



Figure 1. Distribution of age at admission in children with sepsis and purpura

The children are subdivided according to causative organism.

Laboratory parameters present at baseline in more than 90% of the children were base excess, lactate, C-Reactive Protein (CRP), fibrinogen, platelet count, leukocytes and glucose.

Survival

Severity of illness was significantly less in survivors when compared to non-survivors, both in disease severity scoring systems and laboratory parameters (Table 1). Survival was significantly correlated with year of admission ($p < 0.05$, $r_s 0.128$), indicating that survival has improved significantly during the study period (Figure 2). Gender did not differ between survivors and non-survivors ($p = 0.15$). The vast majority of fatal cases died of refractory septic shock (75.6%).

Age

Age was significantly correlated with PRISM-score ($p < 0.001$, $r_s -0.317$), PDR ($p < 0.001$, $r_s -0.321$), presence of DIC ($p < 0.001$, $r_s -0.245$), base excess ($p < 0.001$,

5.2

PULMONARY SEQUELAE IN SURVIVORS OF MENINGOCOCCAL SEPTIC SHOCK IN CHILDHOOD

Corinne M.P. Buysse¹, Marielle Pijnenburg², Jan A. Hazelzet¹, Koen Joosten¹

Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Department of Paediatrics, ¹Division of Paediatric Intensive Care, ²Division of Pulmonology, Rotterdam, the Netherlands

Crit Care Med. 2008. in press. Letter

Inhoud van dit proefschrift

In **hoofdstuk 2** wordt de epidemiologie beschreven bij kinderen opgenomen met sepsis en petechiën op de afdeling intensive care van het Erasmus MC-Sophia tussen 1988 en 2006. **Hoofdstuk 3** geeft de korte termijn gevolgen (tot 2 jaar na ontslag van de PICU) weer van kinderen die MSS hebben overleefd, en hun ouders. Deze kinderen werden opgenomen op de afdeling intensive care van het Erasmus MC- Sophia tussen 2001 en 2005.

In de **hoofdstukken 4 tot 7** bestuderen we de lange termijn gevolgen van kinderen die wegens MSS werden opgenomen op de afdeling intensive care van het Erasmus MC- Sophia tussen 1988 en 2001.

In **hoofdstuk 8** vatten we de belangrijkste bevindingen samen. Ook stellen we de implicaties van onze bevindingen voor. Tenslotte geven we aanbevelingen voor outcome research bij PICU patiënten in de toekomst.

In **hoofdstuk 2** wordt de epidemiologie beschreven bij bijna 300 kinderen opgenomen met sepsis en purpura (bij 82% werd de meningokok ook gekweekt, bij 16% was de kweek negatief), op de afdeling intensive care van het Erasmus MC-Sophia tussen 1988 en 2006. De belangrijkste bevindingen waren dat jonge kinderen een meer ernstig beloop hebben en een hogere mortaliteit. Dit is waarschijnlijk het gevolg van het immatuur immuunsysteem, stollingscascade en stress respons. De incidentie van serogroep B was veel hoger dan serogroep C (74% versus 19%, bij 7% geen serogroep). De mortaliteit was 16%. De meeste kinderen overleden binnen 24-48 uur als gevolg van een fulminante septische shock ondanks vulling en inotropica. Er was geen verschil wat betreft ernst van ziekte en mortaliteit tussen serogroep B en C. Niettegenstaande dat jongens een ernstiger beloop hadden dan meisjes, was er geen verschil in mortaliteit.

Gezien de toename in incidentie van MSS werd er in 2002 gestart met een vaccinatie campagne bij kinderen ≥ 1 jaar in Nederland. Dit heeft geresulteerd in een afname van niet alleen serogroep C, maar ook serogroep B.

In de afgelopen jaren is ook de mortaliteit enorm gedaald: sinds januari 2002 is er slechts 1 van de 68 kinderen overleden als gevolg van MSS (mortaliteit 1,5%) Hiervoor zijn er verschillende verklaringen:

- herkenning van kinderen met MSS (“koorts en vlekjes”) in een vroegtijdig stadium door ouders en dokters.

Sytske, bedankt om van mijn levenswerk een kunstwerk te maken.

Wij hebben bijzondere vrienden. Vrienden, die veel geduld met ons hebben gehad, die ons tijd en ruimte hebben gegeven. Vrienden, die gelukkig zijn als wij gelukkig zijn. Waarmee we samen genieten (zelfs paardrijden in De Karmeliet). Vrienden, die onze grootste droom mee hebben weten waar te maken. DANK U voor jullie vriendschap.

Lieve Barbara en Jean-Marc, Balthazar zit voor eeuwig en altijd in mijn hart. Mijn respect en liefde voor jullie is immens.

Onze familie. Nina, mijn tantes en nonkels, nichten en kozzes (groot en klein), Magali, Api, moeke en vake, de meters en peters van onze kinderen. Bedankt voor jullie steun en vriendschap. In het heel bijzonder tante Mariëtte, mijn waardige meter, die mij ALTIJD op de voor haar kenmerkende discrete manier heeft gevolgd. Tante Mariëtte, u bent een Mooi Mens. Ik zie u graag.

Isaac, Luiz en Manu. Lieve jongens, we zijn pas begonnen samen. Ik ga jullie altijd blijven volgen. Wil weten wat jullie plannen zijn, wat jullie gelukkig maakt, wat jullie dromen zijn. Miljoen miljard keer.

Timothy, mijn broer, vandaag mijn paranimf. Zonder al te veel woorden zullen we altijd naast elkaar staan. En gaan onze kinderen samen groot worden. Koester het mooie wat je samen hebt met Niii en jullie jongens.

Mijn aller-allerliefste mama, dank u voor uw onvoorwaardelijke liefde en ons nest in Buitenland. Tim en ik hebben alle kansen gekregen. Ik bewonder uw kracht. U bent een grote dame. LY2unlimited.

Onze 3 prachtige kinderen, Elena, Max en Luisa. Voor mama en mij zijn jullie de Promotie van ons leven. Door jullie ben ik Moemie geworden, het ultieme geluk in mijn leven. Onze grootste wens is dat jullie uitgroeien tot gelukkige mensen, dat het beste in jullie naar boven komt.

Elisabeth, Liefde van mijn leven, je hebt me het allermooiste gegeven, "Onsch"! Als ik samen met u in de spiegel kijk, zie ik de rest van mijn leven. ALJSM.

- speciale cursussen, o.a. georganiseerd door Stichting Spoedeisende Hulp bij Kinderen® voor dokters en verpleegkundigen, gericht op de herkenning en behandeling van acuut zieke kinderen.
- implementatie van internationale richtlijnen (2000) voor kinderen met sepsis.

Als gevolg van de daling in mortaliteit zullen meer kinderen MSS overleven. In de volgende hoofdstukken bestuderen we de outcome bij kinderen die deze ziekte hebben overleefd.

Hoofdstuk 3 geeft de korte termijn gevolgen (tot 2 jaar na ontslag van de PICU) weer van 47 kinderen die tussen 2001 en 2005 werden opgenomen op de afdeling intensive care van het Erasmus MC- Sophia wegens MSS, en de weerslag op hun ouders. Meer dan de helft (55%) van de kinderen had littekens als gevolg van purpura. Slechts 2 kinderen (4%) had orthopedische sequelae; 1 onderging amputatie van 3 vingers. Het ander kind met een fulminante MSS op de leeftijd van 6 weken, verloor niet alleen 1 vinger, maar hij vertoonde ook beenlengteverschil op de leeftijd van 2 jaar. Bij 45% werden chronische klachten gerapporteerd, meest frequent pijn in de benen en gedragstoornissen. We vonden ook slechtere scores op de kwaliteit van leven vragenlijsten, met name op de fysieke schalen. Opmerkelijk waren de lage scores op de “general health perception” schaal: 1/3 scoorde lager dan de 5de percentiel van de referentiegroep. Dit betekent dat ouders de gezondheid van hun kind niet goed vinden en dat ze zich hierover zorgen maken voor de toekomst.

Een cruciale vraag dient beantwoord te worden: gezien de daling in mortaliteit, hebben kinderen die MSS overleven nu meer lange termijn gevolgen? Daar lijkt het niet op: de incidentie van littekens en orthopedische sequelae is vergelijkbaar tussen de studieperioden 1988-2001 en 2001-2005 (resp. 48% versus 55%, 14% versus 4%).

Wat betreft de ouders: 17% van de moeders had na PICU ontslag van hun kind professionele hulp nodig omwille van emotionele problemen. Ouders gaven vaak aan dat ze behoefte hadden aan psychologische begeleiding na ontslag van hun kind. Ondanks dit alles scoorden de ouders niet slechter op de kwaliteit van leven vragenlijsten in vergelijking tot de normgroep.

Aanvullende studies zijn nodig om de lange termijn gevolgen te onderzoeken zowel bij kinderen die MSS hebben overleefd, als bij hun ouders.

In de **hoofdstukken 4 tot 7** bestuderen we de lange termijn gevolgen (4-16 jaar na MSS) van kinderen die wegens MSS werden opgenomen op de afdeling intensive care van het Erasmus MC- Sophia tussen 1988 en 2001. De opkomst was groot: 145 van de 170 kinderen namen deel aan deze outcome studie.

Hoofdstuk 4 beschrijft de littekens en orthopedische sequelae bij deze groep, alsook de predictoren hiervan. Bijna de helft (48%) van de patiënten had littekens. Dit varieerde van 1 klein litteken nauwelijks zichtbaar op het bovenbeen tot extreme littekenvorming op een belangrijk deel van het lichaam (ook het aangezicht). Bij 14% waren orthopedische sequelae (amputatie(s), beenlengteverschil) aanwezig. Ernstige orthopedische sequelae (amputatie van voet of been, beenlengteverschil) resulteerde in aanzienlijke lange termijn morbiditeit (pijn, functionele beperkingen, heelkundige interventies).

De ernst van de ziekte (hoge PRISM en DIC scores) was een significante predictor voor ernstige littekens en orthopedische sequelae. Hoe jonger het kind ten tijde van de MSS, hoe meer kans op beenlengteverschil. De serogroep (B of C) was geen significante predictor voor ernstige littekens en orthopedische sequelae. De frequentie van littekens en orthopedische sequelae is niet veranderd tijdens onze studieperiode (1988-2001).

Hoofdstuk 5 omvat de renale, neurologische en pulmonale sequelae, alsook de groei en de gezondheid in het algemeen:

- bij 1 van de 16 patiënten heeft het acuut nierfalen tijdens de MSS geleid tot chronische nierschade (proteïnurie en hypertensie).
- 1/3 vertoonde neurologische sequelae variërend van mild tot zeer ernstig (ernstige psychomotorische retardatie n=3, doofheid n=2, chronische hoofdpijn n=34, focale neurologische symptomen n=7).
- Bij 6 van de 46 patiënten, die mechanisch werden beademd tijdens de MSS, werd een longfunctie verricht omdat deze 6 kinderen tekenen van ARDS vertoonden tijdens de acute fase.
De flow-volume curven waren normaal, behalve bij 1 patiënt met astma.
- Wat betreft groei (gewicht voor leeftijd en lengte voor leeftijd) vertoonden de patiënten geen afwijkingen.
- De gezondheid in het algemeen, gemeten door een gevalideerde vragenlijst (Health Utility Index), werd slechter gescoord in vergelijking met Nederlandse norm data.