

N3 aanbeveling 2023 Diagnostiek en empirische therapie bij verdenking late onset neonatale sepsis op de NICU

Deze aanbeveling werd tussen 2021 en 2023 ontwikkeld door I.C. Pernot (kinderarts-fellow neonatologie, Isala klinieken), dr. M.A.C. Hemels, drs. E.J. d'Haens (kinderarts-neonatologen, Isala klinieken), dr. D.H. Visser (kinderarts-neonatoloog, AMC) en dr. V. Bekker (kinderarts-infectioloog-neonatoloog, LUMC) in samenwerking met de landelijke werkgroep neonatale infectiologie van de sectie Neonatologie (NVK) en alle 9 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), deels op de overeenkomsten tussen de bestaande protocollen en deels op kennis of ervaring waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt. Het doel van deze aanbeveling is om duidelijke adviezen te geven ten aanzien van de diagnostiek bij verdenking op een late onset neonatale sepsis (LONS) op de NICU ontstaan en ten aanzien van de evaluatie hiervan in het ziektebeloop. Kort wordt ingegaan op de keuze van empirische behandeling. Het moet gezien worden als een zich in de tijd ontwikkelende aanbeveling waarbij er in volgende versies onderwerpen aan toegevoegd zullen worden. Deze aanbeveling werd geaccordeerd door de N3 aanbevelingen werkgroep in april 2023.

NICU-verpleegkundige(n): [Wendy Waaijerink-Peeters](#)

Doelgroep

Deze aanbeveling is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor pasgeborenen opgenomen op een NICU met verdenking op een late onset neonatale infectie

Disclaimer

Landelijke Aanbevelingen Neonatologie mogen worden gebruikt door regionale ziekenhuizen onder de expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld VOOR en DOOR de NICU's. De werkgroep aanbevelingen sluit elke aansprakelijkheid uit wanneer informatie uit de aanbeveling niet correct, onvolledig of niet tijdig overkomt, evenals indien er schade ontstaat ten gevolge van de aanbevelingen en voor schade die ontstaat op het moment dat de ontvanger de inhoud van de aanbevelingen zelfstandig hanteert binnen de eigen instelling of deze aan derden verstrekt.

Samenvatting

Verdenking LONS bij kind reeds opgenomen op NICU (>72 uur oud, zie symptomatologie)

Diagnostiek:

- Bloedkweek voor start antibiotica t= 0
- CRP op t= 18 tot 36 uur
- Volledig bloedbeeld met leukocyten differentiatie t= 0-36 uur
- Overweeg glucose, bloedgas en lactaat op t= 0 tot 36 uur
- Op indicatie
 - LP
 - Urinesediment en -kweek
 - Overige kweken bij focus-specifieke klachten
 - Virale diagnostiek
 - Beeldvorming

Start empirische therapie op basis van verwacht focus en eventueel bekende kolonisatie/resistentie.

Besef hierbij dat de combinatie flucloxacilline en gentamicine een meningitis door een gram-negatieve verwekker onvoldoende dekt.

Zie voor doseringen: <https://www.kinderformularium.nl>

- LONS, nosocomiaal, zonder verdenking meningitis, geen lijn in situ:
flucloxacilline i.v. + gentamicine i.v. <https://children.nl.antibiotica.app/nl/node/274103>
- LONS, nosocomiaal, zonder verdenking meningitis, lijn in situ:
flucloxacilline i.v. + gentamicine i.v. <https://children.nl.antibiotica.app/nl/node/274103>
- LONS, nosocomiaal, verdenking meningitis:

amoxicilline i.v. + cefotaxim i.v. (amoxicilline in meningitisdosering conform kinderformularium) <https://children.nl.antibiotica.app/nl/node/389397>

- LONS, verdenking buikfocus/NEC:

amoxicilline i.v. + clavulaanzuur i.v. + gentamicine i.v. (max. 5 dagen)

<https://children.nl.antibiotica.app/nl/node/277449>

Overweeg mogelijkheid verwijderen CVL

Evaluatie beleid

Maak na 36-48 uur, op basis van de bloedkweek, het CRP, het leukocytengetal, het trombocytengetal en de klinische symptomen, een vervolgbeleid.

Definities en afkortingen

Er bestaat geen internationale consensus over de definitie van LONS. (1,2,3). In deze aanbeveling hanteren we de volgende definitie:

Bewezen late-onset neonatale sepsis:

Klinische verschijnselen van een sepsis > 72 uur postpartum

En

Een positieve bloedkweek (BK)

En

Alleen indien positieve bloedkweek met CONS: CRP-stijging > 10 mg/L binnen 36 uur na begin sepsis

Over de definitie van lijnsepsis is in 2021 in Nederland consensus bereikt (4) en hiervoor verwijzen we naar bijlage 1.

| | |
|--------|-----------------------------------------------------------|
| AD | amenorroeduur |
| BK | bloedkweek |
| CLABSI | Central Line-Associated Bloodstream Infections |
| CONS | Coagulase-negatieve stafylokokken |
| CRP | C-reactief proteïne |
| EONS | early onset neonatale sepsis |
| GBS | groep B streptokok |
| i.o. | in opleiding |
| IVH | intraventricular hemorrhage (intraventriculaire bloeding) |

| | |
|------|------------------------------------------------------------|
| LONS | late onset neonatale sepsis |
| LP | lumbaalpunctie |
| NICU | neonatale intensive care unit |
| NPV | negative predictive value (negatieve voorspellende waarde) |
| PCT | procalcitonine |
| PE | pre-eclampsie |
| PPV | positive predictive value (positief voorspellende waarde) |

N3 aanbeveling 2023 Diagnostiek en empirische therapie bij verdenking late onset neonatale sepsis op de NICU

A. Inleiding

Late onset neonatale sepsis (LONS) is een invasieve bacteriële infectie bij kinderen die tenminste 72 uur oud zijn. LONS is een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit bij neonaten. Er is een verschil in meest voorkomende pathogenen tussen een infectie bij een kind dat thuis is en een kind dat opgenomen is op de NICU. Deze aanbeveling richt zich uitsluitend op LONS die is ontstaan bij kinderen opgenomen op de NICU (hospital-acquired/nosocomiaal). Prematuren nog opgenomen op de NICU worden hierbij ook na de kalenderleeftijd van 4 weken als neonaat beschouwd. Bij prematuren die langer dan 3 maanden opgenomen liggen op de NICU wordt ook wel gesproken van very late onset sepsis. Voor de community-acquired neonatale infecties wordt verwezen naar het betreffende onderdeel van de NVK richtlijn koorts 0-18. (26) De meest voorkomende verwekkers van een LONS op de NICU zijn Gram-positieve kokken (groep B streptokokken, *Staphylococcus aureus* en CONS o.a. *Staphylococcus epidermidis*), Gram-negatieve bacteriën (*E. coli*, *Klebsiella spec.*, *Enterobacter spec.*, etc.), maar ook *Bacillus cereus* en candida kunnen LONS geven. Voor invasieve gistinfecties wordt verwezen naar de landelijke aanbeveling "Neonatale invasieve gistinfecties". Voor infecties met CONS verwijzen we naar de landelijke aanbeveling "Behandeling van coagulase-negatieve stafylokokken sepsis bij de neonaat". Virale verwekkers zoals herpes simplex virus, enterovirussen of respiratoire virussen kunnen ook een klinisch beeld van een LONS geven, maar deze komen als nosocomiale infectie minder frequent voor dan bacteriële infecties.

B. Incidentie

LONS is een van de belangrijkste oorzaken van neonatale morbiditeit en mortaliteit (5, 6, 7). De incidentie van LONS loopt, mede afhankelijk van welke definitie wordt gebruikt, op tot 20% bij very low birth weight neonaten (VLBW; geboortegewicht <1500 gram) en tot 40% bij neonaten met een geboortegewicht <750gram. (5, 8, 9).

C. Risicofactoren

Een laag geboortegewicht, parenterale voeding en het in situ hebben van een centraal veneuze lijn of andere kunststofmaterialen zoals een perifeer infuus of endotracheale tube zijn belangrijke risicofactoren. Daarnaast kan ook translocatie van bacteriën vanuit de onderontwikkelde darmmucosa naar de bloedbaan plaatsvinden, voornamelijk bij (extreem) prematuur en/of dysmatuur geboren neonaten. (10, 11)

D. Symptomatologie

Klinische verschijnselen van een LONS zijn wisselend en kunnen specifiek zijn zoals apnoe, bradycardie, tachycardie, dyspnoe, lethargie, voedingsproblemen, onrust, verandering van kleur, hypotensie, temperatuurinstabiliteit en verminderde capillaire refill. Daarnaast kan een onverklaarde hyperglycaemie en/of metabole acidose wijzen op infectie.

E. Diagnostiek

Het doen van aanvullende diagnostiek is zeer wenselijk, maar mag geen vertraging vormen voor een noodzakelijke behandeling. Een bloedkweek is de gouden standaard voor het aantonen van een micro-organisme/bacterie als veroorzaker van LONS. De incubatie van de kweek kost echter tijd. Er is, tot op heden, geen test beschikbaar die een LONS met voldoende zekerheid aantoont of uitsluit op het moment dat zich een verdenking op een LONS voordoet (t=0). Veel markers zijn niet specifiek en worden ook beïnvloed door andere

factoren, zoals amenorroeduur, postnatale leeftijd, maternale en perinatale factoren (o.a. maternale PE, asfyxie, IVH) en chirurgische ingrepen, wat de diagnostiek verder compliceert. Er wordt gebruik gemaakt van een combinatie van klinische symptomen, aanvullende diagnostiek en beloop in de tijd, om naast de bloedkweekuitslag, de verdenking op LONS te staven (3). Van de vele markers die onderzocht zijn en/of worden, zijn er een aantal die op dit moment beschikbaar zijn in de meeste laboratoria. Deze worden hieronder kort toegelicht. Zie bijlage 2 voor een tabel met sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV. De sensitiviteit van veel van de testen is laag op het moment dat de eerste symptomen ontstaan en daarom niet geschikt om een infectie te kunnen uitsluiten. Gebruik van andere infectieparameters en nieuwe technieken (HERO) wordt nog steeds onderzocht. (3)

E1.Bloed

Bloedkweek

Er is wereldwijde consensus over het belang van afname van een perifere bloedkweek bij verdenking LONS, voor start (of switch) antibiotica. Hiervoor dient een pediatrisch kweekmedium gebruikt te worden. Geadviseerd wordt om voor een bloedkweek bij voorkeur minimaal 1 ml af te nemen voor starten van antibiotica. Hoe meer bloed geïnoculeerd wordt, hoe groter de kans dat een verwekker, als deze in een lage concentratie aanwezig is, gekweekt wordt (zie bijlage 4). (18) Bij extreem prematuren wordt vaak 0,5 ml bloed afgenomen voor de bloedkweek om de impact van de bloedafname te verkleinen. Dit kan dus leiden tot een vals negatieve uitslag.

Een recente studie heeft laten zien dat 85% van de positieve bloedkweken binnen 36 uur positief worden en als je de positieve bloedkweken met CONS buiten beschouwing laat is dit 93,5%. (23)

Bloedbeeld Zowel leukocytose als leukopenie is geassocieerd met LONS waarbij leukopenie ($< 5 \times 10^9/L$) een hogere voorspellende waarde heeft (zie bijlage 2). (3) In de differentiatie kan gekeken worden naar het absolute neutrofielen getal, waarbij zowel een verhoogde als een verlaagde waarde geassocieerd is met LONS. De sensitiviteit van een verhoogde I/T-ratio (immature-to-total neutrophil ratio; $\geq 0,2$) is hoger dan die van verhoogde of verlaagde leukocyten en neutrofielen afzonderlijk (12). Ook een trombopenie is geassocieerd met LONS, vooral veroorzaakt door Gram-negatieve bacteriën, *Staphylococcus aureus* en gisten.

C-reactief proteïne (CRP) CRP is de meest gebruikte en onderzochte marker en de serumconcentratie loopt op vanaf 10-12 uur na start van LONS en piekt bij 36-48 uur. De hoogte van het CRP correleert met de ernst van de LONS. De negatief voorspellende waarde van een laag CRP ($<10\text{mg/L}$, bepaald tussen $t=18\text{uur}$ en $t=36\text{uur}$) ligt boven de 95%, daarmee is een laag CRP bepaald tussen $t=18\text{uur}$ en $t=36\text{uur}$ geschikt om een LONS naar grote waarschijnlijkheid uit te sluiten. Ook kan het gebruikt worden om de respons op behandeling te monitoren. (3, 13, 14)

Procalcitonine (PCT) PCT stijgt eerder na start van de infectie dan CRP. Voor PCT geldt dat een seriële bepaling de voorspellende waarde vergroot. PCT zou in theorie, in vergelijking met CRP, minder worden beïnvloed door chirurgische interventies. Er is echter meer onderzoek nodig, onder andere naar de toepasbaarheid en de cut-off points <32 weken, voordat een beleid op basis van PCT kan worden aanbevolen bij LONS (3, 15).

IL-6 IL-6 stijgt direct na blootstelling aan een pathogeen en normaliseert binnen 24 uur. Daarmee zou IL-6 een rol kunnen spelen bij de vroege detectie van een sepsis (16, 17). De bepaling van IL-6 is kostbaar, tijdrovend en niet overal beschikbaar.

E2.Liquor

Indicatie lumbaalpunctie voor kweek en/of liquoronderzoek

Over het al dan niet primair doen van een liquorkweek bij de work-up van verdenking op LONS bestaat geen wereldwijde consensus. De meeste centra in Nederland doen een lumbaalpunctie op indicatie (bijlage 3). De keuze wordt onder andere bepaald door de epidemiologie van de eigen NICU en daarmee de kans op (het missen van) een meningitis.

Als een liquorpunctie wordt verricht na start van antibiotica is de kans groot dat de liquorkweek negatief is. Na start antibiotica zal de diagnose meningitis dus voornamelijk gesteld worden op basis van het celgetal in de liquor (zie verderop).

We adviseren een LP met celgetal en liquorkweek in de volgende gevallen:

- klinisch beeld van een meningitis: bomberende fontanel, convulsies, suf/apathisch, geprikkeld
- bij een corpus alienum in situ zoals een Omayo reservoir
- klinische verslechtering bij een kind met een aangetoonde primaire sepsis

en

- indien klinische conditie van het kind dit toelaat (respiratoir en circulatoir voldoende stabiel, trombocyten $> 50 \times 10^9/L$, geen klinische bloedingsneiging, geen recente IVH met kans op rebleeding)

Bij een trombopenie kan een trombocytentransfusie gegeven worden om toch een LP te kunnen doen.

Indien er geen LP is gedaan voor start antibiotica moet dit in een later stadium gedaan worden (voor bepalen celgetal in de liquor) bij:

- een positieve bloedkweek met een Gram-negatieve verwekker
- een positieve bloedkweek met een ander pathogeen met hoog risico op meningitis (bv. GBS, bacillus cereus)

- bij kinderen met een negatieve bloedkweek gecombineerd met verhoogde ontstekingsparameters en klinisch sterke verdenking op een Gram-negatieve sepsis of pathogeen met hoog risico op meningitis (bv. GBS/bacillus cereus)
- bij een klinische verslechtering bij een kind met een aangetoonde primaire sepsis

In geval van een traumatische liquorpunctie, d.w.z. bijmenging van erythrocyten in de liquor, is de diagnose meningitis niet met zekerheid uit te sluiten tenzij het aantal leukocyten (celgetal) onder de afkapwaarde is. Er is op basis van de literatuur geen goede afkapwaarde te geven voor het bepalen of een LP traumatisch is en dus niet meer interpreteerbaar. In de klinische praktijk worden afkapwaardes van de erythrocyten tussen de 500-5000 /mm³ of 500-5000*10⁶/L gebruikt.

Er zijn verschillende normaalwaarden in de literatuur voor het celgetal in de liquor en dit is afhankelijk van zwangerschapsduur en postnatale leeftijd. We gebruiken hier < 20 cellen/mm³ en/of <20*10⁶/L. Het is van belang de liquor direct te laten beoordelen in verband met het risico op lysis van de leukocyten, nog meer in aanwezigheid van erythrocyten. (25)

In geval van een traumatische punctie kan overwogen worden hiervoor een correctie toe te passen op het celgetal. Uit onderzoek is echter gebleken dat de meeste beschreven correctieregels onbetrouwbaar zijn, zeker als de erythrocytenwaarde >5000 cellen/mm³ of > 5000*10⁶/L is. (24) Het advies is om deze regels daarom niet toe te passen bij een traumatische punctie en om de punctie op een later moment over te doen of als meningitis uit te behandelen (Zie PICO 1; bijlage 5),

- Eiwitgehalte in liquor > 130 mg/dl past bij meningitis. Echter een normaal eiwitgetal sluit meningitis niet uit (27,28,29).
- Glucose in liquor < 60% van het plasma glucose bij een a terme neonaat past bij meningitis, maar ook een normale glucosewaarde sluit meningitis niet uit. De ratio met serumglucose is bij premature neonaten niet goed bruikbaar (27,28,29).

- Lactaat in de liquor: over de aard van lactaatconcentratie in de liquor bij premature pasgeborenen is niets bekend. Bij a terme neonaten is er een wijde spreiding. (29) Uit onderzoek bij niet-neonaten is bekend dat een waarde >3.5 mmol/l een bacteriële meningitis zeer waarschijnlijk maakt.

E3.Urine

Urinesediment en kweek In Nederland zijn er NICU's die een urinekweek afnemen voor start antibiotica bij verdenking LONS en NICU's die dit alleen op indicatie doen (bijlage 3). De urinewegen kunnen zowel het primaire focus zijn van een sepsis als wel secundair geïnfecteerd raken bij een bacteriëmie. Advies is om een urinekweek te overwegen (afname middels katheterisatie, blaaspunctie of clean catch), in ieder geval als er geen ander focus is zoals infusen, lijnen, verhoogde darm permeabiliteit of als er bekende aangeboren afwijkingen aan urinewegen zijn. Daarnaast is het advies om een urinekweek te combineren met urinesediment om onderscheid tussen infectie en kolonisatie te kunnen maken door middel van de al dan niet aanwezigheid van leucocyturie.

E4.Overig

Sputumkweek Er is geen indicatie voor het standaard afnemen van een sputumkweek bij verdenking LONS. Bij verdenking op een pneumonie bij een geïntubeerde patiënt kan een sputumkweek overwogen worden. Bij de beoordeling van de sputumkweek uitslag dient meegewogen te worden dat onderscheid met kolonisatie moeilijk te maken is. In afwezigheid van klinische verschijnselen en afwijkende infectieparameters is er meest waarschijnlijk sprake van kolonisatie en geen pneumonie. (19)

Lijntipkweek wordt niet geadviseerd (20,21), omdat deze weinig gevoelig is en een grote kans op contaminatie heeft en daarmee fout positief kan zijn.

Oppervlaktekweek kan op indicatie verricht worden bij een lokale infectie (o.a. huid, ogen)

Virale diagnostiek wordt op indicatie verricht door middel van een PCR, denk aan o.a. herpes-, entero-en parechovirus. Ook kan het aantonen van een virale verwekker een invasieve bacteriële infectie minder waarschijnlijk maken en daarmee de duur van de antibiotica verkorten.

Beeldvorming wordt op indicatie verricht bij verdenking op focus specifieke infectie, zoals een X-BOZ of echo abdomen bij verdenking NEC, X-thorax of echo long bij verdenking pneumonie, echo cerebrum bij verdenking meningitis/cerebritis, echo vaten/lijnen bij verdenking geïnfecteerde trombus. Er zijn ook specifieke verwekkers waarbij beeldvorming moet worden verricht zoals o.a. invasieve gistinfecties (zie landelijke aanbeveling "Neonatale invasieve gistinfecties") en een sepsis met een *Staphylococcus aureus*.

Advies diagnostiek

- Bloedkweek voor start antibiotica t= 0
- CRP op t= 18 tot 36 uur
- Volledig bloedbeeld met leukocyten differentiatie t= 0 tot 36 uur
- Overweeg glucose, bloedgas en lactaat op t= 0 tot 36 uur

Op indicatie:

- LP
- Urinesediment en kweek
- Overige kweken bij focus-specifieke klachten
- Virale diagnostiek
- Beeldvorming

Door de bloedkweek, het bloedbeeld, het CRP en het vervolgen van de klinische symptomen, kan na 36-48 uur veelal beoordeeld worden of de empirisch gestarte antibiotica gestopt of aangepast kan worden.

F. Behandeling

Centraal veneuze lijnen

Overweeg het verwijderen van aanwezige centraal veneuze lijnen wanneer de verdenking op LONS bewezen of hoog is en de klinische situatie het toelaat. Indien de kliniek het verwijderen in eerste instantie niet toestaat moet het verwijderen van centrale lijnen opnieuw overwogen worden als de kliniek na 24 uur antibiotische therapie niet is verbeterd en/of de bloedkweken onder therapie bij herhaling positief zijn.

- Bij CNS kan de lijn blijven zitten, maar indien je deze wel kan verwijderen, kan je de antibioticaduur bekorten. Zie hiervoor landelijke aanbeveling "Behandeling van coagulase-negatieve stafylokokken sepsis bij de neonaat"
- Bij gram negatieven is er een relatieve indicatie om de lijn te verwijderen en wordt dit advies sterker bij persisterend positieve bloedkweken
- Bij *S. aureus* en *candida albicans* is er een harde indicatie om de lijn te verwijderen zodra deze bloedkweekuitslag bekend is (anders toename mortaliteit)

Indien een nieuwe centrale lijn nodig is, is het streven om minimaal 48 uur na starten van de antibiotica te overbruggen met een perifeer infuus alvorens een nieuwe centrale lijn in te brengen zodat de nieuwe CVL niet weer direct gecontamineerd raakt. Specifiek bij een *Staphylococcus aureus* dient, waar mogelijk, gewacht te worden tot de bloedkweek negatief is geworden.

Empirische therapie

Streven is om na het stellen van de indicatie voor starten van antibiotica zo snel mogelijk te starten bij voorkeur binnen 2 uur. Afhankelijk van het te verwachten focus/de verwekkers en indien bekend (maternale) kolonisatiekweekuitslagen wordt empirisch antibiotisch beleid bepaald. Er bestaat geen evidence dat op basis van de ernst van ziek-zijn bij aanvang van de LONS een keus kan worden gemaakt in empirische therapie (zie uitwerking PICO 2;

bijlage 6). Men moet erop bedacht zijn dat de combinatie flucloxacilline en gentamicine een meningitis door een gram-negatieve verwekker onvoldoende dekt.

Advies keuze antibiotica conform het SWAB-formularium (<https://children.nl.antibiotica.app>) en/of op basis van lokale protocollen:

Doseringen conform het kinderformularium: <https://www.kinderformularium.nl>. Let hierbij op aanpassing van dosering op basis van leeftijd en actueel gewicht gedurende de behandeling.

- LONS, nosocomiaal, zonder verdenking meningitis, geen lijn in situ:
flucloxacilline i.v. + gentamicine i.v. <https://children.nl.antibiotica.app/nl/node/274103>
- LONS, nosocomiaal, zonder verdenking meningitis, lijn in situ:
flucloxacilline i.v. + gentamicine i.v. <https://children.nl.antibiotica.app/nl/node/274103>
- LONS, nosocomiaal, verdenking meningitis:
amoxicilline i.v. + cefotaxim i.v. (amoxicilline in meningitisdosering conform kinderformularium) <https://children.nl.antibiotica.app/nl/node/389397>
- LONS, verdenking buikfocus/NEC:
amoxicilline i.v. + clavulaanzuur i.v. + gentamicine i.v. (max. 5 dagen)
<https://children.nl.antibiotica.app/nl/node/277449>

Bij positieve bloedkweek met gist en/of sterk klinisch vermoeden op gistinfectie: zie

[Landelijke aanbeveling neonatale invasieve gistinfecties](#)

Bij reeds bekende resistente micro-organismen uit (maternale) kolonisatiekweken, moet overwogen worden het empirische beleid hierop aan te passen

Evaluatie beleid

Maak na 36-48 uur, op basis van de bloedkweek, het CRP, het leukocytengetal, het trombocytengetal en de klinische symptomen, een vervolgbeleid.

Beleid bij therapie falen

Indien na 24-48 uur de klinische conditie niet verbetert na ingestelde therapie of na verbetering opnieuw een achteruitgang plaatsvindt:

- Heroverweeg de diagnose
- Neem opnieuw diagnostiek af (CRP, BK, overweeg liquorkweek + celgetal, sputumkweek, urinekweek + sediment)
- Overweeg virale diagnostiek
- Overweeg aanvullende diagnostiek/beeldvorming afhankelijk van klinische symptomen en risicofactoren
- Overleg met kinderarts-infectioloog/arts-microbioloog en overweeg switch van antibiotisch beleid

Indicatie voor herhalen van bloedkweek- bij falen empirische therapie

- bij positieve bloedkweek met *S. aureus* of gist, bloedkweek ongeveer iedere 48 uur (bv. bij inbrengen nieuw infuus) herhalen tot deze negatief is. Bij gist zie landelijke aanbeveling "Neonatale invasieve gistingecties"

Behandelduur

- Bloedkweek en/of liquorkweek negatief + CRP <10 mg/L

Indien de bloedkweek en/of liquorkweek na 36-48 uur negatief blijven, het CRP (op t= 18 tot 36 uur na start antibiotische therapie) laag is gebleven (CRP < 10 mg/L) kan de antibiotica na 36-48 uur weer worden gestaakt.

- Bloedkweek en/of liquorkweek negatief + CRP >10 mg/L

Bij negatieve bloedkweek gecombineerd met een verhoogd CRP >10 mg/L: behandelduur wordt op individuele basis bepaald (kliniek, bloedbeeldafwijkingen als trombopenie en/of leucopenie zonder andere verklaring dan infectie, soort patiënt, kolonisatiekweken). Bedenk dat een bloedkweek vals negatief kan zijn door onvoldoende afname of na start antibiotica.

- Virale verwekker aangetoond

Bij een aangetoonde virale verwekker die het beloop verklaart, overweeg de antibiotica te staken.

- Pathogeen in bloedkweek en/of liquorkweek

Bij een pathogeen in de bloedkweek (ook als het CRP <10 mg/L is gebleven): therapie waar mogelijk versmallen, waarbij de duur van de behandeling en eventueel aanvullende diagnostiek afhangt van de verwekker en diagnose (zie tabel 1 onderaan het protocol voor algemene richtlijn behandelduur meest voorkomende verwekkers bij ongecompliceerd beloop en zie ook <https://children.nl.antibiotica.app/>). Overleg laagdrempelig met arts-microbioloog of kinderarts-infectioloog. Bij gecompliceerde situaties kan het nodig zijn de behandelduur te verlengen.

- CONS in bloedkweek

Indien er sprake is van een sepsis met een coagulase-negatieve stafylokok (CONS): zie hiervoor landelijke aanbeveling "Behandeling van coagulase-negatieve stafylokokken sepsis bij de neonat"

Bedenk dat als er een CONS wordt gekweekt er ook sprake van contaminatie kan zijn.

- *Staphylococcus aureus* in bloedkweek

Bij een positieve bloedkweek met *Staphylococcus aureus* wordt geadviseerd de bloedkweek te herhalen (ongeveer iedere 48 uur, bijv. bij plaatsen nieuw infuus) tot deze negatief is geworden. De duur van de antibiotische behandeling en het advies ten aanzien disseminatieonderzoek wordt bepaald door het moment van de eerste negatieve bloedkweek en het (vermeende) focus om onderscheid te maken tussen ongecompliceerd en gecompliceerd beloop. (Zie <https://children.nl.antibiotica.app/nl/node/388259>)

Tabel 1 Algemene richtlijn behandelduur meest voorkomende verwekkers, ongecompliceerd beloop (Zie <https://children.nl.antibiotica.app/nl/node/388259>)

| Verwekker/pathogeen | Sepsis | Meningitis |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <i>S. aureus</i> | <p>Ongecompliceerd: 14 dagen iv na de eerste negatieve bloedkweek</p> <p>Gecompliceerd: overleg met kinderinfectioloog/microbioloog over behandelduur</p> | |
| Gram-negatieve bacterie bijv. <i>E. coli</i> / <i>Enterobacter spec.</i> / <i>Serratia spec.</i> / <i>Klebsiella spec.</i> | 14 dagen (meningitis uitgesloten) | 21 dagen (indien niet uitgesloten) |
| GBS | 10 dagen (meningitis uitgesloten) | 14-21 dagen (indien niet uitgesloten) |
| CONS | <p>Zie landelijke aanbeveling</p> <p><u>“CONS “</u></p> | |

| | | |
|---------|------------------------------------------------------------------------------|--|
| Candida | Zie landelijke aanbeveling <u>“Neonatale invasieve gistinfecties”</u> | |
|---------|------------------------------------------------------------------------------|--|

Referenties

1. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatric Research* 88, 14-26(2020)
2. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 28(2):135-40 (2016)
3. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Pammi M. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr res* 91(2): 337-350 (2022)
4. Heijting IE, Antonius TAJ, Tostmann A, et al. Sustainable neonatal CLABSI surveillance: consensus towards new criteria in the Netherlands. *Antimicrob Resist Infect Control* 10(1):31 (2021)
5. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research network. *Pediatrics* 110:285-91 (2002)
6. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research network. *Semin perinatal* 27(4):293-301 (2003)
7. Zaidi, AK, Ganatra, H.A., Syed, S. et al. Effect of case management on neonatal mortality due to sepsis and pneumonia. *BMC Public Health* 11(Suppl 3) S13 (2011)
8. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal research Network. *Pediatrics* 126(3):443-456 (2010)
9. Shane AI, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 390:1770-1780 (2017)
10. Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infection Control* 35(3):177-82 (2007)
11. Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, et al. Incidence, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in neonates with late onset sepsis. *Pediatr infect Dis J* 33:e7-13 (2014)
12. Gandhi P, Kandekar SA. A review of the different haematological parameters and biomarkers used for diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Res* 71:121-125 (2019)

13. Benitz WE, Han MY, Madan A, et al. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 102(4):E41 (1998)
14. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis-a systemic review. *Infect Dis* 47:117-124 (2015)
15. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus c-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol* 39:893-903 9 (2019)
16. Cortes JS, Losada PX, Fernandez LX, et al. Interleukin-6 as a biomarker of early onset neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 38:e338-e346 (2020)
17. Berka I, Korcek P, Stranak Z. C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Procalcitonin in Diagnosis of Late-Onset Bloodstream Infection in Very Preterm Infants. *J. of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2021:10
18. Schelonka R, Chai MK, Yoder BA, et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J. Pediatr.* 129, 275-278 (1996)
19. Srinivasan HB, Vidyasagar D. Endotracheal aspirate cultures in predicting sepsis in ventilated neonates. *Indian J Pediatr* 62, 79-84 (1998)
20. Kitano T, Tahagi K, Arai I, et al. Efficacy of routine catheter tip culture in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Int* 60, 423–427 (2018)
21. O’Flaherty, Crowley B. How to use central venous catheter tip cultures. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 100 (2), 69-74 (2015)
22. Sarman G, Moise AA, Edwards MS. Meningeal inflammation in neonatal gram-negative bacteremia. *Pediatr Infect Dis J.* 14, 701 (1995)
23. Mukhopadhyay S, Briker SM, Flannery DD, et al. Time to positivity of blood cultures in neonatal late-onset bacteraemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022 Nov;107(6):583-588 (2022). doi: 10.1136/archdischild-2021-323416
24. Greenberg RG, Smith PB, Cotton CM, et al. Traumatic Lumbar Punctures in Neonates. Test Performance of the Cerebrospinal Fluid White Blood Cell Count. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 27(12) 1047-1051(2008)

25. Rajesh NT, Dutta S, Prasad R, et al. Effect of delay in analysis on neonatal cerebrospinal fluid parameters. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 95(1):F25-9. (2010)
26. NVK richtlijn: Koorts in de 2^e lijn bij kinderen van 0-16 jaar. (2013)
27. Ahmed A, Hickey S, Ehrett S, et al. Cerebrospinal fluid values in the term neonate. Pedratic Infect Dis J. 15:298 (1996)
28. Rodriquez AF, Kaplan SL, Mason EO. Cerebrospinal fluid values in the very low birth weight infant. J Pediatr. 116:971 (1990)
29. Leen WG, Willemsen MA, Wevers RA, et al. Cerebrospinal Fluid Glucose and Lactate: Age-Specific Reference Values and Implications for Clinical Practice. PLoS ONE 7(8): e42745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042745> (2012)

Biilage 1

Lijnsepsis (CLABSI) (4):

Start infectie:

> 72 uur na geboorte

En

Centrale lijn minstens 2 kalenderdagen in situ

Of

Infectie start op dag van verwijdering lijn of de daaropvolgende dag

Aard positieve bloedkweek

criterium 1 (bloedkweek positief, geen huidflora):

Er zijn voor de patiënt één of meer door het laboratorium gerapporteerde positieve bloedkweken

En het gekweekte micro-organisme is geen normale huidflora.

En deze bevindingen kunnen niet worden toegeschreven aan een infectie elders in het lichaam.

criterium 2 (bloedkweek positief met huidflora)

De patiënt heeft klinische verschijnselen van sepsis.

2A En tenminste twee separate, op verschillende momenten* van elkaar afgenomen positieve bloedkweken met normale huidflora.

* Op dezelfde danwel daaropvolgende kalenderdag / verschillende afname plekken

NB: verschijnselen moeten optreden in 'infectiewindow': 3 dagen voor en/of 3 dagen na dag van afname bloedkweek.

En deze symptomen en het in het bloed gekweekte micro-organisme zijn niet afkomstig van een infectiebron elders in het lichaam.

2B En tenminste één, positieve bloedkweek met normale huidflora.

En deze symptomen en de door het laboratorium gerapporteerde in het bloed gekweekte micro- organisme is niet afkomstig van een infectiebron elders in het lichaam, bijv. NEC

En het CRP is > 10 mg/L in de eerste 36 uur na start infectie.

Biilage 2

Gebruikte markers voor diagnose LONS (3).

| Marker | Patiënt karakteristiek | Cut-off | sensitiviteit | specificiteit | PPV | NPV |
|----------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------|--------|
| Leukocyten | LONS | <5x10 ⁹ /L of ≥20x10 ⁹ /L | 0.1-23 | 80-99 | 13-100 | 74-96 |
| Totaal aantal neutrofielen | EONS + LONS | <1x10 ⁹ /L of ≥5x10 ⁹ /L | 8-68 | 95-99 | 14-21 | 74-96 |
| I/T ratio | LONS | * | 33-54 | 62-100 | 12-100 | 66-96 |
| Trombopenie | LONS | ** | 8-48 | 89-98 | 99 | 94 |
| CRP | EONS + LONS | 2.5-100mg/L # | 22-100 | 59-100 | 31-100 | 38-96 |
| PCT | EONS + LONS | 0.5-5.75 ug/L | 57-100 | 50-100 | 19-100 | 56-100 |
| IL-6 | EONS + LONS | 3.6- 300pg/mL | 54-100 | 45-100 | - | - |

*er wordt geen cut off waarde voor I/T ratio genoemd. Traditioneel wordt een cut off van >0.2 gehanteerd

**er wordt geen cut off waarde voor trombopenie genoemd. Conform landelijke aanbeveling <150 x10⁹/L

#de spreiding die hier beschreven wordt is heel breed. Benitz toonde aan dat een CRP <10 mg/L na 18-36 uur (serieel laag CRP) een negatief voorspellende waarde heeft van 99%

(13)

Bijlage 3 Overzicht diagnostiek bij verdenking LONS per centrum (2021)

| | Groningen | Zwolle | Amsterdam | Leiden | Utrecht | Rotterdam | Nijmegen | Veldhoven | Maastricht |
|------|-----------------------|-------------------------------|------------------------|--------------|---------|----------------------------------|----------|-------------------------|---------------------|
| VBB | t=0, evt t=24u | t=0, t=36- 48 | t=0 | | | | t=0 | t=0 t=24u | t=0 |
| CRP | t=0 t=18-36u | t=0 t=24u t=48u | t=24-36u t=+24u | T=18- 36u | | t=12u vervolg o.i. | t=0 | t=0, t=24u t=48u | t=0 t=18-36u |
| BK | t=0 | t=0 | t=0 | | t=0 | t=0 1-2x | t=0 | t=0 | t=0 |
| LP* | o.i. | o.i. | t=0 | | o.i. | o.i. | t=0 | o.i. | |
| UK | t=0 | o.i. | t=0 | | o.i. | o.i. | t=0 | o.i. | t=0 |
| Used | t=0 | o.i. | | | | | t=0 | o.i. | t=0 |

| | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|--|------|--|--------------------------------------|------|------|
| Sputum | o.i. | | o.i. | | o.i. | | | o.i. | o.i. |
| X BOZ | o.i. | | | | | | o.i. | o.i. | o.i. |
| X Th | | | | | | | o.i. | o.i. | |
| Viraal | o.i. | o.i. | o.i. | | | | o.i. | o.i. | o.i. |
| Vocht/huid | | | o.i. | | | | o.i. | | |
| Bloedgas/lactaat/gluc | | | | | | | t=0 | t=0 | |
| stollingsonderzoek | | | | | | | o.i. | | |
| Overig | | | | | | | US abd/cor/cer fundoscopie | | |

t=0 is
moment
van
verdenking

LONS/besluit start AB

o.i. op indicatie

*LP indien kind stabiel genoeg is

Er zit veel verschil in de uitgebreidheid van beschrijving van aanvullende diagnostiek, enkele verschillen in bovenstaande tabel zullen hierdoor ontstaan en niet zozeer door verschil in beleid.

Utrecht heeft geen specifieke richtlijn ten aanzien van de diagnostiek bij verdenking LONS. In de richtlijn "kweekbeleid" worden wel de kweken benoemd. In richtlijn van Leiden wordt alleen het CRP besproken.

Overeenkomsten:

VBB bij start (wordt niet genoemd in Leiden, Utrecht en R'dam)

CRP in ieder geval tussen 24-36uur na start antibiotica (m.u.v. R'dam t=12u, Utrecht?)

Bloedkweek voor start antibiotica niet standaard. Bij BK uit arterieelijn ook kweek perifeer

Virale diagnostiek op indicatie

Beeldvorming op indicatie

Verschillen:

Al dan niet follow up van VBB

Frequentie en exacte momenten van CRP-afname

Urine en liquoronderzoek standaard of op indicatie

Bijlage 4 Overzicht empirische therapie LONS per centrum (2021)

| | | |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Groningen | Sepsis | Flucloxacilline + gentamicine |
| | Abdominale sepsis/NEC | Augmentin + gentamicine |
| | Sepsis, meningitis niet uitgesloten | Amoxicilline (dubbele dosering)+ cefotaxim |
| | Abdominale sepsis/NEC, meningitis niet uitgesloten | Amoxicilline (dubbele dosering) + cefotaxim+metronidazol |
| Zwolle | Sepsis | Flucloxacilline + gentamicine |
| | Sepsis, ernstig ziek/verd meningitis | Amoxicilline + ceftazidim |
| | Sepsis, bekende kolonisatie | Aangepast beleid |
| Amsterdam | Sepsis | Flucloxacilline + amikacine |
| | Sepsis, meningitis niet uitgesloten maar geen sterke verdenking | Flucloxacilline + amikacine |
| | Sepsis, ernstig ziek/verd meningitis LP niet verricht of niet conclusief | Amoxicilline (dubbele dosering)+ cefotaxim |
| Leiden (grens 48u) | Sepsis | Flucloxacilline + gentamicine |
| | Sepsis, verd meningitis | Amoxicilline + ceftazidim + 1x gentamicine |

| | | |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| | Sepsis, verd NEC | Amoxicilline + ceftazidim + metronidazol + 1x gentamicine |
| Utrecht (grens 48u) | Sepsis | Cefazoline + gentamicine |
| | Meningitis | Vancomycine + ceftazidim |
| | NEC | Augmentin + gentamicine OF Cefazoline + gentamicine+ metronidazol (mgl CONS) |
| Rotterdam | Sepsis | Flucloxacilline + gentamicine |
| | Sepsis, bekende kolonisatie | Beleid aanpassen indien niet opknappen (maar wel vooraf raadplegen?) |
| | Meningitis | Cefotaxim + amoxicilline |
| | NEC | Augmentin + gentamicine |
| Nijmegen | Sepsis | Flucloxacilline + gentamicine |
| | Meningitis | Amoxicilline + cefotaxim |
| | Sepsis met buikfocus | Augmentin + gentamicine (verd) perforatie + metronidazol |
| Veldhoven | Sepsis | Flucloxacilline + gentamicine |

| | | |
|------------|-----------------------------|------------------------------------|
| | Sepsis met buikprobleem | Augmentin + gentamicine |
| | Meningitis | Amoxicilline + cefotaxim |
| | Sepsis, bekende kolonisatie | Overweeg AB hierop aan te passen |
| Maastricht | Sepsis | Flucloxacilline + gentamicine |
| | Sepsis, bekende kolonisatie | op geleide van resistentiepatronen |
| | Meningitis | Amoxicilline + cefotaxim |
| | NEC verdenking | Augmentin + gentamicine |

Bijlage 5 Invloed van het sample volume en de dichtheid van bacteriën of gisten en schimmels in het bloed, op de kans op een positieve bloedkweek (18).

| Colony count (CFU/ml)* | Sample 0.5 ml | Sample 1ml | Sample 2ml | Sample 4ml |
|------------------------|---------------|------------|------------|------------|
| 1 | 0.39 | 0.63 | 0.87 | 0.98 |
| 2 | 0.63 | 0.87 | 0.98 | 0.99 |
| 3 | 0.78 | 0.95 | 0.99 | 0.99 |
| 4 | 0.87 | 0.98 | 0.99 | 0.99 |
| 5 | 0.92 | 0.99 | 0.99 | 0.99 |
| 10 | 0.97 | 0.99 | 0.99 | 0.99 |
| 100 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |

*CFU=colony forming units

Bijlage 6 Critical Appraisal of a Topic

The diagnostic utility of a Traumatic Lumbar Puncture to diagnose Meningitis

Wieneke van der Spek

Supervised by E.G. Zwijsen

Chapter 1: General Introduction

This case concerns a 2-week old girl, presenting a fever, who was brought to the Emergency Room. She was born at term and she presented no symptoms of coughing, common cold, diarrhea or vomiting. She had been drinking less, had a fever, tachycardia and rapid breathing. Physical examination showed a restless, irritable patient that is difficult to comfort. She looked pale, had cold hands and feet and the capillary refill was 2.5 seconds. An infection was suspected and diagnostics were performed. The blood count showed leukocytosis, an elevated CRP of 105mg/L and a normal kidney function. Because of the suspicion of meningitis, a lumbar puncture was performed. The lumbar puncture was traumatic, which means there was blood admixture. The cell count of the cerebrospinal fluid (CSF) showed a high number of leucocytes and erythrocytes. After the lumbar puncture, the CSF was cultured. The clinician questions whether it is possible to establish or rule out bacterial meningitis and what the correlation is with the CSF culture.

Meningitis is an acute inflammation of the membranes covering the brain and spinal cord.¹ In the United States there are approximately 300-400 cases of meningitis in newborns per 100.000 live births.² The mortality rate of meningitis is 40% in neonates younger than 1 month, and 10% after the neonatal period. In addition, the morbidity rate is between 20-60%. The lumbar puncture is essential in diagnosing meningitis.³

The cause for meningitis can be bacterial, viral, parasitic, fungal and non-infectious.⁴ In newborns, the most common cause is bacterial meningitis. The causative agents are the E.

Coli and the group B streptococcus. The *Listeria monocytogenes* is less common.⁵

Meningitis arises when bacteria travel from the infecting body part through the bloodstream to the brain and spinal cord.⁶ Risk factors are being unvaccinated, age, living in a community setting and a compromised immune system.⁷ Infants can receive multiple sorts of vaccinations that offer protection against meningitis. The first vaccine (meningitis B vaccine) is recommended at 8 weeks, the other vaccines come later as stated in the NHS vaccination schedule. In the Netherlands, the meningitis B vaccine is given at 14 months.⁸ Therefore, neonates are at higher risk of getting meningitis in comparison to other age groups, because they are not (fully) vaccinated yet.³ In addition, neonates are at higher risk when they are pre-term or have a low birth weight.^{9,10}

The symptoms of meningitis vary, but the most common are high fever, irritability, poor feeding, trouble breathing, diarrhea, feeling too warm or too cold, constant crying, vomiting and stiffness in body and neck.^{2,3,5,7}

The treatment for bacterial meningitis consists of intravenous antibiotics and sometimes corticosteroids. Furthermore, treatment should be given immediately. The type of antibiotics that should be given depends on the type of bacteria causing the meningitis.⁷

The gold standard to diagnose meningitis is a cerebrospinal fluid (CSF) culture. With a lumbar puncture, the CSF can be obtained. Aerobic culturing techniques are obligatory for bacterial meningitis. The CSF culture can also identify which bacteria causes the meningitis. Besides inspecting the CSF culture, there are multiple characteristic CSF findings for bacterial meningitis. In people with bacterial meningitis, the CSF shows a low glucose (<0.34 g/L), increased protein levels and increased white blood cell count levels (>2.000 cells/m³).¹¹

In approximately 15% of the executed lumbar punctures there is a matter of a traumatic lumbar puncture. There is a case of a traumatic lumbar puncture

when the spinal tap gives CSF with blood admixture.¹² The blood admixture causes contamination of the CSF with erythrocytes and extra leucocytes and protein.¹³

The clinical question that arises considering this clinical scenario is: What is the effect on the interpretation of a lumbar puncture with blood admixture in children with a suspicion of bacterial meningitis?

The aim of this CAT report is to examine how reliable a traumatic lumbar puncture is for diagnosing bacterial meningitis. For a reference test CSF culturing can be used.

Chapter 2: Critical Appraisal of a Topic

Literature search

A primary literature search was performed in Google Scholar and PubMed.

After the orientation phase a more detailed search was performed in PubMed.

The literature search strategy is outlined in appendix 1. The components used to find articles were "Meningitis", "Spinal Puncture" and "Erythrocytes". The component "Child" was left out, because it limited the number of articles found. Additionally, meningitis is most common in children. Instead of using the component "Traumatic Lumbar Puncture", both components of "Lumbar Puncture" and "Erythrocytes" was used. This gave a higher number of articles, and with the component of "Lumbar Puncture", all articles that use "Traumatic Lumbar Puncture" were additionally found. The final search strategy yielded 55 results.

The inclusion criteria included children with a suspicion of meningitis, cases where a traumatic lumbar puncture was performed and the

outcome/diagnosis of these traumatic lumbar punctures. Reasons for exclusion were studies where the main question did not focus on traumatic lumbar punctures, meta-analyses, reviews, outdated articles and studies that were not fully available or not available in English. The three chosen articles will be reviewed according to the JAMA-criteria; these guidelines are outlined in appendix 2. Moreover, a summary of the results of each article will be given and the applicability to the patient case will be discussed.

The following three articles were evaluated in this CAT:

1. R.G. Greenberg, P.B. Smith, C.M. Cotton, M.A. Moody, R.H. Clark, D.K. Benjamin; Traumatic Lumbar Punctures in Neonates, Test Performance of the Cerebrospinal Fluid White Blood Cell Count; The Pediatric Infectious Disease Journal; Volume 27, Issue 12; December 2008; p1047-1051
2. T.W. Lyons, T.C. Cruz, S.B. Freedman, J.L. Arms, P.L. Aronson, A.H. Fleming, D.M. Kulik, P. Mahajan, R.D. Mistry, C.M. Pruitt, A.M. Thompson, L. Nigrovic; Correction of Cerebrospinal Fluid Protein in Infants with Traumatic Lumbar Punctures; The Pediatric Infectious Disease Journal; volume 36, issue 10; October 2017; p 1006-1008
3. S. Rogers, J. Gravel, G. Anderson, J. Papenburg, C. Quach and B. Burstein; Clinical utility of correction factors for febrile young infants with traumatic lumbar punctures; Paediatrics and Child Health; volume 26, issue 6; October 2021; p 258-264

Critical Evaluation

R. G. Greenberg et al. Lumbar Punctures in Neonates, Test Performance of the Cerebrospinal Fluid White Blood Cell Count.¹⁴

The aim of this cohort study was to evaluate the diagnostic utility of adjusting the leucocyte count in CSF based on the CSF and the number of erythrocytes containing the CSF after a traumatic lumbar puncture (LP) is performed. A cohort study was performed. A traumatic LP was defined in this study as >500 erythrocytes CSF/mm³. The reference test used in this study to diagnose meningitis was a positive CSF culture or gram stain for fungi or bacteria. In total, 6502 infants (<30 days old) with erythrocytes in the CSF were identified. The data were obtained from an administrative database of the Pediatrix Medical Group from 1997 through 2004. Ultimately, 6374 infants were included in this study. 128 infants were excluded. Reason for exclusion were infants with contaminated CSF specimens including coagulase-negative *Staphylococcus*, Gram positive rods and viridans streptococci (65), infants with CSF reservoirs and ventriculoperitoneal shunts (46), infants positive for mixed species not otherwise identified (6) and infants positive for viral meningitis (11). Diagnosing with a CSF culture and diagnosing with adjusting the number of leucocytes with the number of erythrocytes was done separately. Unadjusted and adjusted leucocyte counts in the CSF for predicting meningitis were evaluated. The leucocyte count was adjusted by various formulas:

- Adjusted leucocyte count = leucocyte CSF count – (erythrocyte CSF count / 500)
- Adjusted leucocyte count = leucocyte CSF count – (erythrocyte CSF count / 1000)
- Adjusted leucocyte count = leucocyte_(predicted) – leucocyte_(observed)
- Adjusted leucocyte count = leucocyte_(predicted) / leucocyte_(observed)

- $\text{Leucocyte}_{(\text{predicted})} = \text{erythrocyte CSF count} * \frac{(\text{peripheral leucocyte count})}{(\text{peripheral erythrocyte count})}$

Various cut-offs for the count of leucocytes (>10, >20 and >100) were used to diagnose meningitis.

The strengths of the study are the large sample size, the focus on the neonatal population and the comparison of several methods of adjusting the leucocyte count in the CSF. The limitation in this study is that the source of data is from an administrative dataset and the exposure of antibiotics to a neonate could not be accurately determined. This could have led to a less reliable diagnostic test.

- The overall validity of this study is high.

T.W. Lyons et al. Correction of Cerebrospinal Fluid Protein in Infants with Traumatic Lumbar Punctures.¹⁵

The aim of this study was to evaluate the ability to correct the amount of CSF protein after a traumatic lumbar puncture (LP) to discriminate between neonates (<60 days old) with and without bacterial meningitis. A secondary analysis of a retrospective cohort study was performed. The definition of a traumatic LP in this study was >10.000 erythrocytes CSF/mm³. The reference test to diagnose meningitis in this study was a CSF culture. Both tests were executed separately. In total, 2695 neonates with a traumatic LP were found, 13 neonates were excluded due to >1.000.000 erythrocytes CSF/mm³, which left the study with 2646 neonates. The data was obtained from a dataset that included neonates presented to the Emergency Department of the 23 participating centers in the Pediatric Emergency Medicine Clinical Research

Committee Herpes Simplex Virus study. Neonates participating in this study were presented to the Emergency Department between 2005 and 2013. From every neonate a CSF culture was obtained within 24 hours of presentation to the Emergency Department. The correction factor for CSF protein was as followed:

$$\text{CSF protein}_{(\text{corrected})} = \text{CSF protein} - (\text{erythrocyte CSF} * \text{correction factor})$$

A correction factor of 1.1mg/dL was found.

The strength of this study is the focus on the neonatal population and the large sample size. The study has several limitations. Despite the large sample size, bacterial meningitis is rare. Therefore, a larger sample size may be needed to detect a difference in sensitivity of CSF protein. Secondly, there was no data on clinical appearance, which limits the generalizability of the results. Thirdly, not all neonates underwent testing for enteroviral CSF infections and HSV. Therefore, no correction in the CSF protein for enteroviral or HSV meningitis could have been made. Finally, in this study it is unclear if neonates were exposed to antibiotics leading to a less reliable diagnostic test. The overall validity of this study is medium.

S. Rogers et al. Clinical utility of correction factors for febrile young infants with traumatic lumbar punctures.¹⁶

The aim of this study was to look at correction factors for CSF leucocytes and CSF protein after a traumatic lumbar puncture (LP) and to assess their diagnostic utility to diagnose bacterial meningitis. A multicenter retrospective cohort study was performed in 2 pediatric hospitals in Montreal, Canada between 2006 and 2018. A traumatic LP was defined as >10.000 CSF erythrocytes/mm³. Abnormal CSF leucocyte and CSF protein levels were

defined as followed: >20 CSF leucocytes and >1.15 g/L of CSF protein in in infants <28 days old and >10 CSF leucocytes and >0.89 g/L of CSF protein in infants >28 old. The reference test to diagnose meningitis was a positive CSF culture. The diagnosis through CSF culture and the levels of CSF leucocytes and elevated protein were executed separately. 437 infants with a traumatic LP (<60 days old) were included in this study. Exclusion criteria were infants with any previous attempts of a LP and infants with a ventriculoperitoneal shunt or other intracranial implanted device. On every included infant, beside the traumatic LP, a CSF culture was performed. Multiple formulas were used to correct the CSF leucocyte count and the elevated CSF protein levels. The most successful formula for CSF leucocyte count was:

$$\text{CSF leucocyte}_{(\text{corrected})} = \text{CSF leucocyte} - (\text{CSF erythrocyte} / 877)$$

The correction for the elevated CSF protein levels was to subtract 0.011g/L CSF protein per 1.000 SCF erythrocytes.

The strength of this study is the focus on the neonatal population and that both values of CSF protein count and leucocyte count are investigated. There are multiple limitations to this study. Not all neonates could be included in this study, because of insufficient CSF for culturing and cell counts.

Secondly, there was no upper limit of the CSF erythrocyte count, so it cannot be determined if some samples only consisted of peripheral blood. However, this is not likely due to the fact that peripheral blood alone would be expected to clot. Thirdly, due to the retrospective design, it is unknown if all neonates had a fever. Finally, the small sample size makes the results less reliable.

The overall validity of this study is low.

Evidence

Based on the validity of the studies, the results of the first article should be given more weight than the second and third article. This is based on the large sample (n=6374) size used in the study of Lyons et al. and the comparison of several methods to calculate the adjusted leucocyte count in the CSF. Although the study of Rogers et al. used multiple formulas to calculate this as well and in addition included the protein count in CSF, their sample size was relatively small (n=437). The study of Lyons et al. had a large sample size (n=2646), but took only the protein count in the CSF in account, which is less reliable. In all three studies a different cut-off point is used for when a LP is traumatic. In Greenberg et al., the cut-off point of >500 erythrocytes/mm³ was used, in Lyons et al. and Rogers et al. this was >10.000 erythrocytes/mm³.

In the study of Greenberg et al. there were 2519 neonates with a traumatic LP, of which 50 neonates had meningitis. This study looked at the leucocyte count in the CSF to diagnose meningitis. The sensitivity, specificity and likelihood ratios depended on which formula is used and what the cut-off is. Using the cut-off point of >20 leucocytes in the CSF to diagnose meningitis and the formula “Adjusted leucocyte count = $\frac{\text{leucocyte}_{(\text{predicted})}}{\text{leucocyte}_{(\text{observed})}}$ ” when “ $\text{Leucocyte}_{(\text{predicted})} = \text{erythrocyte CSF count} * (\text{peripheral leucocyte count}) / (\text{peripheral erythrocyte count})$ ” the following results were found: a sensitivity of 73%, a specificity of 82%, a LR+ of 4.0 and a LR- of 0.33. The other results using different formulas and cut-offs are found in appendix 3.

In the study of Lyons et al. there were 2646 neonates with a traumatic LP, of

which 31 neonates had meningitis. This study looked at the protein levels in the CSF to diagnose meningitis. The formula that was used is “CSF protein_(corrected) = CSF protein – (erythrocyte CSF * correction factor)” with a correction factor of 1.1mg/dL. For the CSF protein_(uncorrected), the sensitivity, specificity, LR+ and LR- are 74,2%, 26,4%, 1.0 and 1.0 respectively. For the CSF protein_(corrected) the sensitivity, specificity, LR+ and LR- are 61,3%, 56,4%, 1.4 and 0.7 respectively.

In the study of Rogers et al. there were 437 neonates with a traumatic LP, of which 4 neonates had meningitis. This study looked at the protein levels as well as the leucocyte count to diagnose meningitis. Multiple formulas were used to correct the CSF leucocyte count and the elevated CSF protein levels. The most successful formula to calculate the adjusted leucocyte count was “CSF leucocyte_(corrected) = CSF leucocyte – (CSF erythrocyte / 877)”. A sensitivity of 100%, a specificity of 63% and a LR+ of 2.7 was found. The LR- could not be calculated. To assess the adjusted protein levels the formula “protein_(corrected) = CSF protein – (erythrocyte CSF * 0.001)” was used. This established the following results: the sensitivity, specificity and LR+ are 100%, 67% and 3.0 respectively. The LR- could not be calculated. The other correction formulas and their numbers are found in appendix 4.

| Study | Population | Diagnostic test | Reference test | Outcome | Results |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Greenberg et al. (2008) | <p>6374 neonates with a suspicion of meningitis</p> <ul style="list-style-type: none"> - <30 days old | <p>Traumatic lumbar puncture (n=2519) or lumbar puncture (n=3855). The study only takes the traumatic LP into account</p> <ul style="list-style-type: none"> - >500 erythrocytes CSF/mm³ - Leucocyte count in CSF | <p>CSF culture or gram stain for bacteria or fungi</p> | <p>Meningitis</p> | <p>Using de formula: adjusted leucocyte count = $\frac{\text{leucocyte}_{(\text{predicted})}}{\text{leucocyte}_{(\text{observed})}}$ and cut-off point of <20 leucocytes in CSF</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivity: 73% - Specificity: 82% - LR+ 4.0 - LR– 0.33 |
| Lyons et al. (2017) | <p>2646 neonates with a suspicion of meningitis</p> <ul style="list-style-type: none"> - <60 days old | <p>Traumatic lumbar puncture</p> <ul style="list-style-type: none"> - >10.000 erythrocytes CSF/mm³ - <1.000.000 erythrocytes CSF/mm³ - Protein count in CSF | <p>CSF culture</p> | <p>Meningitis</p> | <p>Using the formula: $\text{CSF protein}(\text{corrected}) = \text{CSF protein} - (\text{erythrocyte CSF} * \text{correction factor})$</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivity: 61% - Specificity: 56% - LR+ 1.4 - LR– 0.7 |

| | | | | | |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Rogers et al. (2021)</p> | <p>437 neonates with a suspicion of meningitis</p> <ul style="list-style-type: none"> - <60 days old | <p>Traumatic lumbar puncture</p> <ul style="list-style-type: none"> - >10.000 CSF erythrocytes/mm³ - Leucocyte count in CSF - Protein count in CSF | <p>CSF culture</p> | <p>Meningitis</p> | <p>Leucocyte count: Using the formula: $CSF\ leucocyte_{(corrected)} = CSF\ leucocyte - (CSF\ erythrocyte / 877)$</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivity: 100% - Specificity: 63% - LR+ 2.7 - LR- (cannot be calculated) <p>Protein count: Using the formula: $protein_{(corrected)} = CSF\ protein - (erythrocyte\ CSF * 0.001)$</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivity: 100% - Specificity: 67% - LR+ 3.0 - LR- (cannot be calculated) |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Commentary

The patient mentioned in chapter 1 is a 2-week old girl, with a suspicion of bacterial meningitis. A traumatic lumbar puncture was performed and the leucocyte count, protein count and erythrocyte count in the CSF were elevated. All three studies examined the reliability of a traumatic lumbar puncture to diagnose meningitis. The age and measurement variables of the patient fall within the analyzed population of all three studies, since Greenberg et al. used a population of neonates <30 days old, and Lyons et al. and Rogers et al. both used a population of neonates <60 days old. A distinction between male or female was not made. Additionally, the studies used different measurements to look at the reliability of diagnosing meningitis. Greenberg et al. examined the leucocyte count in CSF, Lyons et al. examined the protein count in CSF and Rogers et al. examined both. Both values are known in the patient case; therefore, all three articles are applicable to the patient.

In Greenberg et al., the pre-probability (prevalence) for meningitis for the patient is 1,8%. With a positive traumatic LP, the post-probability is 7,6%. With a negative traumatic LP, the post-probability is 0,7%. In Lyons et al., the pre-probability is 1,2%. The post-probability with a positive traumatic LP is 1,6%. The post-probability with a negative traumatic LP is 0,8%. In Rogers et al., for the CSF leucocyte count, the pre-probability is 0,9%. With a positive traumatic LP, the post-probability is 2,4%. With a negative traumatic LP, the post-probability is 0%. For the CSF protein levels, the pre-probability is 3,1%. With a positive traumatic LP, the post-probability is 9,3%. With a negative traumatic LP, the post-probability is 0%.

Lyons et al. and Rogers et al. both concluded that adjusting the protein count in CSF has no diagnostic value. Rogers et al. concluded that using the adjusted leucocyte count in CSF has a diagnostic value to diagnose meningitis. It is stated that no infants with meningitis will be missed and half of the infants will be safely reclassified. Greenberg et al. concluded that using adjusted leucocyte count in CSF has no diagnostic value in diagnosing meningitis. By adjusting the leucocyte count, the specificity increases, but this is at the expense of the sensitivity. In comparison to no adjustment, the sensitivity decreases from 82% to 73% using the formula for adjusted leucocyte count (keeping the cut-off the same). The result is that children with meningitis will be misdiagnosed, which should be prevented. In the studies of Greenberg et al. and Lyons et al. the test result for meningitis will not influence if treatment is given because of the low diagnostic value, but in the study of Rogers et al., the test result for meningitis does influence if medical treatment is given.

The advantage of analyzing the LP in comparison to the culture, is that CSF culturing takes far more time. However, in the studies of Greenberg et al. and Lyons et al. a traumatic LP has no diagnostic value, therefore the advantage does not weight up to the disadvantage that the result is less reliable. In Rogers et al. the traumatic LP has a reliable diagnostic ability, so there is the advantage of early diagnosis.

Even though Greenberg et al. and Rogers et al. have different conclusions to if the leucocyte count in SCF after a traumatic lumbar puncture has diagnostic value, the result of Greenberg et al. should be given more weight. The reason for this is that Greenberg et al. has a much higher study population and the study is more comprehensive, which makes this study more applicable to the patient case.

Bottom line

Based on these articles, a traumatic lumbar puncture is not reliable enough to diagnose bacterial meningitis using the leucocyte and protein count in CSF.

The effect on the accuracy of a lumbar puncture with blood admixture in children with a suspicion of bacterial meningitis is that it is far less accurate compared to using a standard lumbar puncture.

Chapter 3: Discussion

If a neonate has a suspicion of meningitis, a lumbar puncture is carried out. In approximately 15% of the LP's, a traumatic LP is performed. The advantage of analyzing the CSF in the LP, instead of analyzing after it has been cultured, is that analyzing can be done directly, whereas culturing takes approximately 2 days. The main conclusion of this CAT is that, after analyzing a traumatic LP, bacterial meningitis cannot be diagnosed through using the values of the leucocyte count, protein count and erythrocyte count.

It is possible this conclusion is due to a shortage of research into this topic. Only a few articles on this topic are published and no systemic reviews or meta-analyses were found. A reason for this can be the low prevalence of meningitis.

At this moment, analyzing a traumatic LP cannot be used to diagnose bacterial meningitis in neonates. If there is a neonate with a suspicion of meningitis and a traumatic LP has taken place, there are two options. First, a new LP can be performed, in the hope this one is non-traumatic. Secondly, if this is not possible or the second LP is also traumatic, the result of the CSF

culture should be awaited, and in the meantime antibiotics should be given.

A proposition could be made to design and execute a multicenter retrospective cohort study to determine the reliability of a traumatic LP when there is a chance of bacterial meningitis. This study would need a large sample size, consisting of approximately 2500 neonates with a traumatic LP with a suspicion of bacterial meningitis. Because of the low prevalence of meningitis, data from multiple hospitals would be needed. Furthermore, a cut-off point to definite a traumatic lumbar puncture would be needed. In addition of examining the values of protein and leucocyte, glucose levels could also be included in the study. Instead of examining the values independently, all three could be taken into account for diagnosis.

References:

1. The Editors of Encyclopaedia; Britannica; "meningitis"; Encyclopedia Britannica; 4 Jun. 2021; Accessed 23 Feb. 2022
<https://www.britannica.com/science/meningitis>
2. J. Rothman; Everydayhealth; Neonatal Meningitis: Causes, Treatment, and Prevention; 19 Sep. 2011; Accessed 23 Feb. 2022
<https://www.everydayhealth.com/meningitis/neonatal-meningitis.aspx>
3. L.M. Bundy and A. Noor; Neonatal Meningitis; Statpearls; Treasure Island; 22 Aug. 2021; Accessed on 23 Feb. 2022
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532264/>
4. M. Theobald; Everdayhealth; Understanding the 5 Types of Meningitis; 18 Jul. 2014; Accessed on 23 Feb. 2022 [https:// www.everydayhealth.com/hs/understanding-](https://www.everydayhealth.com/hs/understanding-)

[meningitis/ types-of-](#)

[meningitis/#:~:text=There%20are%20actually%20five%20types,the%20cause%20of%20the%20disease](#)

5. E.P. Ben-Joseph; kidshealth; Meningitis; May 2021;
Accessed on 23 Feb. 2022
<https://kidshealth.org/en/parents/meningitis.html>
6. Healthline Editorial Team; healthline; Meningitis in Babies; 24 Sep. 2018;
Accessed on 23 Feb. 2023
<https://www.healthline.com/health/meningitis-baby>
7. Mayo Clinic Staff; Mayo Clinic; Meningitis; 1 Oct. 2020; Accessed
on 23 Feb. 2022 <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/meningitis/symptoms-causes/syc-20350508>
8. NHS team; NHS; Vaccination Meningitis; 8 March 2019;
Accessed on 23 Feb. 2022
<https://www.nhs.uk/conditions/meningitis/vaccination/>
9. M.S. Ipek; Neonatal Medicine; Neonatal Bacterial Meningitis; 16 Jul.
2018; Accessed on 23 Feb. 2022
<https://www.intechopen.com/chapters/68042>
10. N. Khalessi and L. Afsharkhas; Neonatal Meningitis: Risk Factors, Causes, and
Neurologic Complications; Iranian Journal of Child Neurology; Vol. 8, issue 4; p 46-50;
2014; Accessed on 23 Feb. 2022. [https://
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307368/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307368/)
11. M.C. Brouwer, A.R. Tunkel and D. van de Beek; Epidemiology,
diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis;
Clinical Microbiology Reviews; Vol. 23, issue 3; p 467-492; 2010;
Accessed on 23 Feb. 2022
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901656/>

- 12.** K.H. Shah, K.M. Richard, S. Nicholas and J.A. Edlow; Incidence of traumatic lumbar puncture; Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine; Vol. 10, issue 2; p 151-154; Feb. 2003; Accessed on 23 Feb. 2022
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12574013/>
- 13.** S.S. Mazor, J.E. McNulty, G.E. Roosevelt; Interpretation of traumatic lumbar punctures: who can go home?; Pediatrics; Vol. 111, issue 3; March 2003; p 525-528 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12612231/>
- 14.** R.G. Greenberg, P.B. Smith, C.M. Cotton, M.A. Moody, R.H. Clark, D.K. Benjamin; Traumatic Lumbar Punctures in Neonates, Test Performance of the Cerebrospinal Fluid White Blood Cell Count; The Pediatric Infectious Disease Journal; Volume 27, Issue 12; December 2008; p 1047-1051
https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2008/12000/Traumatic_Lumbar_Punctures_in_Neonates_Test.1.aspx
- 15.** T.W. Lyons, T.C. Cruz, S.B. Freedman, J.L. Arms, P.L. Aronson, A.H. Fleming, D.M. Kulik, P. Mahajan, R.D. Mistry, C.M. Pruitt, A.M. Thompson, L. Nigrovic; Correction of Cerebrospinal Fluid Protein in Infants with Traumatic Lumbar Punctures; The Pediatric Infectious Disease Journal; volume 36, issue 10; October 2017; p 1006-1008
https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2017/10000/Correction_of_Cerebrospinal_Fluid_Protein_in.23.aspx
- 16.** S. Rogers, J. Gravel, G. Anderson, J. Papenburg, C. Quach and B. Burstein; Clinical utility of correction factors for febrile young infants with traumatic lumbar punctures; Paediatrics and Child Health; volume 26, issue 6; October 2021; p 258-264
<https://academic.oup.com/pch/article/26/6/e258/6054793?login=true>

| | | |
|----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
| PICO | Driedelige vraag | |
| Patient/Population/ Problem | Domein | Children with a suspicion of meningitis |
| Diagnostic test | Determinant | Lumbar puncture with blood admixture |
| Reference test | | Positive liquor culture |
| Outcome | Outcome | Meningitis |

Appendix 1: Search strategy

1. Zoekvraag:

Onderzoeksvraag/klinische vraag:

What is the effect on the interpretation of a lumbar puncture with blood admixture in children with a suspicion of meningitis?

2. Orientatiefase

Artikelen

R.G. Greenberg, P.B. Smith, C.M. Cotton, M.A. Moody, R.H. Clark, D.K.

Benjamin; Traumatic Lumbar Punctures in Neonates, Test Performance of the Cerebrospinal Fluid White Blood Cell Count; The Pediatric Infectious Disease Journal; Volume 27, Issue 12; December 2008; p 1047-1051

https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2008/12000/Traumatic_Lumbar_Puncture_s_in_NeonatesTest.1.aspx

S.S. Mazor, J.E. McNulty, G.E. Roosevelt; Interpretation of traumatic lumbar punctures: who can go home?; Pediatrics; volume 111, issue 3; March 2003; p 525-528 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12612231/>

W. Bonadio; Pediatric Lumbar Puncture and Cerebrospinal Fluid Analysis; The Journal of Emergency Medicine; volume 46, issue 1; January 2014; p 141-150 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0736467913010470>

L. Srinivasan, M.C. Harris, S.S. Shah; Lumbar Puncture in the Neonate: Challenges in Decision Making and Interpretation; Seminars in Perinatology; volume 36, issue 6; December 2012; p 445-453
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000512000754>

3. Sneeuwbalmethode nav oriënteren:

L. Srinivasan, S.S. Shah, S. Abbasi, M.A. Padula, M.C. Harris; Traumatic Lumbar Punctures in Infants Hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit; The Pediatric Infectious Disease Journal; volume 32, issue 10; October 2013; p 1150-1152
https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2013/10000/Traumatic_Lumbar_Punctures_in_Infants_Hospitalized.30.aspx

Cited by:

G.M. Scott, L. Srinivasan, M.C. Harris; Neonatal Meningitis: Overcoming Challenges in Diagnosis, Prognosis, and Treatment with Omics; Frontiers in Pediatrics; volume 5; June 2017; p 139

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2017.00139/full>

Referenced by:

L. Srinivasan, M.C. Harris, S.S. Shah; Lumbar Puncture in the Neonate: Challenges in Decision Making and Interpretation; Seminars in Perinatology; volume 36, issue 6; December 2012; p 445-453

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000512000754>

T.W. Lyons, T.C. Cruz, S.B. Freedman, J.L. Arms, P.L. Aronson, A.H. Fleming, D.M. Kulik, P. Mahajan,

R.D. Mistry, C.M. Pruitt, A.M. Thompson, L. Nigrovic; Correction of Cerebrospinal Fluid Protein in Infants with Traumatic Lumbar Punctures; The Pediatric Infectious Disease Journal; volume 36, issue 10; October 2017; p 1006-1008

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5607637/>

referenced by:

L. Srinivasan, S.S. Shah, S. Abbasi, M.A. Padula, M.C. Harris; Traumatic Lumbar Punctures in Infants Hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit; The Pediatric Infectious Disease Journal; volume 32, issue 10; October 2013; p 1150-1152

https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2013/10000/Traumatic_Lumbar_Punctures_in_Infants_Hospitalized.30.aspx

T.W. Lyons, T.C. Cruz, S.B. Freedman, M.I. Neuman, F. Balamuth, R.D. Mistry, P. Mahajan, P.L. Aronson, J.E. Thomson, C.M. Pruitt, S.S. Shah, L. Nigrovic; Interpretation of Cerebrospinal Fluid White Blood Cell Counts in Young Infants With a Traumatic Lumbar Puncture; Annals of Emergency Medicine; volume 69, issue 5; May 2017; p 622-631

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196064416312239>

Referenced by:

L.E. Nigrovic, S.S. Shah, M.I. Neuman; Correction of Cerebrospinal Fluid Protein for the Presence of Red Blood Cells in Children with Traumatic Lumbar Puncture; The Journal of Pediatrics; volume 259, issue 1; July 2011; p 158-159

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347611002435>

Cited by:

W. Bonadio; Pediatric Lumbar Puncture and Cerebrospinal Fluid Analysis; The Journal of Emergency Medicine; volume 46, issue 1; January 2014; p 141-150 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0736467913010470>

A. Raba, J. Donnelly; GP199 Cell ratios in traumatic cerebrospinal fluid. Do they have a predictive value for meningitis?; Archives in Disease of Childhood; volume 104, issue 3; 2019; p 111

https://adc.bmj.com/content/104/Suppl_3/A111.1.abstract

Referenced by:

J.P. Osborne, B. Pizer; Effect on the white cell count of contaminating cerebrospinal fluid with blood; Archives of Disease in Childhood; volume 56, issue 5; 1981; p 400-401 <https://adc.bmj.com/content/56/5/400.abstract>

Cited by:

W. Bonadio; Pediatric Lumbar Puncture and Cerebrospinal Fluid Analysis; The Journal of Emergency Medicine; volume 46, issue 1; January 2014; p 141-150 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0736467913010470>

4. Zoeken in PubMed:

Zoekstrategie component/concept 1:

("Meningitis" [MeSH] OR "Meningitis" [tw] OR "Cerebrospinal Fever" [tw] OR "Meningitidis" [tw] OR "Arachnoiditis" [tw] OR "Meningeal Inflammation" [tw])

Zoekstrategie component/concept 2:

("Spinal Puncture" [MeSH] OR "Spinal Puncture" [tw] OR "Spinal Punctures" [tw] OR "Spinal Tap" [tw] OR "Spinal taps" [tw] OR "Lumbar Puncture" [tw] OR "Lumbar Punctures" [tw] OR "Lumbar Tap" [tw] OR "Lumbar Taps" [tw])

Zoekstrategie component/concept 3:

("Erythrocytes" [MeSH] OR "Erythrocytes" [tw] OR "Erythrocyte" [tw] OR "Red Blood Cell" [tw] OR "Red Blood Cell" [tw] OR "Blood Cells" [tw] OR "Blood Cell" [tw])

Zoekstrategie component/concept 4:

("Child" [MeSH] OR "Child" [tw] OR "Children" [tw] OR "infant" [tw] OR "infants" [tw] OR "kid" [tw] OR "kids" [tw] OR "neonates" [tw] OR "neonate" [tw] OR "Pediatrics" [tw] OR "Pediatric" [tw] OR "Paediatric" [tw] OR "Paediatric" [tw])

Zoekstrategie na combinatie van concepten:

("Meningitis" [MeSH] OR "Meningitis" [tw] OR "Cerebrospinal Fever" [tw] OR "Meningitidis" [tw] OR "Arachnoiditis" [tw] OR "Meningeal Inflammation" [tw]) AND("Spinal Puncture" [MeSH] OR "Spinal Puncture" [tw] OR "Spinal Punctures" [tw] OR "Spinal Tap" [tw] OR "Spinal taps" [tw] OR "Lumbar Puncture" [tw] OR "Lumbar Punctures" [tw] OR "Lumbar Tap" [tw] OR

"Lumbar Taps" [tw]) AND ("Erythrocytes" [MeSH] OR "Erythrocytes" [tw] OR "Erythrocyte" [tw] OR "Red Blood Cell" [tw] OR "Red Blood Cell" [tw] OR "Blood Cells" [tw] OR "Blood Cell" [tw] OR "Pediatrics" [tw] OR "Pediatric" [tw] OR "Paediatric" [tw] OR "Paediatric" [tw])

Aantal gevonden referenties: 186

Datum: 31-01-2022

Hoe relevant zijn de gevonden referenties:

Niet heel relevant

Indien van toepassing:

Zoekstrategie aangepast omdat: te veel resultaten en veel resultaten niet relevant

Methode:

- Component/concept weggelaten

Bij de component "erythrocytes" heb ik meerdere termen verwijderd

Nieuwe zoekstrategie:

("Meningitis" [MeSH] OR "Meningitis" [tw] OR "Cerebrospinal Fever" [tw] OR "Meningitidis" [tw] OR "Arachnoiditis" [tw] OR "Meningeal Inflammation" [tw]) AND("Spinal Puncture" [MeSH] OR "Spinal Puncture" [tw] OR "Spinal Punctures" [tw] OR "Spinal Tap" [tw] OR "Spinal taps" [tw] OR "Lumbar Puncture" [tw] OR "Lumbar Punctures" [tw] OR "Lumbar Tap" [tw] OR "Lumbar Taps" [tw]) AND ("Erythrocytes" [MeSH] OR "Erythrocytes" [tw] OR "Erythrocyte" [tw] OR "Red Blood Cell" [tw] OR "Red Blood Cells" [tw] OR "RBC" [tw])

Aantal referenties: 55

Datum: 31-01-2022

Vershil met oorspronkelijke strategie qua relevantie:

Ik heb nu minder resultaten, en de resultaten zijn relevanter.

Indien van toepassing:

Zoekstrategie verder aangepast omdat:

Ik wou kijken hoeveel effect het zou hebben om de component "Child" toe te voegen

Methode:

- Extra component/concept toegevoegd
Component "Child" toegevoegd

Nieuwe zoekstrategie:

("Meningitis" [MeSH] OR "Meningitis" [tw] OR "Cerebrospinal Fever" [tw] OR "Meningitidis" [tw] OR "Arachnoiditis" [tw] OR "Meningeal Inflammation" [tw]) AND("Spinal Puncture" [MeSH] OR "Spinal Puncture" [tw] OR "Spinal Punctures" [tw] OR "Spinal Tap" [tw] OR "Spinal taps" [tw] OR "Lumbar Puncture" [tw] OR "Lumbar Punctures" [tw] OR "Lumbar Tap" [tw] OR "Lumbar Taps" [tw]) AND ("Erythrocytes" [MeSH] OR "Erythrocytes" [tw] OR "Erythrocyte" [tw] OR "Red Blood Cell" [tw] OR "Red Blood Cells" [tw] OR "RBC" [tw]) AND ("Child" [MeSH] OR "Child" [tw] OR "Children" [tw] OR "infant" [tw] OR "infants" [tw] OR "kid" [tw] OR "kids" [tw] OR "neonates" [tw] OR "neonate" [tw] OR "Pediatrics" [tw] OR "Pediatric" [tw] OR "Paediatric" [tw])

OR "Paediatric" [tw])

Aantal referenties: 32

Datum: 31-01-2022

Verschil met oorspronkelijke strategie qua relevantie:

Relevantie is ongeveer hetzelfde gebleven, maar ik heb nu minder resultaten.

De relevantie is denk ik ook hetzelfde doordat meningitis (eerste component) vooral bij kinderen voorkomt (laatste component)

Ik heb uiteindelijk gekeken naar de artikelen die ik heb gekregen bij 40 referenties, het is mogelijk dat ik bepaalde artikelen verlies die wel relevant zijn bij deze laatste zoekstrategie.

5. Documenteer wat je gevonden hebt in PubMed:

L. Srinivasan, S.S. Shah, S. Abbasi, M.A. Padula, M.C. Harris; Traumatic Lumbar Punctures in Infants Hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit; The Pediatric Infectious Disease Journal; volume 32, issue 10; October 2013; p 1150-1152

[https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2013/10000/Traumatic Lumbar Punctures in Infants Hospitalized.30.aspx](https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2013/10000/Traumatic_Lumbar_Punctures_in_Infants_Hospitalized.30.aspx)

R.G. Greenberg, P.B. Smith, C.M. Cotton, M.A. Moody, R.H. Clark, D.K. Benjamin; Traumatic Lumbar Punctures in Neonates, Test Performance of the Cerebrospinal Fluid White Blood Cell Count; The Pediatric Infectious Disease Journal; Volume 27, Issue 12; December 2008; p 1047-1051

[https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2008/12000/Traumatic Lumbar Puncture](https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2008/12000/Traumatic_Lumbar_Puncture)

[s in Neonates Test.1.aspx](#)

T.W. Lyons, T.C. Cruz, S.B. Freedman, J.L. Arms, P.L. Aronson, A.H. Fleming, D.M. Kulik,
P. Mahajan,

R.D. Mistry, C.M. Pruitt, A.M. Thompson, L. Nigrovic; Correction of
Cerebrospinal Fluid Protein in Infants with Traumatic Lumbar Punctures; The
Pediatric Infectious Disease Journal; volume 36, issue 10; October 2017; p
1006-1008

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5607637/>

Appendix 2: Criteria used for Critical Evaluation of the Articles

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Criteria |
| Validiteit |
| 1. Is er een valide referentietest (gouden standaard)? |
| 2. Bestaat de patiëntengroep uit personen waarbij de test ook in de praktijk op toegepast wordt? |
| 3. Zijn de test en de gouden standaard onafhankelijk van elkaar uitgevoerd? |
| 4. Is de gouden standaard bij iedereen uitgevoerd, onafhankelijk van het resultaat? |
| 5. Zijn uitvallers gerapporteerd met de reden van uitval? |
| Resultaten |
| 6. Wat zijn de sensitiviteit, specificiteit en likelihoodratio's van de test? |
| Toepasbaarheid |
| 7. Kan de test op dezelfde manier uitgevoerd worden op de patiënt uit de casus? |
| 8. Wat is de voorafkans en achterafkans op de ziekte voor de patiënt? |
| 9. Zou de testuitslag het verdere medisch handelen beïnvloeden? |
| 10. Wegen de voordelen op tegen de nadelen (mogelijke schade en kosten)? |

Appendix 3:

Table 1: Greenberg et al. Lumbar Punctures in Neonates, Test Performance of the Cerebrospinal Fluid White Blood Cell Count: Utility of unadjusted and adjusted leucocyte values to predict meningitis

| Predictor | RBCs in CSF (/mm ³) | Cut-Off | Sensitivity (%) | Specificity (%) | +LR | -LR |
|----------------------------------------------------|---------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|------|------|
| WBC, unadjusted | <500 | WBC \geq 10 | 70 | 77 | 3.0 | 0.39 |
| | | WBC \geq 20 | 61 | 90 | 6.3 | 0.43 |
| | | WBC \geq 100 | 44 | 98 | 25.0 | 0.57 |
| WBC, unadjusted | \geq 500 | WBC \geq 10 | 86 | 42 | 1.5 | 0.34 |
| | | WBC \geq 20 | 82 | 57 | 1.9 | 0.31 |
| | | WBC \geq 100 | 64 | 82 | 3.5 | 0.44 |
| WBC, adjusted by 500:1 ratio | \geq 500 | WBC \geq 10 | 82 | 67 | 2.5 | 0.27 |
| | | WBC \geq 20 | 74 | 75 | 3.0 | 0.35 |
| | | WBC \geq 100 | 56 | 89 | 5.2 | 0.49 |
| WBC, adjusted by 1000:1 ratio | \geq 500 | WBC \geq 10 | 82 | 58 | 2.0 | 0.31 |
| | | WBC \geq 20 | 76 | 69 | 2.4 | 0.35 |
| | | WBC \geq 100 | 58 | 86 | 4.3 | 0.49 |
| WBC _{observed} - WBC _{predicted} | \geq 500 | WBC \geq 10 | 75 | 75 | 3.0 | 0.33 |
| | | WBC \geq 20 | 73 | 82 | 4.0 | 0.33 |
| | | WBC \geq 100 | 55 | 92 | 6.8 | 0.49 |
| Observed:predicted ratio | \geq 500 | O:P \geq 1 | 75 | 55 | 1.7 | 0.45 |
| | | O:P \geq 10 | 57 | 93 | 7.6 | 0.47 |
| | | O:P \geq 100 | 36 | 99 | 42.3 | 0.64 |

LR indicates likelihood ratio.

Appendix 4:

Table 2: S. Rogers et al. Clinical utility of correction factors for febrile young infants with traumatic lumbar punctures. Utility of unadjusted and adjusted leucocyte values to predict meningitis

| Strategy | CSF Pleocytosis N (%) | N (%) Reclassified normal after correction | N (%) Misclassified cases of bacterial meningitis | Sensitivity % (95% CI) | Specificity, % (95% CI) |
|---------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Uncorrected CSF WBC count | 357 (81.7) | Reference | 0 (0.0) | 100.0 (39.8–100.0) | 18.5 (14.9–22.1) |
| Derived 877:1 correction | 166 (38.0) | 191 (53.5) | 0 (0.0) | 100.0 (39.8–100.0) | 62.6 (57.8–67.1) |
| 1,000:1 correction | 186 (42.6) | 171 (47.9) | 0 (0.0) | 100.0 (39.8–100.0) | 58.0 (53.1–62.7) |
| 500:1 correction | 96 (22.0) | 261 (73.1) | 1 (0.4) | 75.0 (19.4–99.4) | 78.5 (74.4–82.3) |
| Peripheral ratio RBC:WBC | 64 (14.6) | 293 (82.1) | 1 (0.3) | 75.0 (19.4–99.4) | 85.9 (82.2–89.0) |

Table 3: S. Rogers et al. Clinical utility of correction factors for febrile young infants with traumatic lumbar punctures. Utility of unadjusted and CSF protein values to predict meningitis

| Strategy | Abnormal CSF protein N (%) | N (%) Reclassified normal after correction | N (%) Misclassified cases of bacterial meningitis | Sensitivity % (95% CI) | Specificity, % (95% CI) |
|-------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Uncorrected CSF protein | 262 (66.3) | Reference | 0 (0.0) | 100.0 (29.2–100) | 33.9 (29.3–38.9) |
| CSF protein correction | 133 (33.7) | 129 (49.2) | 0 (0.0) | 100.0 (29.2–100) | 66.8 (61.9–71.5) |