, Novack V, Yarza S, Hoffmann B. Lung ultrasound compared to chest X-ray for diagnosis of pediatric pneumonia: A meta-analysis. Pediatr Pulmonol. 2018 Aug;53(8):1130-1139.

[3] Beetz R, Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children. International Journal of Antimicrobial Agents 2011, 38S: 42-50.

[4] Bocquet N, Alaoui AS, Jais JP, Gajdos V, Guigonis V, Lacour B, et al. Randomized trial of oral versus sequential IV/oral antibiotic for acute pyelonephritis in children. Pediatrics 2012, 129(2): 269-275.

[5] Boeddha NP et.al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). Crit Care. 2018 May 31;22(1):143

[6] Boursiani C., Tsolia M., Koumanidou C., Malagari A., Vakaki M., Karapostolakis G., Mazioti A., Alexopoulou E. Lung Ultrasound as First-Line Examination for the Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia in Children. *Pediatric Emergency Care (2017) 33:1 (62-66)*. Date of Publication: 1 Jan 2017

[7] Bressan S, Andreola B, Cattelan F, Zangardi T, Perilongo G, Da Dalt L. Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates. The Pediatric Infectious Disease Journal 2010, 29(3): 227-232.

[8] Diaz MG, Garcia RP, Gamero DB, Gonzalez-Tomé MI, Romero PC, Ferrer MM, et al. Lack of accuracy of biomarkers and physical examination to detect bacterial infection in febrile infants. Pediatric Emergency Care 2016, 32(10): 664-668.

[9] Ellington L.E., Gilman R.H., Chavez M.A., Pervaiz F., Marin-Concha J., Compen-Chang P., Riedel S., Rodriguez S.J., Gaydos C., Hardick J., Tielsch J.M., Steinhoff M., Benson J., May E.A., Figueroa-Quintanilla D., Checkley W. Lung ultrasound as a diagnostic tool for radiographically-confirmed pneumonia in low resource settings. *Respiratory Medicine (2017) 128 (57-64)*. Date of Publication: 1 Jul 2017

[10] Esposito S, Rinaldi VE, Argentiero A, Farinelli E, Cofini M, D'Alonzo R, et al. Approach to neonates and young infants with fever without a source who are at risk for severe bacterial infection. Mediators of Inflammation 2018, 2018: 1-11.

[11] Gangoiti I, Valle JR, Sota M, Martinez-Indart L, Benito J, Mintegi S. Characteristics of children with microbiologically confirmed invasive bacterial infections in the emergency department. Eur J Emerg Med. 2018 Aug;25(4):274-280.

[12] Gijón M, Bellusci M. et. al. Factors associated with severity in invasive community-acquired Staphylococcus aureus infections in children: a prospective European multicentre study. Clin Microbiol Infect. 2016 Jul;22(7):643.e1-6.

[13] Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. Pediatrics 2012, 130(5): 815-822.

[14] Gregorio GV, Gonzales ML, Dans LF, Martinez EG. Polymer-based oral rehydration solution for treating acute watery diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Dec 13;12(12):CD006519

[15] Iorio G., Capasso M., De Luca G., Prisco S., Mancusi C., Laganà B., Comune V. Lung ultrasound in the diagnosis of pneumonia in children: Proposal for a new diagnostic algorithm. *PeerJ (2015) 2015:11 Article Number: e1374*. Date of Publication: 2015

[16] Iorio G., Capasso M., Prisco S., De Luca G., Mancusi C., Laganà B., Piscopo M.A., Comune V. Lung Ultrasound Findings Undetectable by Chest Radiography in Children with Community-Acquired Pneumonia. *Ultrasound in Medicine and Biology (2018) 44:8 (1687-1693)*. Date of Publication: 1 Aug 2018

[17] Jayawardena S, Kellstein D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen versus acetaminophen suspension in febrile children: results of 2 randomized, double-blind, single-dose studies. Clinical pediatrics 2017, 56(12): 1120-1127.

[18] Jones BP, Tay ET, Elikashvili I, Sanders JE, Paul AZ, Nelson BP, Spina LA, Tsung JW. Feasibility and Safety of Substituting Lung Ultrasonography for Chest Radiography When

Diagnosing Pneumonia in Children: A Randomized Controlled Trial. Chest. 2016 Jul;150(1):131-8.
[19] Kanabar D. A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever. Drugs R D 2014, 14: 45-55.
[20] Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. Inflammopharmacol 2017, 25: 1-9.
[21] Kuppermann N. et al. A Clinical Prediction Rule to Identify Febrile Infants 60 Days and Younger at Low Risk for Serious Bacterial Infections. JAMA Pediatr. 2019 Apr 1;173(4):342-351
[22] Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary tract infection in children. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery 2019, 13: 2-18.
[23] Luthander J, Bennet R, Giske CG, Nilsson A, Eriksson M. Age and risk factors influence the microbial aetiology of bloodstream infection in children. Acta Paediatr. 2013 Feb;102(2):182-6.
[24] Manzano S, Bailey B, Gervaix A, Cousineau J, Delvin E, Girodias J-B. Markers for bacterial infection in children with fever without source. Arch Dis Child 2011, 96: 440-446.
[25] Markic J, Kovacevic T, Krzelj V, Bosnjak N, Sapunar A. Lab-score is a valuable predictor of serious bacterial infection in infants admitted to hospital. Wien Klin Wochenschr 2015, 127: 942-947.
[26] Moffett BS, Gutierrez K, Davis K, Sigdel B, Strobel N. Antipyretic efficacy of acetaminophen and ibuprofen in critically III pedriatric patients. Pediatric Critical Care Medicine 2019, 20(8): 386-393.
[27] Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. Pediatr Nephrol 2016, 31: 1253-1265.
[28] Musekiwa A, Volmink J. Oral rehydration salt solution for treating cholera: ≤ 270 mOsm/L solutions vs ≥ 310 mOsm/L solutions. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;2011(12):CD003754.
[29] Narayan K, Cooper S, Morphet J, Innes K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: a systematic literature review. Journal of Paediatrics and Child Health 2017, 53: 800-807.
[30] Orso, D., Ban, A. & Guglielmo, N. Lung ultrasound in diagnosing pneumonia in childhood: a systematic review and meta-analysis. J Ultrasound 21, 183–195 (2018).
[31] Osman A.M., Sarhan A.A., Abd-Elrahman A.M., Abo-Salha M.A. Lung ultrasound for the diagnosis of community-acquired pneumonia in infants and children. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis (2020) 69:1 (227-234)*. Date of Publication: 1 Jan 2020
[32] Picot J, Hartwell D, Harris P, Mendes D, Clegg AJ, Takeda A. The effectiveness of interventions to treat severe acute malnutrition in young children: a systematic review. Health Technol Assess. 2012;16(19):1-316.
[33] Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. The Annals of Pharmacotherapy 2010, 44: 489-506.
[34] Pruitt CM. et. al. Febrile Young Infant Research Collaborative. Factors Associated with Adverse Outcomes among Febrile Young Infants with Invasive Bacterial Infections. J Pediatr. 2019 Jan;204:177-182.e1.
[35] Reali F., Sferrazza Papa G.F., Carlucci P., Fracasso P., Di Marco F., Mandelli M., Soldi S., Riva E., Centanni S. Can lung ultrasound replace chest radiography for the diagnosis of pneumonia in hospitalized children? *Respiration (2014) 88:2 (112-115)*. July 2014
[36] Stover KR, Morrison A, Collier T, Schneider E, Wagner JL, Capino AC, Barber KE. Epidemiology and Risk Factors for Bacteremia in Pediatric and Adolescent Patients. J Pharm Pract. 2019 Aug 26:897190019868056.
[37] Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, 1-92.
[38] Urbankowska E., Krenke K., Drobczyński Ł., Korczyński P., Urbankowski T., Krawiec M., Kraj G., Brzewski M., Kulus M. Lung ultrasound in the diagnosis and monitoring of community

acquired pneumonia in children. *Respiratory Medicine (2015) 109:9 (1207-1212)*. Date of Publication: 1 Sep 2015
[39] Van den Anker JN. Optimising the management of fever and pain in children. Int J Clin Pract 2013, 67(178): 26-32.
[40] Van den Bruel A., Bartholomeeusen S., Aertgeerts B., Truyers C., Buntinx F. Serious infections in children: an incidence study in family practice. BMC Fam Pract (2006) 7:23.

7. BIJLAGEN

a. Persoonlijke zelfreflectie

Wanneer ik terugblik op het tot stand komen van mijn thesis, ben ik globaal genomen tevreden over het uiteindelijke resultaat. Het onderwerp van de thesis, namelijk zieke kinderen in de huisartsenpraktijk, is een thema waar onder huisartsen vaak twijfel en onzekerheid heerst. Er is momenteel weinig literatuur beschikbaar over de behandeling en diagnostiek ven zieke kinderen in de eerstelijn. In de literatuur focust zich men voornamelijk op een ziekenhuissetting. Ik hoop dat in de toekomst hier aandacht aan wordt besteed, en men breder kijkt. Dankzij mijn thesis merk ik dat ik mij meer vertrouwd voel met deze specifieke situaties, en hoop ik bovendien te kunnen bijdragen aan het wegnemen of verminderen van grote twijfels bij collega-huisartsen.

Voor de masterthesis werk ik samen met Lize, een huisarts in opleiding die ik al kende van de voorafgaande studiejaren en met wie ik ook in een seminariegroep zat. Over het verloop van het schrijven van onze thesis, hebben wij altijd een goede onderlinge verstandshouding gehad. Ik heb onze samenwerking steeds als aangenaam en respectvol ervaren, waarbij er aandacht was voor een gelijke rolverdeling, ruimte voor kritisch denken en reflecteren, maar ook tijd om te ventileren.

Tijdens het eerste jaar zochten we samen naar de afgrenzing van het onderwerp, wat moeilijker was dan ik initieel dacht. We keken terug naar de vorige versie over dit onderwerp (namelijk Urgentieschema's voor huisartsen, hoofdstuk Zieke kinderen, editie 2012), maar hadden snel het gevoel dat we het breder wilden opentrekken. We hadden naar mijn gevoel een onderwerp dat moeilijk af te grenzen was. Bij het opstellen van de onderzoeksvragen hadden we er initieel acht. Uiteindelijk werd het aantal onderzoeksvragen gereduceerd naar zes. In deze periode had ik het gevoel dat de (co-)promotoren zelf nog aan het zoeken waren hoe ze deze bundeling van thesissen tot één geheel konden maken. Hierdoor had ik het gevoel dat ze ons maar een beetje lieten doen. Ik miste meer concrete feedback over de onderzoeksvragen, iets waar ik mij nadien tijdens het uitwerken van de onderzoeksvragen nog aan heb gestoord. Zo zit ik momenteel nog steeds met het gevoel dat ik zelf niet 100% tevreden ben over het aantal onderzoeksvragen, of de verwoording van de onderzoeksvragen.

Na het opstellen van de onderzoeksvragen volgde het literatuuronderzoek met het opstellen van een Best Bet. Ik vond het moeilijk om consequent tijd te steken in het opzoeken en doornemen van de literatuur, voornamelijk omdat de deadline voor dit onderdeel naar mijn gevoel te ver weg lag. Het gevolg hiervan was dat we naarmate de deadline naderde, wel meer in actie schoten (met de nodige portie stress). Achteraf gezien hadden we toen beter een strakker tijdsschema gehanteerd, waarbij over een langere tijdsperiode stap voor stap de literatuur werd bestudeerd. Uiteindelijk hebben we de meerderheid van de onderzoeksvragen in de laatste drie weken voor de deadline volledig uitgewerkt.

In het tweede jaar werden de presentaties voorbereid voor huisartsen en kinderartsen. Er waren ook wat moeilijkheden met de ethische commissie, waarbij niet enkel wij maar ook de andere thesisgroepjes die deel uitmaken van de urgentieschema's, een nieuwe aanvraag moesten doen. Ook hierbij had ik het gevoel dat vanuit de (co-)promotoren er nog veel knip- en plakwerk aan te pas moest komen om alles wat meer uniformiteit te geven. Tijdens het contacteren van verschillende diensten pediatrie en huisartsenkringen, liepen we tegen wat

ergernissen op. Het is enorm frustrerend wanneer je langs meerdere wegen contact probeert op te nemen met een dienst, maar er totaal geen respons komt (zelfs geen negatieve respons). We hebben hier dan ook wat tijd mee verloren. Uiteindelijk werden de vier presentatiemomenten vastgelegd en gingen ze allemaal gelukkig ook live door (iets wat gezien de coronamaatregelen niet altijd evident was). Onze presentaties vonden allemaal kort op elkaar plaats, hetgeen zowel voor- als nadelen gaf. Een groot nadeel was dat we op korte tijd na onze werkuren nog veel energie en tijd moesten steken in het presenteren. Een groot voordeel was dat we de presentatie en het onderwerp nog vers in ons hoofd hadden. Het was ook gemakkelijker om achteraf al de feedback te verwerken tot een geheel.

Tenslotte was de laatste stap het verwerken van de feedback en het uitschrijven van de volledige thesis. Grote struikelpunten voor mij waren bepaalde aspecten van de methodologie, en het uitschrijven van de resultaten en discussie. Ik vond en vind het soms nog steeds moeilijk wat in de resultaten te includeren en wat voor de discussie te reserveren. Ik heb deze twijfels wel kunnen bespreken met mijn thesispartner en met onze promotor. Tenslotte kregen we nog feedback van een van onze copromotoren over het deel van de Best Bet (jaar één), waarbij we nog veel aanpassingen moesten maken. Ik vond de feedback terecht maar ik stoorde mij er wel aan dat deze pas nu gegeven werd, terwijl wij na het doorsturen van het Best Bet gedeelte in jaar één ook al uitdrukkelijk om feedback hadden gevraagd (en niet of weinig hadden verkregen).

Wanneer ik uiteindelijk terugblik op het volledig proces van het tot stand komen van de MaNaMa-thesis kan ik zeggen dat het toch wel een moeilijke periode was met veel tasten in het donker. Ik vond het moeilijk om een thesis te schrijven over het verloop van drie jaar. Persoonlijk zou ik verkiezen de thesis te doen gedurende een anderhalf jaar (bijvoorbeeld vanaf het tweede deel van het eerste jaar en het volledige tweede jaar). Naar mijn gevoel kan je dan in het derde jaar beter de focus leggen op het casusexamen en meer aandacht besteden aan bijkomende zaken zoals o.a. praktijk verbeterende projecten, praktijkmanagement, … Daarnaast had ik het gevoel dat onze (co-)promotoren zelf nog zoekende waren naar hoe de thesis uitgewerkt moest worden en wat ze als eindresultaat willen bekomen. Ik ben heel tevreden over de onderlinge communicatie met vooral mijn thesispartner maar ook met onze promotor. Daarnaast heb ik met vallen en opstaan geleerd om meer efficiënt aan tijdsmanagement te kunnen doen. Iets wat ik in de toekomst zeker ga proberen door te trekken. Ik merk daarnaast dat het statistisch of methodologisch gedeelte van een thesis iets is wat mij veel minder aanspreekt, maar niet minder belangrijk is. Ik lees artikelen momenteel wel anders dan vroeger, waarbij ik toch meer aandacht besteed aan het methodologisch onderdeel.

Kortom: mijn thesis over zieke kinderen is een enorm interessant doch moeilijk af te grenzen onderwerp, wat over het verloop van drie jaar absoluut niet evident was om efficiënt uit te werken. Ik heb voornamelijk geleerd dat tijdsmanagement enorm belangrijk is, en dat je een onderwerp beter beperkt houdt dan te uitgebreid.

b. Gunstig advies EC (OBC via SCONE)

Urgentieschema's voor huisartsen: Zieke kinderen

Dossiernr.:	MP016822
[[[Stage/Masterproef/Keuzevak]]]:	Masterproef I HAIO, 2019-2022
Faculteit/opleiding:	Faculteit Geneeskunde - Master in de huisartsgeneeskunde
Studiefase:	eerste fase
Academiejaar:	2020-2021
Korte omschrijving / abstract:	De eerste druk van 'Urgentieschema's voor huisartsen' verscheen in 1985. Zij kwamen tot stand tijdens boeiende discussies binnen HAM, de Huisartsenvereniging van Maasmechelen. Telkens werd een onderwerp door een huisarts voorbereid en grondig besproken binnen de hele groep. In 2012 werd gewerkt aan een tweede herwerkte uitgave. In het jaar voor de discussies binnen Maasmechelen startten, werden een veertigtal zeer uitgebreide en gedegen literatuurstudies uitgevoerd. Tijdens de periode 2019-2022 wordt gewerkt aan een derde herwerkte uitgave samen met huisartsen in opleiding. In het hoofdstuk 'Zieke kinderen' wordt met behulp van concrete tips toegespitst op de aanpak van (vermoedelijks) infectieuze kinderen in een huisartsensetting.
Toegepaste technieken:	1. het opstellen van een BestBET (Best evidence topic) 2. toetsen in de praktijk tijdens ten minste 4 vergaderingen (bv LOK, ochtendkrans) 3. opstellen van een eindrapport onder de vorm van een afgewerkt hoofdstuk voor het boekje "Urgentieschema's voor huisartsen"
Trefwoorden:	Children infectious diseases
Gewenste taal van communicatie:	nl
[[[Stagemeester/Promotor/Docent]]]:	Prof Dr Jan Verbakel (u0042064)
Copromotor:	Prof Bert Aertgeerts (u0002409)
Begeleider/Contact:	Professor Emmy De Buck (u0040859)
Organisatie:	KU Leuven
Dienst:	Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde
Discipline:	Masterproef
Extra groepsleden:	Lize Teuwen lize.teuwen@student.kuleuven.be r0680093 Lore Bammens lore.bammens@student.kuleuven.be r0673778

De verstrekte informatie toont aan dat het onderzoek in het kader van de masterproef een zuivere literatuurstudie betreft en dat er op geen enkele wijze gebruik wordt gemaakt van proefdieren, proefpersonen of menselijk lichaamsmateriaal.

Dit type onderzoek vereist geen goedkeuring van een gemachtigde commissie voor medische ethiek.

Onder voorbehoud van de volledigheid en correctheid van de door u verstrekte gegevens, krijgt u hierbij het akkoord om het onderzoek in het kader van de masterproef te starten. Deze mail dient als bewijs van goedkeuring mocht u uw onderzoek wensen te publiceren.

Wij willen u erop attent maken dat u zelf verantwoordelijk blijft voor uw onderzoek. Bovendien doet elke wijziging aan de door u verstrekte gegevens omtrent de onderzoeksopzet deze goedkeuring vervallen. U dient in dat geval een amendement te maken aan uw huidig dossier.

c. Zoektermen

Onderzoeksvraag	**Pubmed**	**Medline**	**Embase**	**Cochrane**
(1) Welke factoren zijn prognostisch ongunstig bij kinderen met (het vermoeden van) een ernstige infectieuze pathologie?	(((pediatric bacteremia) AND (risk factors)) AND (mortality)	((pediatric or child) and bacteremia and risk factors and outcome).af.	('bacteremia'/exp OR bacteremia) AND ('pediatric'/exp OR pediatric) AND ('risk factor'/exp OR 'risk factor') AND ('outcome assessment'/exp OR 'outcome assessment')	/
(2) Is het gebruik van ORS-oplossingen op basis van rijst efficiënter in de behandeling van dehydratatie bij kinderen in vergelijking met ORS-oplossingen op basis van glucose?	((((((child dehydration) AND (polymer-based oral rehydration solution)) OR (polymer-based ORS)) OR (rice-based oral rehydration solution)) OR (rice-based ORS)) AND (glucose-based oral rehydration solution)) OR (glucose-based ORS)	((((Child dehydration and Polymer-based oral rehydration solution) or Polymer-based ORS or Rice-based oral rehydration) and Glucose-based oral rehydration solution) or Glucose-based ORS).af.	(child AND dehydration AND 'polymer based' AND oral AND rehydration AND solutions OR ('rice based' AND oral AND rehydration AND solutions)) AND 'glucose based' AND oral AND rehydration AND solutions	Child dehydration AND oral rehydration solution
(3) *Geniet echo longen de voorkeur over RX thorax bij kinderen met het vermoeden van een community-acquired pneumonie?*	((((childhood pneumonia) OR (pediatric pneumonia)) AND (lung ultrasound)) AND (chest radiology)) OR (chest RX)	(((childhood pneumonia or pediatric pneumonia) and lung ultrasound and chest radiography) or chest RX).af.	('childhood pneumonia' OR (pediatric AND pneumonia)) AND 'lung ultrasound' AND 'thorax radiography'	/
(4) *Geniet de toediening van intraveneuze antibiotica de voorkeur ten opzichte van orale antibiotica in de behandeling van acute pyelonefritis bij kinderen?*	Pyelonephritis [MeSH Terms]) AND (Antibiotic (oral OR intravenous))) AND (Complications)	Pyelonephritis AND antibiotic AND (oral OR intravenous)	Pyelonephritis AND antibiotic AND (oral OR intravenous)	/

(5) *Is CRP een accurate merker voor de diagnosestelling van een ernstige bacteriële infectie bij kinderen met koorts zonder focus?*	((CRP) AND (fever of unknown origin)) AND (bacterial infection [MeSH Terms])	CRP AND fever of unknown origin AND bacterial infection	CRP AND fever of unknown origin AND bacterial infection	/
(6) *Is paracetamol (PCM) bij kinderen met koorts effectiever, veiliger en beter ten aanzien van de behandeling van discomfort bij kinderen dan ibuprofen?*	((paracetamol) OR (ibuprofen)) AND fever	(paracetamol OR ibuprofen) AND fever	Search via PICO: P: Fever I: Paracetamol C: Ibuprofen	/

d. Tables of evidence

i. Evidence table betreffende risicofactoren voor ernstige infectie

Title	Author, date and country	Study type	Main risks of bias	Patient characteristics	Interven-tion/ Index test/ Exposure	Comparator	Outcome	Key results:
Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS)	Boeddha NP et.al, 31/05/2018, Nederland	Prospectieve cohortstudie	Selectie bias	Kinderen met een leeftijd van 29 dagen tot 18 jaar met een community-acquired sepsis die opgenomen werden op een PICU	Data over klinische presentatie, onderliggende aandoeningen, microbiologische resultaten en outcome	/	Primair: Sterfte in ziekenhuis Secundair: *PICU-vrije dagen *Duur van hospitalisatie *Handicap	Infecties veroorzaakt door S.pneumoniae zijn geassocieerd met mortaliteit (p = 0.04). Illness severity (o.b.v. PIM2 score) is geassocieerd met mortaliteit (p <0.01). Een hogere mortaliteit werd gezien bij kinderen met bacteremie, maar zonder statistisch significant effect (p = 0.06). De aanwezigheid van onderliggende aandoeningen is niet geassocieerd met mortaliteit (p =0.46). PIM2 score (p <0.001), invasieve S.pneumoniae infecties (p = 0.02) en invasieve

								S.aureus infecties (p = 0.01) zijn onafhankelijke voorspellers van PICU-vrije dagen PIM2 score (p <0.001), pneumonie (p = 0.04) en invasieve S.aureus infecties (p = 0.001) zijn onafhankelijke voorspellers van hospitalisatieduur. PIM2 score (p <0.001) en invasieve S.pneumoniae infecties (p <0.01) zijn onafhankelijke voorspellers van handicap. Kinderen met een leeftijd van 5-12 jaar hadden meer risico op handicap (p = 0.05 : niet statistisch significant).
Characteristics of children with microbiologically confirmed invasive bacterial infections in	Gangoiti I. et. al, 25/08/2018, Spanje	Prospectieve cohortstudie	Selectie bias	Kinderen jonger dan 14 jaar met de diagnose van een invasieve	Demografische, klinische en microbiologische data, uiteindelijke diagnose en	/	*Sterfte *Opname op PICU *Restverschijnselen	Factoren die statistisch significant zijn voor een slechte outcome: *Duur van koorts <24 u bij aanmelding ziekenhuis (p <0.001)

the emergency department.				bacteriële infectie	evolutie van patiënt			*Andere klachten buiten koorts (p = 0.005) *Zieke indruk (p <0.001)
Factors associated with severity in invasive community-acquired Staphylococcus aureus infections in children: a prospective European multicentre study.	Gijón M. et. al, 21/04/2016, Spanje	Prospective multicentre study	Selectie bias	Kinderen met de leeftijd van 1 dag– 16 jaar met een invasieve community-acquired S.aureus infectie	Demografische, klinische en microbiologische data	/	Slechte outcome (mortaliteit, handicap)	Geen statistisch significant effect voor leeftijd, geslacht, methicilline resistentie en de aanwezigheid van predisponerende factoren voor een ernstige invasieve infectie. Onafhankelijke factoren geassocieerd met een slechte outcome: *Pneumonie (p = 0.008) *Leukopenie bij opname (p = 0.03) *PVL-positieve infecties (p = 0.01)
A Clinical Prediction Rule to Identify Febrile Infants 60 Days and Younger at Low Risk for Serious	Kupperman N. et al, 01/04/2019, VS	Prospectieve observationele studie	Selectie bias	Febriele kinderen van 60 dagen of jonger (die voorafgaand gezond waren)	Demographische gegevens, hoogte en duur van koorts, klinische presentatie, WBC, ANC, serum	/	Serieuze bacteriële infectie (UWI, bacteremie, bacteriële meningitis)	Men vindt een hoge sensitiviteit (97.7%), matige specificiteit (60%) en een hoge NPV (99.6%) voor de regel om een laag risico op invasieve bacteriële infecties bij

Bacterial Infections.					procalcitonine en urine-analyse			kinderen <60 dagen te voorspellen, gebruikmakend van 3 variabelen: urineanalyse, ANC ≤ 4090/µL en serum procalcitonine ≤ 1.71 ng/ml. Er werd geen bijkomend effect gezien indien men klinische verdenking en onderzoek ging includeren.
Age and risk factors influence the microbial aetiology of bloodstream infection in children.	Luthander J. et. al, 02/2013, Zweden	Retrospectiv e population-based study	Selectie bias, recall bias	Kinderen van 0-17 jaar waarbij een hemocultuu r gebeurd is	Demografische gegevens, hemocultuur	/	*Verdeling van pathogenen en invloed van pathogeen op mortaliteit en restverschijnse len	Bacteremie in een voorafgaand gezond kind is zeldzaam en wordt veroorzaakt door een beperkt aantal pathogenen. S.pneumoniae kwam het meeste voor in de leeftijdscategorie 4 maanden-5 jaar ($p < 0.0001$). S.aureus was de dominante ziekteverwekker bij kinderen van 6-17 jaar ($p < 0.0001$). De meerderheid van de kinderen met een bacteremie-infectie zijn neonaten en kinderen

								met een onderliggende comorbiditeit. Gram-negatieve bacteriën werden frequenter gevonden bij kinderen met een onderliggende comorbiditeit en bij kinderen met een fatale outcome (p = 0.0461).
Factors Associated with Adverse Outcomes among Febrile Young Infants with Invasive Bacterial Infections	Pruitt CM. et. al, 05/10/2018, VS	Multicenter, retrospective cohort study	Selectie bias, recall bias	Kinderen met een leeftijd van 60 dagen of jonger met koorts en een bevestigde pathogene groei in bloed en/of cerebrospinaal vocht	Demografie: leeftijd, geslacht Medische voorgeschiedenis: prematuriteit, aanwezigheid van een complexe chronische aandoening Tempera-tuur (vooraf-gaand aan en tijdens bezoek aan spoed-gevallen Klinisch voorkomen Positieve bacteriële cultuur in bloed	/	*Sterfte *Neurologische restverschijnselen *Nood aan mechanische ventilatie *Toediening van vasoactieve middelen → Binnen 30 dagen na opname via spoedgevallen	Kinderen met een bacteriële meningitis hebben een groter risico op restverschijnselen of ongunstige outcome in vergelijking met kinderen met een bacteremie zonder meningitis (p <0.001) Factoren die significant geassocieerd zijn met een slechte outcome of restverschijnselen: *Prematuriteit (p <0.05) *Ziek voorkomen (p <0.05) *Bacteriële meningitis p <0.05) Leeftijd van 28 dagen of jonger, aanwezigheid van een

					en/of cerebrospinaal vocht In vitro antimicrobiële gevoelig-heid			complexe chronische aandoening, een gebrek aan een concordante antimicrobiële therapie zijn niet geassocieerd met een slechte outcome of restverschijnselen.
Epidemiology and Risk Factors for Bacteremia in Pediatric and Adolescent Patients	Stover KR. et. al, 26/08/2019, VS	Retrospectieve cohortstudie	Selectie bias, recall bias	Kinderen jonger dan 18 jaar met een bevestigde positieve hemocultuur	Demografische gegevens Sociale voorgeschiedenis Prenatale voorgeschiedenis, Vorige blootstelling aan antibiotica Reden voor opname Comorbiditeiten Intubatie/ventilatie nood bij positieve culturen	/	*__Primair__: Bepaling van de meest frequent voorkomende oorzakelijke organismen van bacteremie *__Secundair__: Evaluatie van de risicofactoren voor het verwerven van een staphylokokkenbacteremie	De meest frequent aanwezige organismen waren: *S epidermidis (26.1%) *S aureus (14.9%). Significante factoren voor een invasieve S.epidermidis infectie: *Prematuriteit (p <0.001) *Voorafgaand antibioticagebruik (p <0.001) *Intubatie/ventilatie (p = 0.032) Significante factoren voor een invasieve S.aureus infectie: *Recente hospitalisatie (p <0.001) *Aanwezigheid van dermatitis/eczeem (p = 0.029)

					Vorige hospitalisaties en behandelingen Duur van hospitalisatie Graad van terugkerende infecties			S.epidermidis infecties treden frequenter op bij kinderen jonger dan 2 jaar. Bij kinderen ouder dan 2 jaar treden infecties met S.aureus frequenter op. ($p < 0.001$)

ii. Evidence table betreffende ORS-behandeling

Title	**Author, date and country**	**Study type**	**Main risks of bias**	**Patient characteristics**	**Interven-tion/ Index test/ Exposure**	**Compar ator**	**Outcome**	**Key results:**
Polymer-based oral rehydration solution for treating acute watery diarrhoea	Gregorio GV et.al, 13/12/2016, Filipijnen	Systematic Review	Publicatie bias, detective bias, reporting bias	Kinderen en volwassenen met acute waterige diarree (cholera en niet-cholera geassocieerd) en milde, matige of ernstige dehydratie	(P-ORS)	(G-ORS)	**Primair**: *Totale stoelgang output tijdens de eerste 24 uur na randomisatie *Totale stoelgang output van randomisatie tot stoppen van diarree *Duur van diarree van randomisatie tot stoppen van diarree **Secundair**: *Ongeplande toediening van IV vocht *Braken	P-ORS reduceert gemiddelde stoelgangsoutput in de eerste 24 uur (beperkte bewijskracht). P-ORS reduceert de duur van diarree met 8 uur (beperkte bewijskracht). Beperkte studies tonen geen verschil in risico op IV toediening (beperkte bewijskracht).

Oral rehydration salt solution for treating cholera: ≤ 270 mOsm/L solutions vs ≥ 310 mOsm/L solutions.	Musekiwa A, Volmink J., 07/12/2011, Zuid-Afrika	Systematic Review	Reporting bias, perfor-mance bias en detectie-bias	Kinderen en volwassenen met acute diarree te wijten aan cholera (bevestigde of veronderstelde diagnose)	(R- of G-)ORS ≤270	G-ORS ≥ 310	**Primair**: *Nood voor ongeplande IV vochttoediening *Symptomatische hyponatriëmie (hypoNa) **Secundair**: *Biochemische hyponatriëmie (hypoNa) *Duur van diarree *Stoelgangs-output in eerste 24 u na admissie of randomisatie *Braken tijdens rehydratie *Dood	G-ORS ≤270 t.o.v G-ORS ≥ 310: - Geen statistisch significant verschil in IV-vocht nood, symptomatische hypoNa, duur van diarree, stoelgangsoutput tijdens de eerste 24 uur, braakepisoden - Meer risico op biochemische hypoNa bij G-ORS ≤270 - Geen doden R-ORS ≤270 t.o.v G-ORS ≥ 310: - Geen statistisch significant verschil betreffende biochemische hyponatriëmie - **Statistisch significant verschil in duur van**

								diarree voor zij die R-ORS ≤270 kregen
The effectiveness of interventions to treat severe acute malnutrition in young children: a systematic review.	Picot J. et. al, 2012, Verenigd Koninkrijk	Systematic Review	Detectiebias	Kinderen < 5 jaar met ernstige acute malnutritie	H-ORS of G-ORS ≤270	Standaard WHO-ORS (G-ORS ≥ 310)	**Primair**: *Mortaliteit *Gewichtsverandering	Geen statistisch significant verschil in mortaliteit en gewichtsverandering tussen beide groepen. Geen duidelijk antwoord op klinische vragen omwille van gebrek aan bewijs of inconclusiviteit. Meer onderzoek is vereist.

iii. Evidence table betreffende pneumonie

Title	Author, date and country	Study type	Main risks of bias	Patient characteristics	Interven-tion/ Index test/ Exposure	Compa rator	Outcome	Key results:
Lung ultrasound compared to chest X-ray for diagnosis of pediatric pneumonia: A meta-analysis.	Balk DS et. al, 08/2018, VS en Israël	Meta-analyse	Publicatie bias	Kinderen jonger dan 18 jaar	LUS	RX thorax	Diagnostische nauwkeurigheid van LUS in vergelijking met RX voor de diagnose van CAP: *Sensitiviteit *Specificiteit *PPV *NPV	Significant hogere sensitiviteit van LUS (95.5%) t.o.v. RX (86.8%). Vergelijkbare LUS-sensitiviteit onder verschillende studies, meer variatie van RX-sensitiviteit onder verschillende studies. Gelijkwaardige specificiteit van LUS en RX, resp. 95.3% en 98.2%. PPV en NPV zijn niet significant verschillend.
Lung Ultrasound as First-Line Examination for the Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia in Children.	Boursiani C. et. al, 01/01/2017, Griekenland	Prospectieve observationele studie	Selectie bias, publicatie bias, detectie bias	Kinderen met een leeftijd tussen 6 maanden en 12 jaar, met klinische symptomen suggestief voor CAP	LUS	RX thorax	Diagnostische nauwkeurigheid van LUS in vergelijking met RX voor de diagnose van CAP: *Sensitiviteit *Specificiteit *PPV *NPV	Vergelijkbare sensitiviteit van LUS (92.42%) t.o.v RX (95.5%). Vergelijkbare specificiteit van LUS (100%) t.o.v RX (100%).

								PPV en NPV zijn niet significant verschillend.
Lung ultrasound as a diagnostic tool for radio-graphically-confirmed pneumonia in low resource settings	Ellington L.E. et. al, 01/07/2017, VS	Vergelijkende studie	Publicatie bias	Kinderen met een leeftijd tussen 2 en 59 maanden, met of zonder respiratoire klachten	LUS	RX thorax	Diagnostische nauwkeurigheid van LUS in vergelijking met RX voor de diagnose van CAP: *Sensitiviteit *Specificiteit *PPV *NPV	Consolidatie op LUS heeft een sensivititeit van 88.5% en een specificiteit van 100% vergeleken met op RX bevestigde pneumonie. Eender welke abnormaliteit op LUS heeft een sensitiviteit van 92.2% en een specificiteit van 95.2% vergeleken met op RX bevestigde pneumonie.
Lung ultrasound in the diagnosis of pneumonia in children: Proposal for a new diagnostic algorithm.	Iorio G. et. al, 10/11/2015, Italië	Retrospectieve observationele studie	Selectie bias	Kinderen van 2 maanden tot 12.5 jaar, binnengebracht op de afdeling pediatrie met respiratoire klachten of symptomen	LUS	RX thorax	Diagnostische nauwkeurigheid van LUS in vergelijking met RX voor de diagnose van CAP: *Sensitiviteit *Specificiteit *PPV *NPV	Hogere sensitiviteit van LUS (96.5%) t.o.v. RX (86.2%). Gelijkwaardige specificiteit van LUS en RX; beiden 95.6%. Vergelijkbare PPV (beiden 96), hogere NPV voor LUS (95.6) t.o.v RX (84.6). Vergelijkbare LR+ (beiden rond 20), lagere LR- voor LUS (0.04) t.o.v RX (0.14).

Lung Ultrasound Findings Undetectable by Chest Radiography in Children with Community-Acquired Pneumonia	Iorio G. et. al, 01/08/2018, Italië	Retrospectieve observationele studie	Selectie bias	Kinderen van 1 maand tot 12 jaar met een diagnose van CAP	LUS	RX thorax	Diagnostische nauwkeurigheid van LUS in vergelijking met RX voor de diagnose van CAP: pleurale effusie	Voor de diagnose van pleurale effusie heeft LUS een hogere sensitiviteit én specificiteit (beiden 100%) t.o.v RX (resp. 65% en 81%). Geen informatie over algemene sensitiviteit en specificiteit van LUS en RX.
Feasibility and Safety of Substituting Lung Ultrasonography for Chest Radiography When Diagnosing Pneumonia in Children: A Randomized Controlled Trial	Jones BP. et. al, 26/02/2016, VS	Randomized Controlled Studie	Detectie bias	Kinderen van 0-21 jaar die zich presenteren op de afdeling pediatrie omwille van respiratoire symptomen en die een RX vereisen	LUS	RX thorax	Primair: *Graad van RX reductie Secundair: *Gemiste pneumonies *Ongeplande doktersbezoeken binnen de eerste twee weken na consult *Graad van antibioticagebruik	Een significante reductie van RX-gebruik van 38.8% werd gevonden, indien een LUS als eerste werd uitgevoerd. NNT = 2.5. Voor elk 2.5 kind dat een LUS ondergaat, wordt 1 kind van een RX gespaard. Geen statistische significante verschillen in de gevallen van gemiste pneumonies, ongeplande doktersbezoeken en graad van antibioticagebruik
Lung ultrasound in diagnosing pneumonia in	Orso D. et. al, 21/06/2018, Italië	Systematic review	Publicatie bias, confirmation bias	Kinderen van 0-18 jaar met het	LUS	RX thorax	Diagnostische nauwkeurigheid van LUS in vergelijking met	Variatie in sensitiviteit van LUS onder individuele studies: 40-100%.

childhood: a systematic review and meta-analysis				vermoeden van CAP			RX voor de diagnose van CAP: *Sensitiviteit *Specificiteit *PPV *NPV	Variatie in specificiteit van LUS onder individuele studies: 12-100%. Hoge heterogeniteit. Studies met een kleinere sample size rapporteerden een beter effect dan studies met grote sample size.
Lung ultrasound for the diagnosis of community-acquired pneumonia in infants and children	Osman A.M. et. al, 31/01/2020, Egypte	Prospectieve observationele studie	Detectie bias	Kinderen ouder dan 1 maand met een klinisch vermoeden van CAP	LUS	RX thorax	Diagnostische nauwkeurigheid van LUS in vergelijking met RX voor de diagnose van CAP: *Sensitiviteit *Specificiteit *PPV *NPV	Hogere sensitiviteit van LUS (97.6%) t.o.v. RX (86.7%). Verschil van 12% in sensitiviteit (bij een power van 80%). Gelijkwaardige specificiteit van LUS en RX, beiden 83.3%. Vergelijkbare PPV (beiden 98-99%), hogere NPV voor LUS (71.4%) t.o.v RX (31.2%).
Can lung ultrasound replace chest radiography for the diagnosis of pneumonia in hospitalized children?	Reali F. et. al, 02/07/2014, Italië	Prospectieve observationele studie	Detectie bias	Kinderen jonger dan 16 jaar met koorts en/of klinische tekens suggestief voor CAP in een	LUS	RX thorax	Diagnostische nauwkeurigheid van LUS in vergelijking met RX voor de diagnose van CAP: *Sensitiviteit *Specificiteit	Hogere sensitiviteit van LUS (94%) t.o.v. RX (82%). Statistisch niet-significant. Gelijkwaardige specificiteit van LUS en RX, resp. 96% en 94%.

				voorafgaand gezond kind			*PPV *NPV	
Lung ultrasound in the diagnosis and monitoring of community acquired pneumonia in children	Urbankowska E., et. al, 23/06/2015, Polen	Prospectieve observationele studie	Performance bias, detectie bias	Kinderen ouder dan 1 maand met een klinisch vermoeden van CAP (T >38°C, dyspnee, hoesten, abnormale auscultatoire bevindingen)	LUS	RX thorax	Evaluatie van het nut en de nauwkeurigheid van LUS in de diagnostiek en monitoring van pediatrische CAP: *Sensitiviteit *Specificiteit *PPV *NPV	LUS: *Sensitiviteit 93.4% *Specificiteit 100% *PPV 100% *NPV 85.7% Geen cijfergegevens over RX.
"Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk" (editie 2021)	BAPCOC,België, 2021	Richtlijn						

iv. Evidence table betreffende de behandeling van acute pyelonefritis

Title	Author, date and country	Study type	Main risks of bias	Patient characteristics	Intervention /Index test/Exposure	Comparator	Outcome	Key results
Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children	Beetz R. et al., 06/09/2011, Duitsland	Systematic review, 80 studies geïncludeerd	Performance bias, reporting bias	Kinderen van 0 – 14 jaar met urineweginfectie.	Literatuuronderzoek omtrent antimicrobiële en profylactische behandeling bij urineweginfecties.	/	* Behandelingswijze /duur * AB keuze * Profylaxis	**Leeftijd < 2 maanden:** * Pyelonephritis gaat gepaard met hyponatremie en hyperkalemie * IV AB therapie (3 – 7d)/orale AB Totale behandelduur: 10 – 14d **Leeftijd vanaf 6 maanden:** * Orale AB of IV (3d)/orale AB Totale behandelduur: 7 – 10d Niet E. Coli uropathogeen: IV AB (7d) Totale behandelduur: 10 – 14d AB profylaxis bij:

								* Recurrente pyelonefritis * Hoge graad VUR * Ernstige urinewegobstructie
Randomized trial of oral versus sequential IV/oral antibiotic for acute pyelonephritis in children	Bocquet N. et al., 02/02/2012, Frankrijk	Prospectieve, multicentrische randomized controlled trial	Performance bias, attrition bias, reporting bias	171 kinderen tussen 1 – 36 maanden met eerste episode acute pyelonefritis en een afwijkende DMSA scintigrafie. Koorts ≥ 38,5°C	Orale AB	Sequentieel IV/orale AB	* Risico op nierverlittekening (via DMSA scintigrafie) ifv leeftijd, gender, PCT waarde	Geen verschillen in voorkomen van nierverlittekening tussen beide behandelingsgroepen: * Orale AB groep: 30,8% (18,3%-43,3%) * IV/AB groep: 27,3% (14,1%-40,5%) Geen verschillen in nierverlittekening als functie van leeftijd, gender en met of zonder VUR voor beide behandelingsgroepen. PCT waarden zijn significant hoger bij kinderen die nierlittekens ontwikkelen, data niet statistisch significant.

Urinary tract infection in children	Leung AKC. et al., 26/12/2018, Canada	Review (meta-analyses, RCT, clinical trials, observationele studies en reviews werden geïncludeerd)	Selectie bias performance bias reporting bias	Kinderen met een urineweg infectie (cystitis of pyelonefritis).	Literatuuronderzoek omtrent evalutie, diagnose, behandeling van urineweginfecties bij kinderen. Methodologie werd onduidelijk beschreven.	/	* Behandelingswijze /duur * AB keuze * Profylaxis	**Behandeling van acute pyelonefritis:** - American Academy of Pediatrics guidelines: IV AB voor kinderen: * < 2 maanden oud * Septisch, hemodynamisch instabiel, immuun-gecompromiteerd, geen respons op orale AB - Cochrane review 2014: IV (2-4d)/orale AB is even efficiënt als een IV (7-14d) AB behandeling
Acute pyelonephritis in children	Morello W. et al., 04/08/2015, Italië	Educational review	Publicatie bias	Kinderen met acute pyelonefritis.	Literatuuronderzoek omtrent acute pyelonefritis.	/	* Behandelingswijze /duur * AB keuze * Koorts duur * Persisterende symptomen na 72u * Nierschade (DMSA scan) * Persisterende bacteriurie * Recurrente UTI * Profylaxis	4 studies maken een vergelijking tussen orale AB (10-14dagen) en IV/orale AB **geen significante verschillen** in: * Tijd tot koortsvrij * Aantal kinderen met persisterende AP na 72 u

								* Aantal biomerkers * Aantal kinderen met schade aan nierparenchym <u>Conclusie:</u> - Orale AB voor kinderen > 2 maanden - Uitzondering: kritische toestand, braken, orale AB niet verdragen Geen data uit RCTs betreffende de AB behandelingsduur. Outcome (uit prospectieve studie) * Slechts 0,4% van de kinderen met een AP hebben daaropvolgend een verlaagde nierfunctie * Laag risico op hypertensie
Antibiotics for acute pyelonephritis in children	Strohmeier Y. et al., 2014, 1-92.	Review (27 studies op 4452 kinderen geïncludeerd)	Attrition bias, performance bias,	4452 kinderen leeftijd: 2 weken - 16 jaar.	Cochrane review over antibiotica bij acute	/	* Koortsduur * Persisterende symptomen na 72 u * Nierschade (DMSA scan)	**Geen significante verschillen** tussen orale AB vs IV/orale AB (4 studies):

			reportin g bias		pyelonefritis bij kinderen.		* Persisterende bacteriurie * Recurrente UTI * Nevenwerkingen * Economische kost behandeling	* Koortsvrij RR 0,79 * Persisterende UTI na 72u RR 1,10 * Recurrente bacteriurie RR 0,67 * Blijvende nierbeschadiging RR 0,82 **Geen significante verschillen** tussen IV/orale AB vs IV (14d) AB (6 studies): * Recurrente bacteriurie RR 0,78 * Recurrente UTI <6m RR 0,97 * Blijvende nierbeschadiging RR 1,01-1,10 <u>Conclusie:</u> - Kinderen > 1 maand met AP orale AB of IV (2-4d)/orale AB
“Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling	BAPCOC, België, 2021	Richtlijn						

in de ambulante praktijk” (editie 2021)								

v. Evidence table betreffende de diagnostiek van potentieel ernstige infecties

Title	Author, date and country	Study type	Main risks of bias	Patient characteristics	Intervention/Index test/Exposure	Comparator	Outcome	Key results
Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates	Bressan S. et al., 03/2010, Italië	Observationele studie	Performance bias, reporting bias	99 neonaten met leeftijd tussen 7-28 dagen met *fever without source* (FWS) aangemeld op spoeddienst. Koorts: - Rectaal > 38°C - Axillair > 37,5°C Gemiddelde leeftijd: 19,6 ±7 d 25% finale diagnose *severe bacterial infection* (SBI): * 60% UTI * 12% bacteriëmie * 8% bacteriëmie /UTI * 12% meningitis * 4% pneumonie * 4% osteomyelitis	Klinisch onderzoek Bloedname (WBC, ANC, CRP) Hemocultuur Urine-analyse Urinecultuur CSF cultuur Stoelgangscultuur RX thorax AB igv positieve bloed en/of urine testen	/	Diagnostische sterkte van de ≠ merkers: - Oppervlakte onder ROC curve - Sensitiviteit/ specificiteit - PPV/NPV - LR+/LR- **Gebruikte cut-off waarden:** CRP > 20 mg/l WBC < 5000/mm^3 ANC > 10.000/mm^3	**<u>< 12u koorts:</u>** - CRP en ANC zijn **statistisch significant hoger** in de groep met SBI vs groep zonder SBI (p<0,0001) - Opp onder ROC curve is **statisch significant groter** voor CRP en ANC dan WBC (p<0,03) CRP 0,78 (0,69-0,86) ANC 0,77 (0,67-0,85) WBC 0,59 (0,49-0,69) **<u>> 12u koorts:</u>** - CRP, ANC en WBC zijn **statistisch significant hoger** in groep met SBI vs groep zonder SBI

								- De opp onder ROC curve is **statistisch significant groter** voor CRP >12u koorts 0,99 (0,92-1) tov de waarde <12u koorts 0,78 (0,69-0,86) (p=0,002) - Betere sensitiviteit/ specificiteit, PV en LR voor CRP, ANC en WBC > 12u koorts
Lack of accuracy of biomarkers and physical examination to detect bacterial infection in febrile infants	Diaz MG. et al., 10/2016, Spanje	Beschrijvende retrospectieve studie	Selectie bias, reporting bias	318 Kinderen met leeftijd <3 maanden met FWS aangemeld op spoeddienst. Koortsduur voor aanmelding op spoeddienst: < 4u: 20,4% < 6u: 35,8% < 12u: 65,2% Gemiddelde leeftijd: 43,3 dagen Finale diagnose SBI * 3,5% bacteriëmie	Volledig bloedbeeld CRP en PCT bepaling Urine dipstick Urinesediment Hemocultuur Urinecultuur CSF cultuur	/	Diagnostische sterkte van de ≠ merkers: - Oppervlakte onder ROC curve - Sensitiviteit/ specificiteit - LR+/LR- **Gebruikte cut-off waarden:** CRP > 3 mg/dl PCT(1) > 0,5 ng/dl PCT(2) > 2 ng/dl	PCT is een betere merker dan CRP voor de diagnosestelling van *invasive bacterial infection* (IBI): - Opp onder ROC curve bedraagt 0,77 (0,57-0,96) voor PCT vs 0,54 (0,36-0,73) voor CRP - De sensitiviteit bedraagt 72,7 (43,4-90,2) voor PCT(1) vs 18,2

				* 23,9% UTI				(5,1-45,7) voor CRP Voor de diagnosestelling van SBI zijn er geen verschillen in diagnostische sterkte tussen CRP en PCT: - Opp onder ROC curve bedraagt 0,66 (0,59-0,74) voor PCT vs 0,68 (0,60-0,76) voor CRP - De sensitiviteit bedraagt 31 (21,3-40,8) voor PCT(1) vs 39,1 (28,9-49,3) voor CRP
Approach to neonates and young infants with fever without a source who are at risk for severe bacterial infection	Esposito S. et al., 26/11/2018, Italië	Review	Publicatie bias	Kinderen < 3 maanden met FWS.	Beschrijvende review rond Rochester criteria, diagnostische testen en verschillende SBI. Methodologie onduidelijk beschreven.	/	Diagnostische sterkte van verschillende merkers.	- CRP en PCT zijn de meest bestudeerde merkers voor de diagnose van SBI bij kinderen met FWS - PCT is een meer accurate merker voor de

								detectie van een IBI
Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants	Gomez B. et al., 29/10/2012, Spanje	Retrospectieve studie	Reporting bias, selectie bias, detectie bias	1112 kinderen met leeftijd < 3 maanden met FWS aangemeld op spoeddienst. Koorts axillair of rectaal gemeten ≥ 38°C Koortsduur voor aanmelding op spoeddienst ≤ 3u: 31,8% ≤ 6u: 53,7% Totale groep: finale diagnose * SBI 26,0% * IBI 2,1% Subgroep met normale UD: finale diagnose * SBI 9,3% * IBI 1,3%	Bloedname (WBC, CRP, PCT) Urine dipstick (UD) Hemocultuur Urinecultuur CSF cultuur Stoelgangscultuur	/	Diagnostische performance van de ≠ merkers: - Oppervlakte onder ROC curve - LR+/LR- voor CRP en PCT **Gebruikte cut-off waarden:** WBC ≥ 15.000/mm^3 ANC ≥ 10.000/mm^3 CRP > 40 mg/ml PCT(1) ≥ 0,5 ng/ml PCT(2) ≥ 2 ng/ml	- PCT(1) is de enige onafhankelijke risicofactor voor IBI: odds ratio: 21,69 (7,93-59,28) - PCT is een **significant betere merker** voor IBI dan CRP - PCT is de beste merker voor IBI bij kinderen met FWS en een normale UD: * LR+ bedraagt 14,83 (5,78-38,06) in de subgroep met normale UD vs 11,14 (7,81-15,89) in de totale groep * Snellere PCT toename, maximum na 6u - PCT(1) reduceert de post-test

								probability van IBI tot 0,5% in de totale groep en tot 0,4% in de subgroep - PCT(2) verhoogt de post-test probability van IBI respectievelijk tot 19,3% en 24,1%.
Markers for bacterial infection in children with fever without source	Manzano S. et al., 29/01/2011, Canada	Prospect ieve cohort studie	Detectie bias, reporting bias	328 kinderen met de leeftijd tussen 1-36 maanden met FWS aangemeld op de spoeddienst. Koorts rectaal > 38°C Gemiddelde leeftijd: 11m Totale groep: finale diagnose SBI 16,0% * 14,2% UTI * 1,19% pneumonie * 0,3% meningitis * 0,3% bacteriëmie	Volledig bloedbeeld PCT en CRP bepaling Urine dipstick Urine-analyse Hemocultuur Urinecultuur CSF cultuur RX thorax Stoelgangscultuur	/	Diagnostische performance van de ≠ merkers: - Oppervlakte onder ROC curve - Sensitiviteit/ Specificiteit - PPV/NPV Bepaling van de beste cut-off waarden voor de ≠ merkers via post-test probability bij een positieve test	Beste cut-off waarden voor de detectie van SBI zijn lager dan in eerdere studies omdat het merendeel van de SBI's UTI' s zijn. CRP, PCT, WBC en ANC hebben een vergelijkbare diagnostische sterkte en zijn significant beter dan VAS. Dit volgt uit de opp onder de ROC curve, sensitiviteit en PPV waarden. Opp onder ROC curve:

				Subgroep met normale UD: finale diagnose SBI 3,0% * 0,75% UTI * 1,5% pneumonie * 0,38% meningitis * 0,38% bacteriëmie			**Gebruikte cut-off waarden:** WBC > 14.100 .10^6/l ANC > 5.200.10^6/l CRP > 17,7 mg/l PCT > 0,20 ng/ml Visuele score VAS > 14,8%	WBC 0,81 (0,76-0,85) ANC 0,80 (0,75-0,84) CRP 0,88 (0,84-0,91) PCT 0,82 (0,77-0,86) VAS 0,59 (0,54-0,65) Voor de subgroep met een normale UD: * hoge NPV voor alle merkers (98-99,4%) * lage PPV (5,6-8,5)
Lab-score is a valuable predictor of serious bacterial infection in infants admitted to hospital	Markic J. et al., 05/08/2015, Kroatië	Retrospectieve observationele studie	Selectie bias, reporting bias	135 kinderen met leeftijd < 6 maanden met FWS aangemeld op spoeddienst waarvan 71 kinderen < 3 maanden. Koorts: * Rectaal > 38°C * Duur > 24 u 45,9% finale diagnose SBI * 28,1% UTI * 12,6% pneumonie	WBC, CRP en PCT bepaling Urine dipstick (UD) Hemocultuur Urinecultuur CSF cultuur Stoelgangscultuur RX thorax	/	Diagnostische performance van de ≠ merkers: - Oppervlakte onder ROC curve - Sensitiviteit/ specificiteit **Gebruikte cut-off waarden:** WBC ≥ 15.10^9/l CRP ≥ 40 mg/l PCT ≥ 0,5 ng/ml Lab-score ≥ 3	WBC, CRP, PCT en Lab-score ≥ 3 **zijn statistisch significant hoger** in de groep met SBI vs groep zonder SBI (p<0,0001). ROC analyses toonden aan dat alle merkers kunnen differentiëren tussen kinderen met SBI en

				* 2,9% sepsis				zonder SBI (opp >0,6 en p<0,05).

vi. Evidence table betreffende het antipyreticabeleid

Title	**Author, date and country**	**Study type**	**Main risks of bias**	**Patient characteristics**	**Intervention/Index test/Exposure**	**Comparator**	**Outcome**	**Key results**
Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen versus acetaminophen suspension in febrile children: results of 2 randomized, double-blind, single-dose studies	Jayawardena S. et al., 2017, USA	Randomized Control Trial (dubbel-blind)	Detectie bias,	333 kinderen met leeftijd tussen 6m – 11j met koorts. Koorts: - rectaal (6m-3j): 101,5°F – 104,9°F - oraal (4-11j): 101°F – 103,9°F	Ibuprofen pediatrische oplossing: 7,5mg/kg	PCM oplossing: 10 – 15mg/kg	**Primair:** * TWSTD *(time-weighted sum of temperature differences)* van 0 tot 8u. **Secundair:** * TWSTD van 0-2-4-6u * Maximaal temperatuurverschil tov tijdstip 0 * Proportie van deelnemers met behandelingsfouten * Tijdstip tot behandelingsfout * Tijd voor bereiken temperatuurcontrole * Duur van temperatuurcontrole * Proportie met temperatuurcontrole op elk tijdstip	Gemiddelde TWSTDs van 0 tot 8u: **significant** in het voordeel van ibuprofen ivm paracetamol: -11,1 vs -7,6 respectievelijk (p< 0,001). **Significant snellere temperatuurcontrole** van ibuprofen (95 vs 112 min; P<0,0001). **Significant langere duur van temperatuurcontrole** van ibuprofen (191 vs 123min; P=0,042). Vergelijkbaar veiligheids- en tolerantieprofiel: 7,5% van de kinderen vertonen nevenwerkingen in beide behandelingsgroepen.

							* Registratie nevenwerkingen op tijd 2-4-6-8u.	
A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever	Kanabar D., 12/06/2014, UK	Beschrijvende review	Performance bias	Kinderen met koorts.	Literatuuroverzicht omtrent efficiëntie en veiligheid van de verschillende antipyretica. Methodologie onduidelijk beschreven.	/	* Koortsdaling * Symptoomverlichting * Veiligheid * Combinatietherapie	Ibuprofen heeft een snellere en langere werkingsduur. Tevens beter ter behandeling van discomfort tgv koorts. Vergelijkbaar veiligheids- en tolerantieprofiel.
A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children	Kanabar DJ., 06/01/2017, UK	Review	Selectie bias	Kinderen met koorts > 3 maanden oud.	Literatuuroverzicht van de veiligheidsprofielen van PCM en ibuprofen. Methodologie onduidelijk beschreven.	/	**Primair:** * Algemeen veiligheidsprofiel **Secundair:** * Specifieke veiligheidsproblemen - Gastro-intestinaal (GI) - Astma - Cardiovasculair - Hepatotoxiciteit en	Ibuprofen en paracetamol hebben vergelijkbare veiligheidsprofielen voor de behandeling van pijn en koorts (< 7 dagen). Ibuprofen heeft de voorkeur voor verlichting discomfort. PCM heeft de voorkeur bij: * GI- problemen * Nierlijden * Dehydratatie

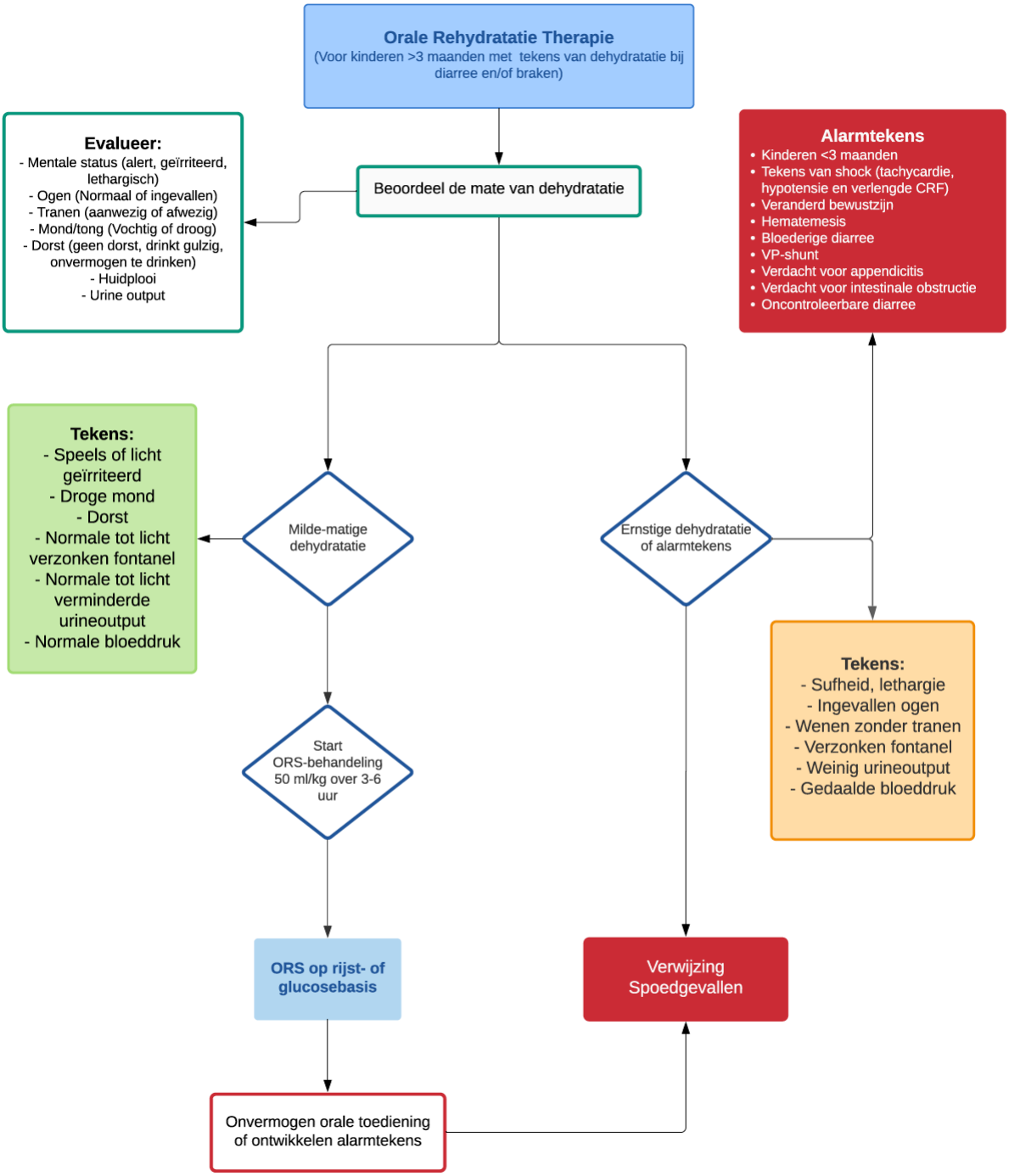
							overdosage - Renale effecten - Huidaandoeningen	* Varicella of herpes zoster infectie Ibuprofen heeft de voorkeur bij: * Astma * Risico op overdosage
Antipyretic efficacy of acetaminophen and ibuprofen in critically III pediatric patients	Moffett BS. et al., 2019, USA	Retrospectieve cohort studie	Selectie bias, reporting bias	3341 kinderen < 19 jaar met koorts (temp: ≥ 38°C).	Toediening antipyretica: - Paracetamol IV (n = 682) - Paracetamol oraal (n = 1664) - Paracetamol rectaal (n = 637) - Ibuprofen oraal (n = 358) Temperatuurmeting gedurende 6u na toediening antipyreticum.	/	* Koortsdaling * Tijd tot koortsafname	Multivariabele logistische regressie analyse: enkel oraal ibuprofen heeft een **significant grotere odds ratio** tav koortsdaling in vergelijking met oraal paracetamol (p = 0,03). Multivariabele Cox regressie: IV PCM zorgt voor een **significant snellere temperatuurdaling** in vergelijk met oraal PCM.
Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: a	Narayan K. et al., 23/02/2017, Australië	Systematic review met 8 geïncludeerde RCTs	Detectie bias	1632 kinderen 1m – 12 jaar met temperatuur tussen 37,5 – 41°C.	Literatuuroverzicht over effectiviteit van ibuprofen en PCM.	/	* Effectiviteit van PCM en ibuprofen * Aanwezigheid van een significante daling in temperatuur binnen 4u	Zes studies tonen aan dat ibuprofen **iets, doch niet significant beter** was dan paracetamol in het reduceren van temperatuur.

systematic literature review							* Fever clearance time (FCT)	5 studies bestuderen FCT: ibuprofen had een snellere onset. **Geen statistisch significante** verschillen in discomfort.
Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review	Pierce CA. et al., 11/02/2010, USA	Meta-analyse en systematic review	Publicatie bias, reporting bias	Kinderen en volwassenen met koorts.	Literatuuroverzicht over effectiviteit en veiligheid van ibuprofen en PCM bij kinderen en volwassenen.	/	* Analgetisch effect * Antipyretische effect * Veiligheid	18 studies bevatten data omtrent het analgetisch effect: * 6 studies tonen een significant betere analgetisch effect van ibuprofen * 11 studies rapporteren geen significant verschil 30 studies bevatten data omtrent het antipyretisch effect: * 15 studies tonen een significant beter antipyretisch effect van ibuprofen vs PCM * 15 studies tonen geen significant verschil 30 studies bestuderen het veiligheidsprofiel van beide antipyretica

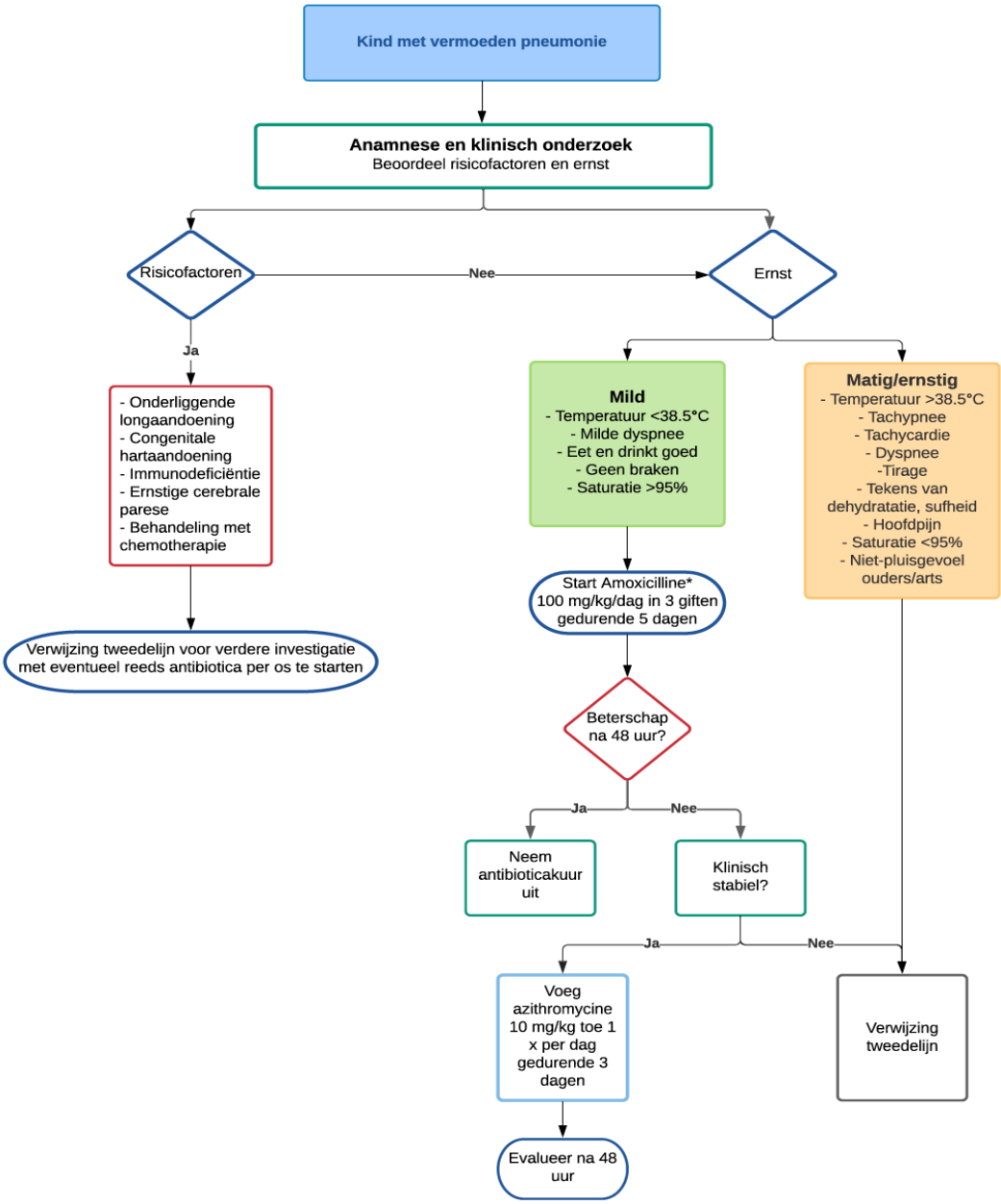
								bij kinderen. Geen enkele studie toont een significant verschil tussen beide antipyretica.
Optimising the management of fever and pain in children	Van den Anker JN., 01/2013, USA	Review	Publicatie bias	Kinderen.	Literatuuroverzicht over aanpak van koorts en pijn bij kinderen. Methodologie onduidelijk beschreven.	/	* Effectiviteit ibuprofen vs PCM * Veiligheidsprofiel	Vergelijkende studies tonen dat ibuprofen minstens even effectief is als PCM. Voordelen ibuprofen: - Minder frequente toediening: elke 6-8u vs elke 4u bij PCM - Langere werkingsduur Veiligheidsprofielen van ibuprofen en PCM zijn vergelijkbaar.

e. Eerste versie urgentieschema

i. Urgentieschema betreffende ORS-behandeling



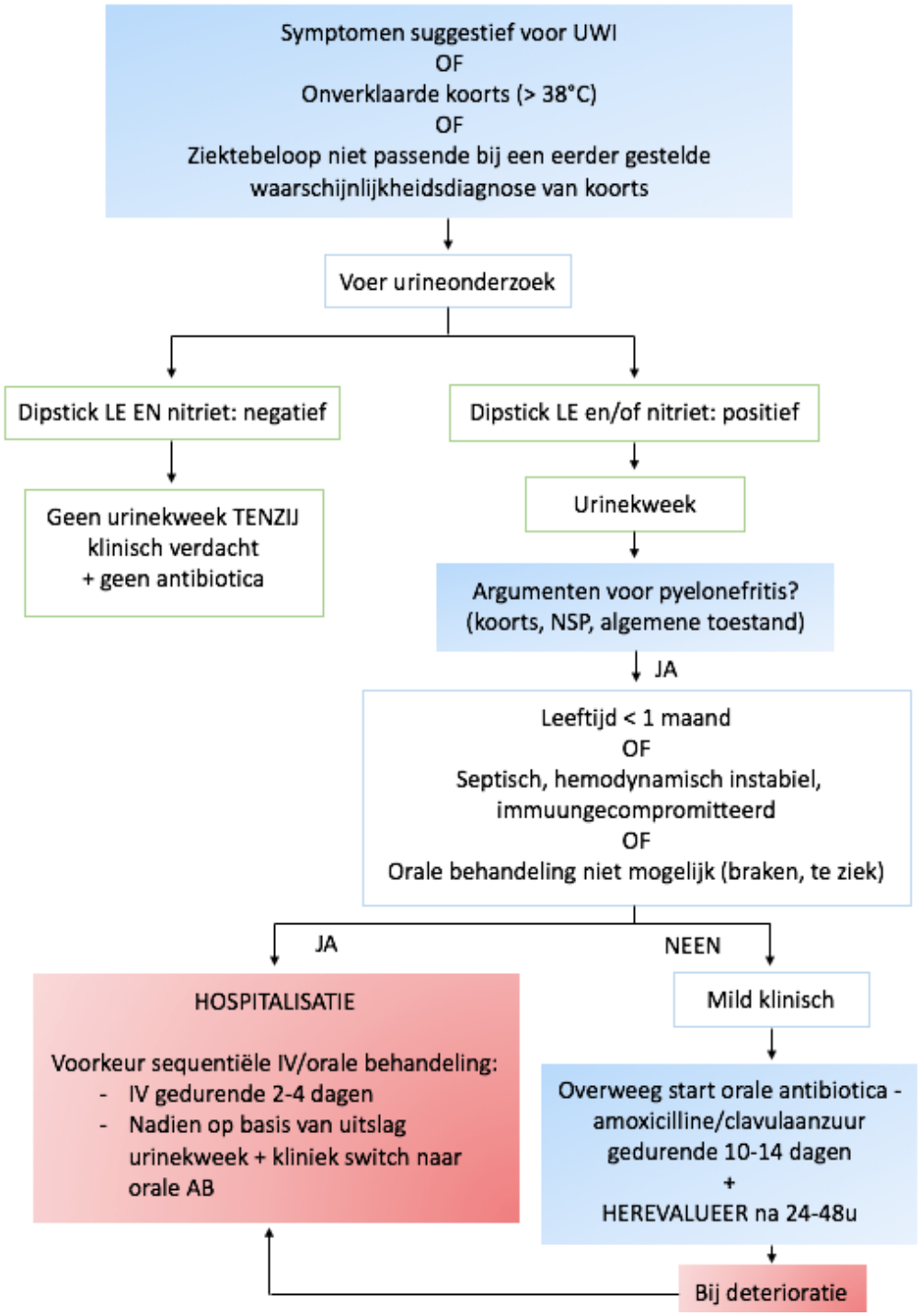
ii. Urgentieschema betreffende de behandeling van een pneumonie



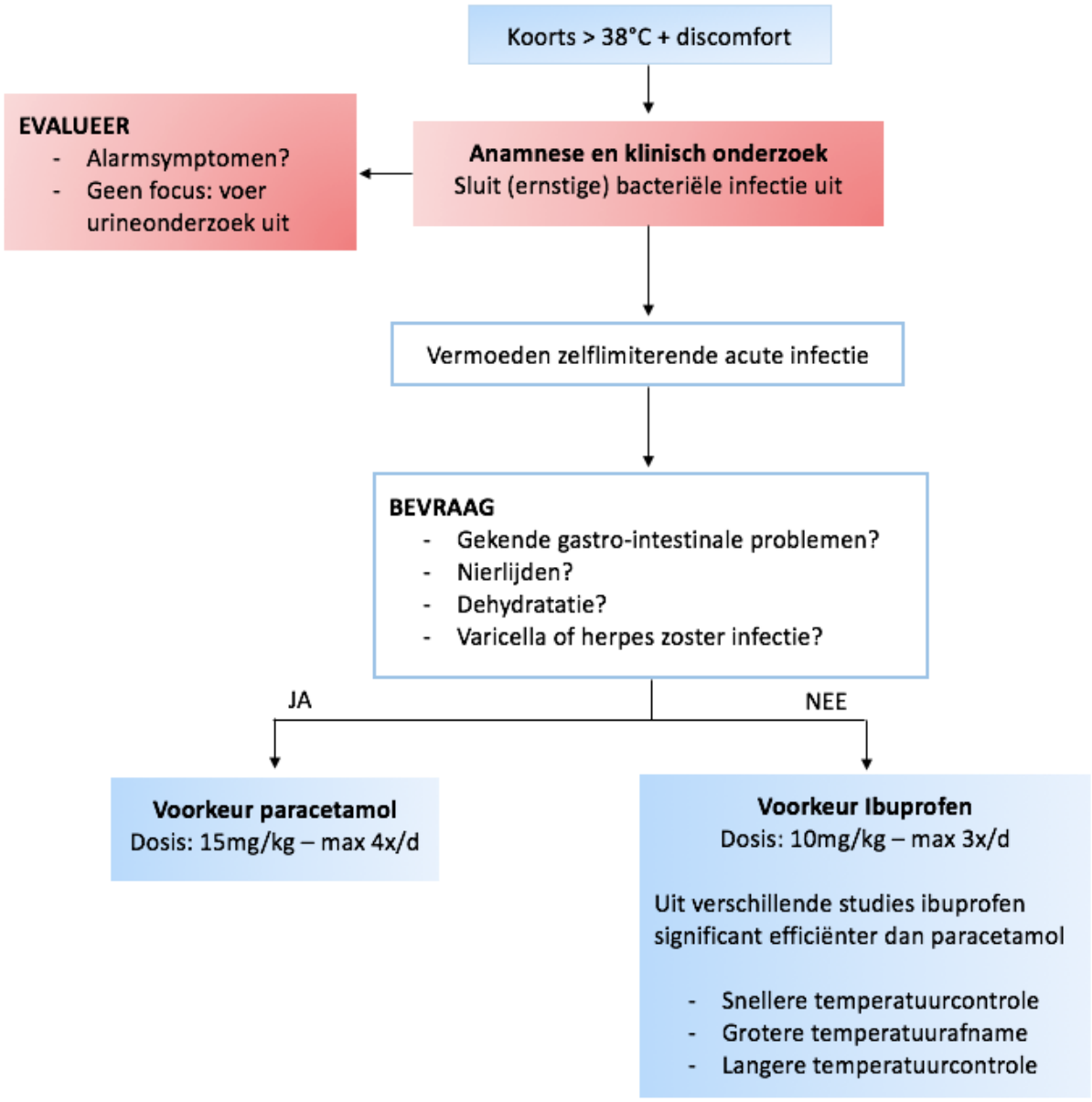
*Bij IgE-gemedieerde peni-allergie: geen peroraal alternatief beschikbaar en gezien ernst van aandoening wordt een hospitalisatie voor IV-behandeling geadviseerd.

Leeftijd	Ademhaling	Hartslag
0-7 dagen	40-60/min	180/min
8-28 dagen	30-50/min	180/min
1-12 maanden	30-40/min	110-160/min
1-2 jaar	25-35/min	100-150/min
2-5 jaar	25-30/min	95-140/min
5-12 jaar	20-25/min	80-120/min
>12 jaar	15-20/min	60-100/min

iii. Urgentieschema betreffende de behandeling van een acute pyelonefritis

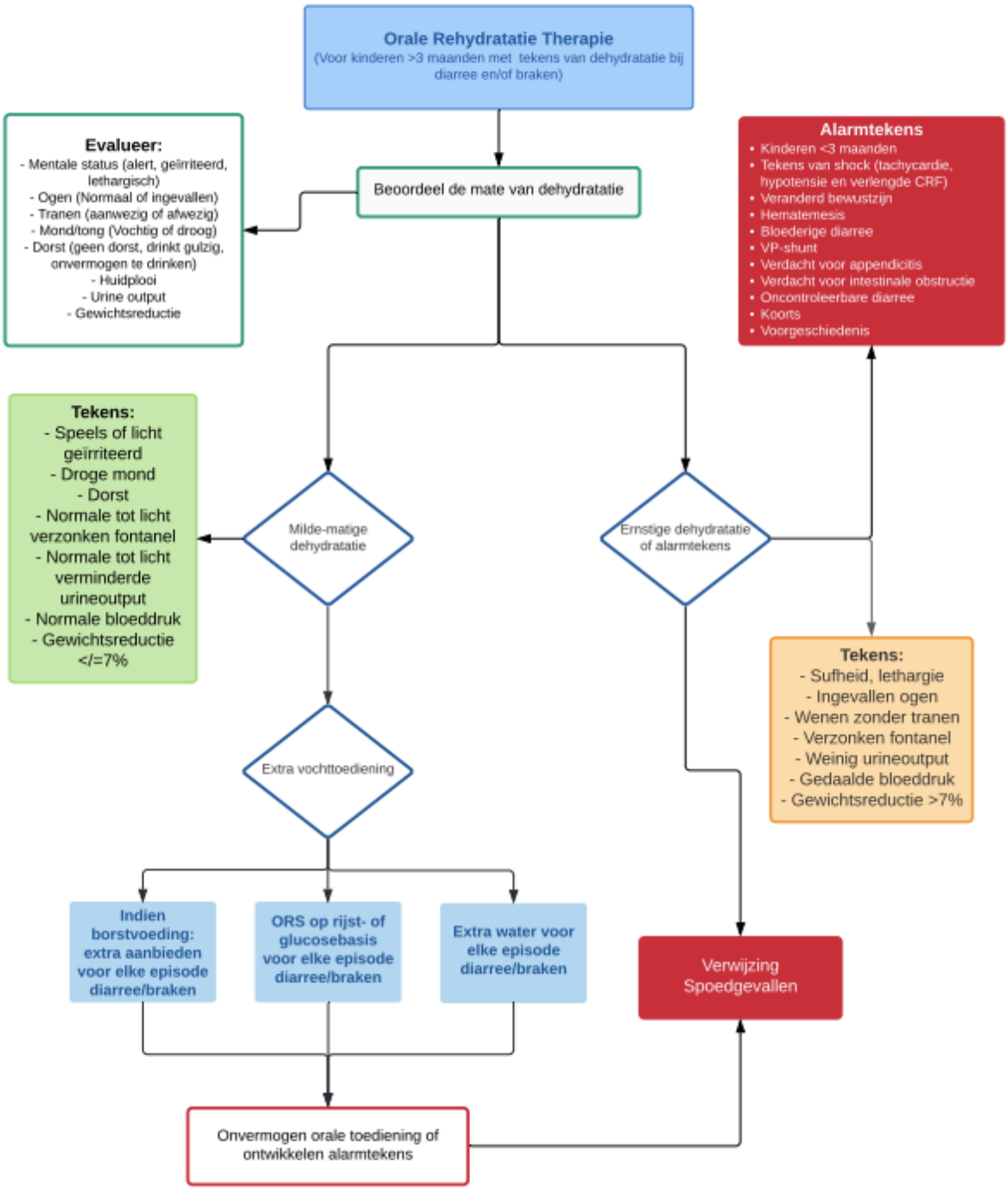


iv. Urgentieschema betreffende het antipyreticabeleid

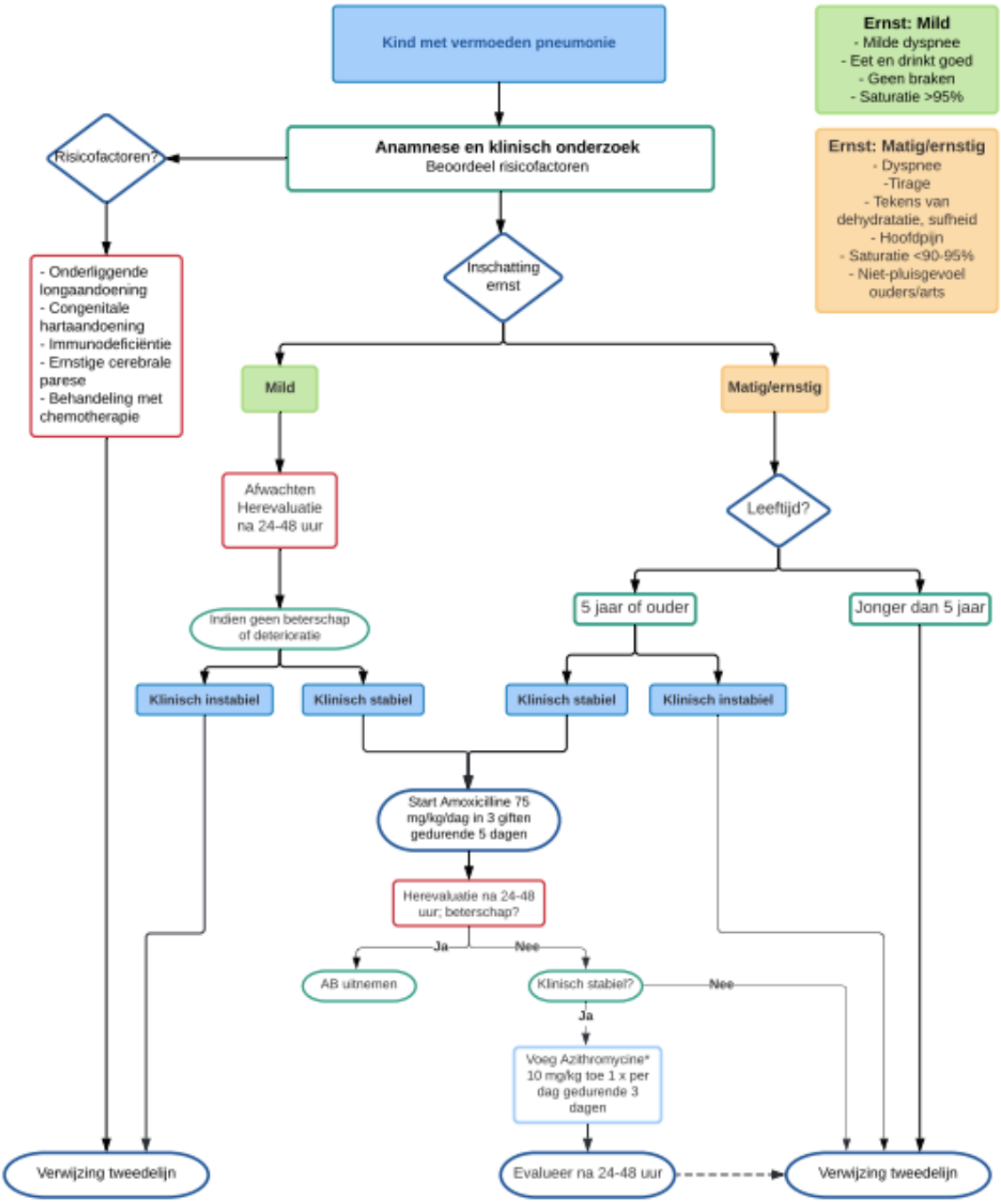


f. Finale versie urgentieschema

i. Urgentieschema betreffende ORS-behandeling



ii. Urgentieschema betreffende de behandeling van een pneumonie

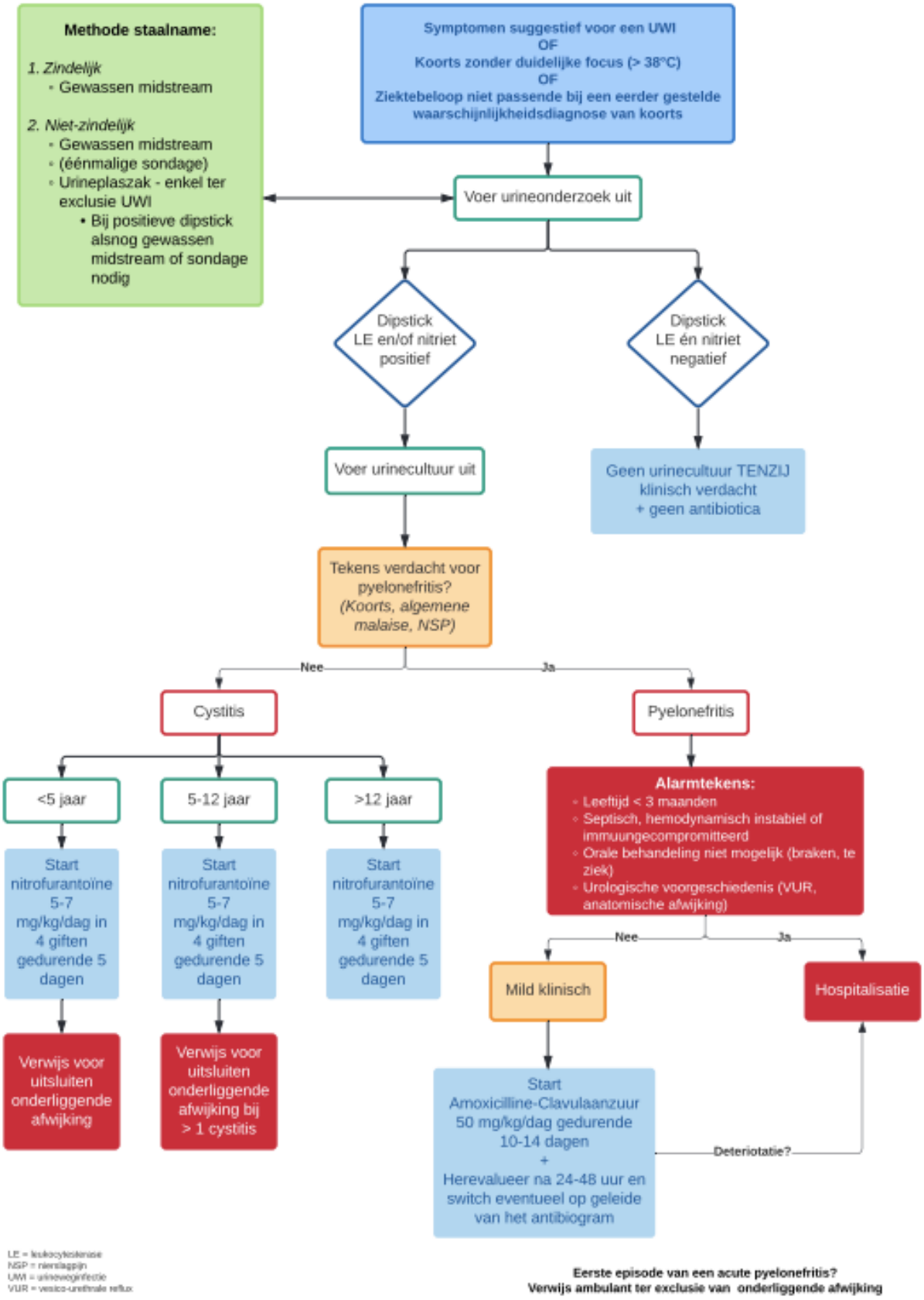


Bij kinderen <5 jaar is een pneumonie in de meerderheid van de gevallen viraal

*Bij vermoeden van atypische pneumonie. Bij twijfel, voorkeur tweedelijn

Leeftijd	Ademhaling	Hartslag
0-7 dagen	40-60/min	180/min
8-28 dagen	30-50/min	180/min
1-12 maanden	30-40/min	110-160/min
1-2 jaar	25-35/min	100-150/min
2-5 jaar	25-30/min	95-140/min
5-12 jaar	20-25/min	80-120/min
>12 jaar	15-20/min	60-100/min

iii. Urgentieschema betreffende de behandeling van een acute pyelonefritis



iv. Urgentieschema betreffende het antipyreticabeleid

