



WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

verschijnt maandelijks - januari 2021 

nr 365



Inhoudsopgave

Een ander jaar.....	2
Nascholingsprogramma academiejaar 2020.....	3
Medische artikels.....	7
Fysiotherapie / Gynaecologie	7
Infectieziekten	10
Abdominale Heelkunde	14
Allergie.....	17
Pneumologie.....	19
Sportgeneeskunde / Orthopedie	21
Infectieziekten	23
Rubriek Immuniteit.....	24
Medische artikels Cardiovasculair	28
FARMACACOLOGIE	29
GASTRO-ENTEROLOGIE.....	30
ORL	31
FOCUS.....	39
Rubriek INFO KORT	39

Een ander jaar

2020, een jaar om snel te vergeten.

Of toch niet?

Het heeft alleszins een aantal dingen in een stroomversnelling gebracht, dingen waar anders veel meer tijd zou voor nodig geweest zijn om ze te realiseren. Ik denk maar aan de invoering van de teleconsultaties, werk wat we dikwijls pro deo deden maar waar we nu toch een redelijke vergoeding voor krijgen. Ook de ontwikkeling van een werkzaam vaccin is in een zeer korte tijd kunnen gebeuren, zo kort dat velen ongerust zijn dat er stappen zijn overgeslagen, voer voor antivaxers. Werkgevers hebben ondervonden dat hun werknemers dikwijls meer uren presteerden als ze konden telewerken. En de huisartsenkringen hebben getoond tot wat ze in staat zijn als de nood aan de man en de vrouw komt.

Anderzijds is ook gebleken dat de structuren van ons land niet zo geschikt zijn om calamiteiten zoals een pandemie het hoofd te bieden. De versnippering van de bevoegdheden en het gebrek aan eenheid van commando heeft dikwijls voor vertragingen en onduidelijkheid gezorgd. En het is nog maar eens gebleken dat de Belg niet zo gedisciplineerd is en er als de kippen bij is om achterpoortjes te zoeken om de maatregelen te kunnen ontwijken.

2021, een jaar om naar uit te kijken?

Veel zal afhangen van de werkzaamheid van het vaccin. Zullen er op voldoende korte tijd voldoende mensen kunnen worden gevaccineerd, en zal het vaccin voldoende bescherming bieden? Als dit zo is, kunnen we in de loop van het jaar stilaan naar meer normale toestanden evolueren. En als de geschiedenis zich herhaalt, kunnen we daarna hopelijk uitkijken naar een tweede editie van de roaring twenties.

Ik wens jullie dan ook een 2021 vol hoop, met weer volop sociale contacten, pakken cultuur en vooral een goede gezondheid

Jef Van Deun, voorzitter

Nascholingsprogramma academiejaar 2020

✓ **IN FUNCTIE VAN DE COVID-19 PANDEMIE KUNNEN ER WIJZIGINGEN AAN HET PROGRAMMA OPTREDEN EN KUNNEN FYSIEKE NASCHOLINGEN VERVANGEN WORDEN DOOR WEBINARS.**

1. WERKGROEP HUISARTSEN NASCHOLINGSCYCLUS (VERANTWOORDELIJKE PROF. DR. BIRGITTE SCHOENMAKERS) DERDE DONDERDAG VAN DE MAAND – GROTE VERGADERZAAL MCH EN VIA WEBINAR - AANVANG: 20.00U

- 21.01.2021 Titel: Orgaandonatie.
Sprekers: Prof. dr. Arne Neyrinck, Prof. dr. Em Patrick Ferdinande, Prof. dr. Diethard Monbaliu
Moderator:
- 18.02.2021 Titel: Voedingsintoleranties
Spreker: Prof. dr. Martin Hiele, gastro-enteroloog UZ Leuven
Moderator:
- 18.03.2021 Titel: Euthanasie in de praktijk.
Spreker: dr. Michel Libert, huisarts, LEIF-arts
Moderator:
- 22.04.2021 Titel: Klinische navormingsavond Leuven
- 20.05.2021 Titel: Pediatrische pitfalls.
Spreker: dr. Inge Van Wambeke, pediatrie H.Hartziekenhuis Leuven
Moderator: Prof. dr. Rita Van Damme – Lombaerts, pediater MCH Leuven
- 17.06.2021 Titel: Chronisch nierlijden: aandachtspunten in de praktijk.
Spreker: dr. Katleen Claes, nefrologie UZ Leuven
Moderator: Prof. dr. Rita Van Damme – Lombaerts, pediater MCH Leuven

2. WERKGROEP HUISARTSEN MIDDAGNASCHOLING MCH (VERANTWOORDELIJKE DR. KAREL DE KOKER & DR. JACQUELINE VAN DE WALLE) TWEDE DINSDAG VAN DE MAAND – BRABANTHAL - AANVANG: 12.00U

- 12.01.2021 Titel: Chronisch nierlijden: aandachtspunten in de praktijk.
Spreker: dr. Katleen Claes, nefrologie UZ Leuven
Moderator: Prof. dr. Rita Van Damme – Lombaerts, pediater MCH Leuven
- 09.02.2021 Titel: Halitose: casuïstiek voor de huisarts.
Spreker: Prof. dr. Marc Quiryne, parodontologie KU Leuven
Moderator: dr.
- 09.03.2021 Titel: De behandeling van cholesterol op basis van casuïstiek: toepassing van de nieuwe richtlijnen in de klinische praktijk.
Spreker: Prof. dr. Ann Mertens, endocrinologie UZ Leuven
Moderator: dr.
- 11.05.2021 Titel: Stapelingsziekten
Spreker: Prof. dr. Wouter Meersseman, internist UZ Leuven
Moderator: dr.
- 08.06.2021 Titel: Labo anno 2021.
Spreker: dr. Ilja Depoortere, arts klinisch bioloog MCH
Moderator: dr.

KLINISCHE NAVORMINGAVONDEN 2021 SPECIALISTEN - HUISARTSEN MCH

Specialisten stellen hun discipline voor aan de hand van een demonstratie van klinische of technische vaardigheden, een casusbeschrijving,...

01.04.2021 (MCH Wezembeek-Oppem)

22.04.2021 (MCH Leuven)

(Volledige programma van deze klinische navormingsavonden volgt op website MCH).

3. P.U.K. WEZEMBEEK-OPPEM (VERANTWOORDELIJKE DR. NOËL MORTIER)

VIERDE DONDERDAG VAN DE MAAND - AANVANG: 21.00U. STIPT

- 28.01.2021 Titel: Arteriële hypertensie. Huidige richtlijnen: zin en onzin.
Spreker: prof. dr. Thomas Vanassche, UZ Leuven
Moderator: dr. Noël Mortier
- 25.02.2021 Titel: Courante orthopedische problemen van het bovenste lidmaat.
Spreker: dr. Tom De Baere, orthopedie MCH
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe
- 25.03.2021 Titel: Dermatologische letsels als teken van onderliggende pathologie.
Sprekers: dr. Heleen Poot, dr. De Wulf Caroline, dermatologie MCH Wezembeek-Oppem
Moderator: dr. Jan Walraet
- 22.04.2021 Titel: Top 5 van de urgenties in de 1ste lijn.
Spreker: prof. dr. Ives Hubloue, UZ Brussel
Moderator: dr. Luc De Pelecijn
- 27.05.2021 Titel: (On)nuttige medicatie bij geriatrische patiënten.
Spreker: dr. Annke Nelden, geriatrie H.Hartziekenhuis Leuven
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe
- 24.06.2021 Titel: TBD –Dagdromen over geneeskunde.
Spreker: prof. Ignaas Devisch, professor in medische filosofie en ethiek, U Gent
Moderator: dr. Luc De Pelecijn

4. NASCHOLINGSCYCLUS “ RESIDENTIËLE OUDERENZORG”, VERANTWOORDELIJKE DR.URSULA SEGAERT, VOORZITTER IN- Tervisiegroep WZC/CRA LOCATIES: AFWISSELEND IN WOONZORGCENTRA IN DE REGIO

- 2021 Titel:
Spreker:
Moderator:
Locatie:

5. PENTALFA (VIDEOCONFERENTIES) VERANTWOORDELIJKE LOCATIE LEUVEN, PROF. DR. BIRGITTE SCHOENMAKERS - AUDITORIUM AZK, U.Z. ST. RAFAËL AANVANG: 20.30U. STIPT

**6. LEUVENSE EBM-SEMINARIES - A.C.H.G. VERANTWOORDELIJKEN DR. BERT AERTGEERTS (CEBAM), DR. JAN DEGRYSE, PROF. DR. BIRGITTE SCHOENMAKERS
WOENSDAGAVOND (2 À 3X/JAAR) - GROTE ZAAL MCH - AANVANG: 21.00U.**

LEUVENSE DAGEN “

Data: NOG TE BEPALEN

(programma in voorbereiding: kan aangevraagd worden op secretariaat

Academisch Centrum voor HA-Geneeskunde, mevr. Monique Smets,

tel. 016/33.74.68).

Uitnodiging volgt.

**7. SYMPOSIA REGIONAAL ZIEKENHUIS HEILIG HART IN SAMENWERKING MET MCH EN DE K.G.K.L. VERANTWOORDELIJKEN
DR. LIEVEN PEPPERSTRAETE - DR. NANCY DE VADDER**

**VIJFDE DONDERDAG VAN DE MAAND - INLICHTINGEN VIA HEILIG HARTZIEKENHUIS - LEUVEN, NUCLEAIRE GENEESKUNDE -
TEL. 016/209664 - 016 20 96 65**

Medische artikels

FYSIOTHERAPIE / GYNAECOLOGIE

BEKKENGORDELPIJN TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

De formulering die in de Europese richtlijnen voorgesteld is, geldt als de meest gebruikte definitie, namelijk *‘pijn die tijdens de zwangerschap of kraamperiode ontstaat in de regio van één of beide sacro-iliacale gewrichten en/of de symfyse, die met specifieke tests te reproduceren is en waarbij specifieke oorzaken van sacro-iliitis uitgesloten zijn’*.

Urogenitale oorzaken van pijn in de bekkenregio worden door deze definitie uitgesloten.

Men gebruikt echter voor zwangerschapsgerelateerde bekkengordelpijn ook wel de termen ‘symfysolyse’ en

‘bekkeninstabiliteit’:

- ‘Symfysolyse’: deze term suggereert ten onrechte dat het uitsluitend om pijn gaat aan de voorkant van het bekken, terwijl de meesten hun pijn aan de achterkant van het bekken voelen.
- ‘Bekkeninstabiliteit’: deze term suggereert dat de pijn uitsluitend veroorzaakt wordt door een vergrote beweeglijkheid in de bekkengewrichten.
- Er kunnen echter ook andere factoren een rol spelen, zoals overbelasting, zwakte van de stabiliserende

musculatuur en ontstekingsverschijnselen in en rond de sacro-iliacale gewrichten.

Enkele cijfers:

In het tweede trimester of op het einde van de zwangerschap krijgt zo’n 40 tot 60% van de zwangeren last van bekkengordelpijn. Een kwart krijgt klachten tijdens de kraamperiode en na de bevalling herstelt drie kwart van deze vrouwen spontaan, maar bij sommigen houden de klachten jarenlang aan.

Met welke klachten komt de patiënte ten berde?

Pijn onder in de rug net naast de middellijn is de meest gemelde klacht:

- Ze is begonnen – of sterk toegenomen – tijdens een zwangerschap of in de eerste weken na een bevalling.
- Er kan uitstraling zijn van de pijn naar de achterkant of de zijkant van het bovenbeen en/of de lies.

Soms wordt de pijn gelokaliseerd rond de symfyse, en dan is er vaak uitstraling langs de binnenkant van het bovenbeen.

Bij dagelijkse handelingen, zoals omdraaien in bed, (trap)lopen, opstaan vanuit een zittende houding en seksueel contact

kan de patiënte veel hinder vertonen. Anderzijds geven activiteiten zoals staan, lopen, zitten of fietsen geen problemen als ze afgewisseld worden, maar als ze langer duren zijn ze belastend. Meestal ontstaan de klachten tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, en vrouwen, met klachten die langdurig na de bevalling blijven bestaan, vertonen vaak pijn toename rond de menstruatie, slaapproblemen en ernstige vermoeidheid.

Etiologie en pathogenese:

Een aantal factoren speelt een rol bij het ontstaan van de aandoening:

- Zo wordt de symfyse aan het eind van het eerste trimester weker onder invloed van hormonen.
- Om welk hormoon of combinatie van hormonen het bij mensen gaat is nog onduidelijk.
- Mechanische krachten op de bekkenring spelen tijdens zwangerschap en bevalling ook een rol.

Men heeft bij obductie en beeldvormend onderzoek herhaaldelijk aangetoond dat de beweeglijkheid van de gewrichten in de bekkingordel toeneemt tijdens de zwangerschap:

- De beweeglijkheid is bij vrouwen met bekkengordelpijn tijdens de zwangerschap of de kraamperiode 32 tot 68% groter dan bij vrouwen zonder deze klachten.
- De beweeglijkheid kan echter niet dienen als diagnosticum in individuele gevallen omdat de overlap tussen de bevindingen zo groot is.

Uit de overlap blijkt ook dat de grote beweeglijkheid niet de enige factor van belang is bij de ontwikkeling van klachten:

- De groter wordende baarmoeder en een andere lichaamshouding tijdens de zwangerschap spelen naast het elastischer worden van de verbindingen ook een rol bij een toenemende belasting.
- De buik komt meer naar voren naarmate de zwangerschap vordert en ook de stand van rug en bekken verandert.

Er wordt hierdoor als het ware meer vanaf de zijkanalen aan de symfyse getrokken en een verkeerde houding of

overbelasting kan dit proces versterken.

Er is vaak een verstoring tussen belasting en belastbaarheid en bij onvoldoende herstel postpartum worden de klachten soms onderhouden door bijkomende somatische

factoren (o.a. lumbale wervelzuil of heupen) en psychosociale factoren.

Differentiaaldiagnose:

Betreft bij een zwangere vrouw met pijn in het bekkengebied het radiculair syndroom, trochanterbursitis en coxitis.

Verder zijn er aandoeningen van buiten het bewegingsapparaat, zoals bekkenvenentrombose, urineweginfectie, solutio placentae of dreigende partus praematurus.

Epidemiologie:

De prevalentie van bekkengordelpijn is sterk afhankelijk van de gehanteerde definitie:

Aan het einde van de zwangerschap komen de meeste onderzoeken op percentages tussen 40 en 60%.

Ongeveer een kwart hiervan is ernstig en 25% situeert zich in de kraamperiode, waarvan maar een zeer klein deel ernstig is.

Bij posterieure bekkenpijn is de kans op snel herstel na de bevalling kleiner dan bij symfysepijn, en is ook minder goed bij ernstige klachten dan bij geringe klachten.

Anamnese door de huisarts:

Vraagt waar de pijn gelokaliseerd is, hoe de klachten begonnen zijn en hoever de zwangerschap gevorderd is.

Nemen de klachten toe tijdens het omdraaien in bed, lang staan of lopen of lang zitten?

Waren er eerder rug- of bekkenklachten of zijn er traumata van het bekken?

Vertoont de dame pijnlijke mictie of frequente aandrang of zijn er klachten die passen bij radiculaire prikkeling?

Bestaan er risicofactoren voor trombose?

Klinisch onderzoek:

Karakteristiek, maar niet specifiek voor bekkengordelpijn is de waggelgang, dus let de huisarts op hoe de patiënt loopt en beweegt. Hij vraagt aan de patiënt om de pijn aan te wijzen:

- Het gaat meestal om pijn in de regio van één of beide sacro-iliacale gewrichten en/of de symfyse.
- Er bestaan twee sensitieve, specifieke en betrouwbare tests.

Beeldvormend onderzoek heeft bij klassieke bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek geen aanvullende waarde.

Active straight leg raise:

De patiënte heft bij de beenhefttest, liggend op de rug, het gestrekte been tot 20 cm boven het oppervlak.

Als het heffen aan één of beide zijden meer moeite kost dan normaal is de test positief:

- Men meet de ernst van de score op een schaal van 0 (= geen moeite) tot en met 5 (= niet in staat om het been 20 cm op te heffen).
- Men telt de scores van beide benen bij elkaar op, waarbij een score van 5 tot 10 als ernstig beschouwd wordt.

Posterior pelvic pain provocation:

De arts buigt bij deze test het been in de heup en de knie 90 graden met patiënt in rugligging.

Vervolgens oefent hij druk uit op de knie in de richting van de onderzoeksbank.

Als patiënte pijn voelt aan de achterkant van het bekken aan de zijde waar de test gedaan wordt, is de uitslag positief.

Heuponderzoek:

Coxitis en trochanter bursitis kunnen hiermee uitgesloten worden.

De arts kijkt ook na of er tekens zijn van radiculaire prikkeling:

- Men moet denken aan aandoeningen buiten het bewegingsapparaat bij pijnklachten die niet samenhangen met houding of beweging en die bij het lichamenlijk onderzoek niet te provoceren zijn.
- Beeldvormend onderzoek heeft geen aanvullende waarde bij klassiek bevindingen bij anamnese en lichamenlijk onderzoek.

Aanpak:

Goede uitleg en leefregels:

Vertel als huisarts aan patiënte dat je de aandoening herkent en dat de prognose goed is: 3/4 van de zwangeren met bekkengordelpijn herstelt spontaan binnen de drie weken na de bevalling. Enerzijds adviseert hij de zwangere om zuinig om te gaan met haar energie:

- Traplopen, gebukte activiteiten, staan en slenteren moet ze zo veel mogelijk vermijden.
- Zitten, staan en lopen moet ze zo veel mogelijk afwisselen en oververmoeidheid moet ze vermijden.

Anderzijds geeft hij het advies dat ze moet proberen om haar conditie zo lang mogelijk op peil te houden, eventueel onder de begeleiding van een oefen- of fysiotherapeut.

Analgetica:

Voorschrift van medicatie zonder verdere maatregelen valt af te raden. Best kan het gebruik ervan geïntegreerd worden in een groter pakket van maatregelen onder leiding van een gespecialiseerde fysiotherapeut.

Kiest men voor pijnstilling, dan kan men gebruik maken van de richtlijnen van de NHG-Standaard Pijn.

Gedurende de zwangerschap en tijdens borstvoeding is paracetamol het eerste keuze preparaat. Ibuprofen en Diclofenac kunnen tijdens borstvoeding ook gebruikt worden.

Oefentherapie:

Stabiliserende oefeningen tijdens de zwangerschap onder leiding van een oefentherapeut hebben een gunstig effect op de klachten, zoveel blijkt uit de literatuur.

Het effect van alternatieve therapieën, zoals craniosacraaltherapie en acupunctuur, is

niet aangetoond, wat een reden vormt om deze behandelingen niet toe te passen.

Bekkenband:

Vermoedt de huisarts dat hiervoor een indicatie bestaat, dan volgt er best een verwijzing naar een gespecialiseerde fysiotherapeut.

Aan deze dan om de indicatiestelling te heroverwegen en eventueel een advies te geven over het type van bekkenband.

De fysiotherapeut kan het eventuele gebruik van een bekkenband ook integreren in een groter pakket van maatregelen, zoals ergonomie, oefentherapie en adviezen over de bevalling en over belastbaarheid.

Lactatie en anticonceptie:

Men moet borstvoeding na de bevalling niet ontraden, want er is ter zake in de literatuur geen relatie gevonden.

Er bestaat ook geen reden om het gebruik van de anticonceptiepil af te raden, want er is gebleken dat dit geen invloed heeft op het verloop van de klachten.

Chirurgie:

Soms komen patiënten die na de bevalling ondanks conservatieve maatregelen toch ernstige klachten behouden in aanmerking voor operatieve fixatie van de bekkenring.

Wanneer volgt er best een verwijzing ?

Bij veel pijn en/of sterke beperkingen en/of veel ongerustheid tijdens de zwangerschap

valt een consult bij een gespecialiseerde fysiotherapeut aan te bevelen.

Zo'n consult is ook aangewezen als er vier tot zes weken na de bevalling nog veel pijn en/of sterke beperkingen bestaan.

Behoudt de patiënte ondanks conservatieve maatregelen langdurig ernstige klachten, dan kan de huisarts zo nodig overleggen met of verwijzen naar een orthopeed of revalidatiearts.

Preventie en voorlichting:

Om de klachten te voorkomen bestaat er geen goede aanpak, maar men kan wel enkele belangpunten aanhalen:

- In driekwart van de gevallen verdwijnen de klachten na de bevalling.
- De helft van de vrouwen met bekkenklachten ontwikkelt opnieuw klachten bij een volgende zwangerschap.
- De klachten zijn bij 70% van deze vrouwen ernstiger en ze beginnen gemiddeld ook eerder.

Men ziet bekkengordelpijn vaker bij vrouwen die zware lichamelijke arbeid verrichten:

Huisarts & Wetenschap mei 2020 pag. 42-47.

INFECTIEZIEKTEN

VERKLARING VAN DE MAZELENPARADOX

Men spreekt van 'mazelenparadox' door gelijktijdig optreden van zowel verzwakking als activatie van het afweersysteem.

- Eventueel kan de huisarts in dit geval contact opnemen met de bedrijfsarts.
- De vrouw kan langs de natuurlijke weg bevallen, want er is geen bewijs dat een keizersnede of het inleiden van bevalling het verloop van de klachten beïnvloedt.

Wat is er dus in feite aangetoond ?

Er bestaat beperkt bewijs voor oefentherapie:

- Oefenen helpt beter dan niet oefenen.
- Combinatie van oefeningen met uitleg over de aandoening en praktische adviezen helpt beter dan uitleg en adviezen alleen.
- Stabiliserende oefeningen helpen beter dan andere minder specifieke oefeningen.
- Individueel geïnstrueerde oefeningen helpen beter dan oefeningen in een groep.
- Oefeningen voor preventie van klachten lijken niet effectief.

Voorbeschouwing:

De Oostenrijkse kinderarts Clemens von Pirquet beschreef meer dan honderd jaar

Er bestaat sterk bewijs voor de effectiviteit van een bekkenband bij posterieure bekkenpijn tijdens de zwangerschap:

- Waarschijnlijk heeft de band geen effect op de pijn rond de symfyse.
- Effecten op langere termijn en effecten na de bevalling zijn niet onderzocht.

Een klein percentage van de patiënten wordt bij langdurige bekkenpijn na de zwangerschap geopereerd:

- De chirurg fixeert daarbij de sacro-iliacale gewrichten en soms ook de symfyse.
- De ingreep was in een Nederlands onderzoek bij 70% van de patiënten na een jaar succesvol en na twee jaar bij 89%.
- Uit een Zweeds gerandomiseerd onderzoek bleek dat een ingreep bij patiënten met ernstige langdurige bekkengordelpijn significant beter helpt dan conservatieve maatregelen.

terug dat kinderen na mazelen tijdelijk hun positieve Mantoux-reactie kwijt kunnen raken:

- Er is sindsdien gebleken dat mazelen lymfopenie, verzwakking van het afweersysteem en verhoogde gevoeligheid voor andere infectieziekten veroorzaakt.
- Daarom gaat de ziekte vaak gepaard met complicaties zoals longontsteking, otitis media en diarree.

Mazelen leidt tegelijkertijd ook tot activatie van het afweersysteem en dat gaat gepaard met een sterke humorale en cellulaire afweerreactie tegen het virus zelf.

Het gaat om een zeer besmettelijke virale infectieziekte die gekenmerkt wordt door koorts en exantheem.

Zowel het aantal als de omvang van uitbraken zijn door een afnemende vaccinatiegraad toegenomen.

De oorzaak ligt bij het mazelenvirus dat zowel door de lucht als via direct contact overgedragen kan worden.

De incubatietijd bij mazelen is lang:

- De prodromale symptomen, hoesten, koorts en enantheem, verschijnen ongeveer 10-14 dagen na infectie.
- Enkele dagen later volgen conjunctivitis en een maculopapuleus exantheem.
- In de periode van ongeveer 4 dagen voor tot 4 dagen na het verschijnen van het exantheem zijn patiënten besmettelijk.

Morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van mazelen:

Naar schatting veroorzaakt mazelen wereldwijd jaarlijks meer dan 100.000 sterfgevallen:

- Levensstandaard, hygiëne en gezondheidszorg beïnvloeden sterk de letaliteit t.g.v. mazelen.
- In veel gevallen leidt de introductie van mazelenvaccinatie tot een grotere afname van kindersterfte dan wat verwacht mag worden op basis van het aantal gedocumenteerde sterfgevallen als gevolg van mazelen.

De incidentie van mazelen kon met gegevens uit publieke databases in Engeland, Denemarken en de V.S. over een langere periode – zowel voor als na de invoering van mazelenvaccinatie – vergeleken worden met kindersterfte als gevolg van infectieziekten.

De relatie tussen mazelen en kindersterfte werd door deze vergelijking bevestigd en men kon ook aantonen dat mazelen een langdurig effect heeft op de afweer tegen andere infecties.

Als men aannam dat de periode van immuunsuppressie meer dan 2 jaar duurde, dan werd de beste correlatie vastgesteld tussen mazelenincidentie en sterfte van kinderen aan infectieziekten:

- Deze waarneming werd in alle drie de databases onafhankelijk van elkaar gereproduceerd.
- Deze periode van immuunsuppressie bleek aanzienlijk langer te zijn dan de

eerder aangenomen periode van enkele weken tot maanden na mazelen.

De beschikbaarheid van surveillancegegevens over een langere periode waar vaccinatie in verschillende jaren was ingevoerd vormde kracht van genoemde studie:

- In deze studie was het echter niet mogelijk om individuele ziektegeschiedenissen te bestuderen.
- Er werd dan ook een ‘case-based’ vervolgstudie opgezet met gegevens uit ‘The Health improvement Network’, een grote database van geanonimiseerde medische gegevens van patiënten uit huisartsenpraktijken in het Verenigd Koninkrijk.

Er werd op basis van een vergelijking van morbiditeitsgegevens van 2218 mazelenpatiënten en 19.930 controles van gelijke leeftijd, geslacht, huisartsenpraktijk en inclusiejaar bevestigd dat mazelenpatiënten gedurende lange tijd na het acute stadium van de infectie een verhoogde incidentie van andere infecties hadden en dat zij vaker AB voorgeschreven kregen.

Infectie van cellen van het afweersysteem:

Twee factoren zijn bepalend voor een virale infectie van cellen, namelijk vatbaarheid en permissiviteit:

- Vatbaarheid wordt bepaald door de beschikbaarheid van cellulaire receptoren waar het virus kan aan binden.

- Permissiviteit wordt bepaald door het replicerend vermogen van het virus nadat het de cel is binnengedrongen.

Tenminste 2 verschillende cellulaire receptoren kan het mazelenvirus gebruiken, namelijk CD₁₅₀ en nectine-4 die op respectievelijk afweercellen en epitheelcellen tot expressie komen.

Niet alle cellen van het afweersysteem dragen CD₁₅₀ op hun oppervlak en dat is belangrijk, want men ziet deze molecule vooral op geactiveerde cellen en geheugencellen:

- Deze CD₁₅₀-positieve celtypes bleken in vitro permissief voor het mazelenvirus.
- Er werd op grote schaal infectie van deze CD₁₅₀-positieve lymfocyten en dendritische cellen waargenomen na experimentele infectie van apen, en dat vooral in de luchtwegen en de lymfoïde weefsels.

Met infectie van myeloïde cellen (macrofagen en dendritische cellen) in de luchtwegen start de levenscyclus van het mazelenvirus in de gastheer:

- Deze cellen brengen het virus naar de drainerende lymfeknopen.
- Daar wordt het virus overgedragen op CD₁₅₀-positieve T- en B-cellen.

Via de bloedbaan verspreiden deze cellen de infectie naar de overige lymfoïde weefsels. Door infiltratie van met mazelenvirus geïnfecteerde afweercellen in de respiratoire submucosa volgt er overdracht van het virus op

luchtwegepitheelcellen, die aan hun apicale membraan nieuwe virusdeeltjes maken. Epitheelschade in de luchtwegen leidt tot hoesten en hiermee wordt een groot aantal aerosolen door de lucht verspreid die beladen zijn met nieuwe viruspartikels.

Mogelijke verklaring voor de mazelenparadox:

Via waarnemingen bij experimenteel geïnfecteerde apen kan men een hypothese opstellen waarmee men de mazelenparadox na infectie met een wild-type mazelenvirus kan verklaren:

Dit model gaat ervan uit dat geheugencellen van het afweersysteem het gevoeligst zijn voor het mazelenvirus:

- Het gaat hier om geheugen T- en B-lymfocyten die achtergebleven zijn na herstel van eerdere infecties.
- De lymfopenie die men in de acute fase van mazelen ziet, wordt door infectie en afsterven van deze cellen verklaard, en leidt tot gedeeltelijk immunologisch geheugenverlies.

Nieuwe populaties afweercellen worden gemaakt in de hierop volgende periode van immunosuppressie, en deze zijn vooral gericht op het stoppen van de mazelenvirusinfectie:

- De cellen die met mazelenvirus geïnfecteerd zijn worden door de mazelenvirus-specifieke cytotoxische cellen opgeruimd.

- Het afweersysteem doodt dus alsnog geïnfecteerde geheugencellen die niet zijn doodgemaakt door het virus.

De uitgroei van nieuwe celpopulaties vanuit het beenmerg zorgt voor herstel van de aantallen naïeve afweercellen:

- Het zorgt echter niet voor herstel van geheugencellen die voorafgaand aan de mazelenvirusinfectie aanwezig waren.
- Ondanks de korte duur van de lymfopenie verklaart het resulterend immunologisch geheugenverlies waarom de immuunsuppressie lang kan aanhouden als gevolg van mazelen.

Klinische studie tijdens mazelenuitbraak in de 'bible-belt':

Een grote mazelenepidemie vond in Nederland plaats in 2013:

- Het betrof vooral de bevindelijk gereformeerde gemeenschap.
- Hier zijn er namelijk veel kinderen die niet gevaccineerd worden uit religieuze overwegingen.

Zo kon een unieke observationele cohortstudie uitgevoerd worden dankzij de medewerking van ongevaccineerde kinderen en hun ouders:

- Bedoeling was om het mechanisme van immuunsuppressie door mazelenvirus bij natuurlijk geïnfecteerde kinderen te bestuderen.
- De hoofdvragen waren tweërlei: infecteert het virus inderdaad vooral geheugencellen van het afweersysteem en

leidt het doormaken van mazelen tot meetbare veranderingen in afweercellen in het bloed.

Tijdens en na het doormaken van mazelen werden hiertoe bloedmonsters en keel- en neuswatten verzameld.

Men kon in de bloedmonsters die tijdens de acute fase van de ziekte verzameld waren aantonen dat het mazelenvirus inderdaad vooral de geheugen T- en B-lymfocyten van het afweersysteem infecteert:

- Er was dus een grote mate van overeenkomst in zowel het type als de percentages mazelenvirus-geïnfecteerde cellen tussen het proefdiermodel en de geïnfecteerde kinderen.
- Men mag dus aannemen dat andere waarnemingen uit het proefdiermodel, namelijk de grootschalige infectie van afweercellen in lymfoïde weefsels, ook vertaalbaar is van proefdier naar mens.

Men kon in gepaarde bloedmonsters van kinderen die verzameld waren voor en na het doormaken van mazelen aantonen dat de frequentie van geheugen-B-cellen in het bloed tot meerdere weken na de ziekte verminderd was. Er was wel een beperking van deze experimenten, namelijk het feit dat de specificiteit van de betrokken cellen niet bestudeerd kon worden. In het apenmodel had men gezien dat mazelen op grote schaal schade veroorzaakte bij B-lymfocyten:

- Dit was zowel in het bloed als in de lymfoïde weefsels het geval.
- Daarom deden onderzoekers van het Britse Sanger Instituut onderzoek naar de B-celreceptorprofielen van zowel naïeve als geheugen-B-cellen.

Zij zagen in gepaarde bloedmonsters van mazelenpatiënten uit de Nederlandse uitbraakstudie een afname in de diversiteit van de populatie geheugen-B-cellen:

- Men kon hiermee aantonen dat een deel van de eerder geëxpandeerde geheugen-B-celkloons gedepleteerd was.
- Er werden bij 2 van de 20 kinderen ook grote afnames gezien in de diversiteit van de naïeve B-cel populatie.

Voor het vermogen van het afweersysteem om te reageren op nieuwe infecties is deze diversiteit belangrijk en de afgenomen diversiteit werd als een incomplete reconstructie geïnterpreteerd van naïeve B-cellen na depletie door het mazelenvirus.

Onderzoekers van Harvard University in de V.S. hebben daarnaast het antistoffenprofiel vergeleken in plasmamonsters die er voor en na mazelen verzameld waren:

- De profielen van antistoffen konden door gebruik te maken van een nieuwe faag-display-sequencingmethode (Vir-Scan) tegen een groot panel van virussen gemeten worden.
- Na infectie met het mazelenvirus waren antistoffen tegen een groot aantal

epitopen verdwenen, zo bleek uit deze studie, ofwel was hun concentratie afgenomen.

Eerder was al aangetoond dat plasmacellen CD₁₅₀ tot expressie brengen en een hoge gevoeligheid en permissiviteit vertonen voor mazelenvirus, en dus kunnen deze resultaten het best verklaard worden door aan te nemen dat het mazelenvirus de langlevende plasmacellen in het beenmerg aangetast had.

Besluit:

Een deel van de geheugencellen van het afweersysteem wordt door het mazelenvirus geïnfecteerd en gedood, en hierdoor verzwakt de immuniteit tegen eerder doorgemaakte infecties. Er volgt een grootschalige inductie van nieuwe afweercellen, maar die zijn dan wel gericht tegen het mazelenvirus, wat maakt dat het verdwijnen van de eerdere cellen gemaskeerd wordt:

- De mazelenparadox van gelijktijdige verzwakking en activatie van het afweersysteem wordt door het resulterende 'immunologische geheugenverlies' verklaard.
- Het biedt ook een verklaring voor de langdurig verhoogde gevoeligheid voor andere infectieziekten na mazelen.

Van belang hierbij is om vast te stellen dat men hierbij niet moet denken aan een volledig verlies van alle geheugencellen, immers het percentage geheugencellen dat na mazelen

gedepleteerd wordt zal van persoon tot persoon verschillen:

- Uiteindelijk zal de klinische impact mede bepaald worden door de mate van blootstelling aan pathogene micro-organismen.
- Als gevolg van het verzwakte immunologische geheugen kunnen die immers mogelijk weer ziekte veroorzaken.

Het virus infecteert behalve geheugencellen ook de antigeen-presenterende cellen van het afweersysteem:

- Bovendien volgt er een beschadiging van het luchtwegenepitheel.
- Dit maakt dat het risico op opportunistische infecties in de eerste paar weken na mazelen het hoogst is.

In de meeste gevallen worden morbiditeit en mortaliteit als gevolg van immunologisch geheugenverlies in de periode daarna niet herkend als gerelateerd aan mazelen:

- Daarom worden deze ook niet als zodanig gedocumenteerd en gekwantificeerd.

- Daarmee heeft mazelen mogelijk een grotere klinische impact dan voorheen werd aangenomen.

Het mazelenvaccinivirus infecteert veel minder CD₁₅₀-positieve geheugencellen:

- Daarom veroorzaakt dit vaccin dan ook geen immunologisch geheugenverlies of een verhoogd risico op opportunistische infectieziekten.
- Daarmee is vaccinatie de veiligste en effectiefste manier om mazelen (en de gevolgen) te voorkomen.

Ned Tijdschr Geneeskd 15 mei 2020 pag. 6-10.

ABDOMINALE HEELKUNDE

DE VERSCHILLENDE VORMEN VAN APPENDICITIS EN (MOGELIJKE) GEVOLGEN VOOR DE AANPAK

Een patiënt met appendicitis moet niet altijd geopereerd worden, immers AB kunnen soms volstaan, als er volgens de nieuwste richtlijnen onderscheid gemaakt wordt tussen een simpele en een complexe blindedarmontsteking.

Beschouwing:

Acute appendicitis wordt al meer dan 100 jaar in grote lijnen op dezelfde manier behandeld, namelijk met een appendectomie:

- De introductie van de laparoscopie was de grootste verandering in de laatste 50 jaar.
- In de laatste 25 jaar is er daarnaast een verandering gekomen in het denken over de etiologie van appendicitis.

In toenemende mate wordt er dan ook gesproken over 2 types appendicitis:

- Er is de snel progressieve variant met necrose en uiteindelijk perforatie, de complexe appendicitis.
- Er is ook de minder snel verlopende variant zonder necrose, de simpele appendicitis.

Casus 1:

Een dame, 66 jaar oud, biedt zich 's ochtends om 9.00 h met buikpijn aan op de dienst Spoedgevallen:

Klinisch beeld:

Drie dagen terug is deze pijn begonnen, aanvankelijk centraal in de buik, maar sinds gisterenavond naar rechts onder in de buik afgezaakt. Ze voelt zich misselijk, moet niet braken en heeft thuis geen koorts gemeten.

Lichamelijk onderzoek:

Men ziet een matig zieke patiënte met koorts. Ze vertoont forse drukpijn t.h.v. het punt van McBurney, maar zonder tekenen van peritoneale prikkeling.

Bloedonderzoek:

Er is een CRP van 230 mmol/l (referentiewaarde: < 5) en een leukocytose van 18×10^9 (referentiewaarde: < 12×10^9).

Echografisch onderzoek:

- Men vindt een verdikte appendix van 10 mm, met diffuus vrij vocht in de buik, niet verdacht voor abscesvorming.
- Er is ook een hyper-echogene structuur met slagschaduw passend bij een intraluminaal gelegen appendicoliet.

Men denkt diagnostisch aan een complexe appendicitis omwille van de duur van de klachten, de mate van ziek zijn, koorts (38,7 °C), relatief hoge ontstekingswaarden en diffuus vrij vocht. Men besluit dan ook om een operatie uit te voeren: men ziet tijdens de ingreep een gangreneuze, op het oog niet-geperforeerde appendix. Men besluit dan ook om gedurende 3 dagen intraveneus te behandelen met AB.

Met deze behandeling knapt patiënte snel op en ze gaat in goede klinische conditie naar huis. Zes dagen later wordt ze echter opnieuw opgenomen i.v.m. hoge koorts en toenemende buikpijn: er is nu op de CT-scan een intra-abdominaal abces zichtbaar bij het caecum. Dit abces wordt door de radioloog percutaan gedraïneerd.

Na 4 dagen wordt de drain verwijderd en 10 dagen na ontslag maakt patiënte het goed en heeft ze geen klachten meer. Pathologisch onderzoek: gaat om een necrotisch ontstoken appendix met een microperforatie, of nog een complexe appendix genoemd.

Casus 2: een man, 24 jaar oud, blanco voorgeschiedenis, biedt zich 's avonds om 22.00 h met buikpijn aan op de dienst Spoedgevallen:

Klinisch beeld:

- De buikpijn manifesteert zich sinds 1 dag rechts onder in de buik.
- Hij heeft geen eetlust, moet niet braken en heeft thuis geen koorts gemeten.

Lichamelijk onderzoek:

- Men ziet een niet-zieke man met een temperatuur van 36,9 °C.
- Hij vertoont drukpijn t.h.v. het punt van McBurney, maar geen peritoneale prikkeling.

Bloedonderzoek: er is een CRP van 23 mmol/l (referentiewaarde: < 5) en een leukocytose van 12×10^9 (referentiewaarde: < 12×10^9).

Echografisch onderzoek:

- Wordt diezelfde avond nog uitgevoerd.
- Toont een verdikte, drukpijnlijke appendix van 8 mm, met enige vetinfiltratie rondom, maar zonder vrij vocht.

Verdere aanpak:

- Er is de korte klachtenduur, afwezigheid van koorts met een nihil mate van ziek zijn, een licht verhoogde ontstekingswaarde en het echografisch beeld dat past bij een simpele appendicitis.
- In deze context stelt men aan de patiënt voor om niet direct te opereren, maar te starten met een i.v.-behandeling met AB.
- Samen met patiënt worden de voor- en nadelen afgewogen, waaronder het risico op een recidief appendicitis.

- Patiënt kiest hierop voor een conservatieve behandeling, want hij wil o.a. de narcose vermijden.

Verdere evolutie:

- De buikpijn is de volgende ochtend grotendeels verdwenen en hij heeft een goede intake.
- Hij wordt in totaal 2 dagen i.v. behandeld en op de laatste dag heeft hij alleen nog enige drukpijn rechts onder in de buik.
- De infectieparameters zijn gedaald met een CRP van 12 mmol/l en een leukocytose van $6,7 \times 10^9$ /l.
- Hij wordt ontslagen met orale AB voor 5 dagen.
- Hij meldt tijdens de telefonische controleafspraak dat hij sinds een week weer aan het werk is en dat hij die avond de hockeytraining gaat hervatten.
- Hij heeft een jaar na de opname geen klachten meer gehad die bij een recidief appendicitis zouden kunnen passen.

Beschouwing:

Voor het eerst wordt in de herziening van de richtlijn 'Acute appendicitis' onderscheid gemaakt tussen simpele of ongecompliceerde en complexe of gecompliceerde appendicitis:

- Simpele appendicitis: gaat om een flegmoneuze appendicitis, waarbij de appendix ontstoken is zonder tekens van necrose.

- Complexe appendicitis: hier is er wel sprake van necrose of zelfs perforatie.

Men veronderstelde in het verleden dat een simpele appendicitis finaal altijd een complexe appendicitis wordt, maar deze 'tijdsprogressietheorie' is intussen verlaten. Beide casussen zijn typische voorbeelden van de diversiteit van de manier waarop een appendicitis zich uit:

- De bevindingen uit de klinische, biochemische en radiologische onderzoeken verschillen, iets wat finaal ook tot een andere behandeling leidt.
- Diagnosestelling naar acute appendicitis gebeurt met anamnese, lichamenlijk en biochemisch onderzoek en sinds de invoering van de richtlijn in 2010 beveelt men ook aan om het radiologisch onderzoek eraan toe te voegen.

In de hedendaagse praktijk wordt er echter nog beperkt onderscheid gemaakt tussen simpele en complexe appendicitis: dat geldt zowel voor het diagnostische traject net als voor de behandeling. Het gros van de patiënten wordt in het algemeen geopereerd, en dat gebeurt met meer of minder spoed, afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt.

Vaak wordt de vorm van appendicitis die er speelt pas duidelijk op het ogenblik van de operatie of na beoordeling door de patholoog.

Diagnosestelling:

Voor de pre-operatieve differentiatie tussen simpele en complexe appendicitis bestaat er actueel nog geen gouden standaard:

- Gecompliceerde appendicitis komt vaker voor bij jonge kinderen en ouderen, zoveel is geweten.
- Bij ouderen neemt de incidentie toe met de leeftijd.

Vooralsnog lijkt beeldvormend onderzoek alleen een matige discriminator, immers de helft van de patiënten met complexe appendicitis wordt niet als zodanig herkend:

- Er zijn wel meerdere scoringssystemen bekend die aan de hand van een score met een bepaalde afkapwaarde voorstellen of een patiënt een complexe appendicitis heeft of niet.
- Deze scoringssystemen zijn niet opgenomen in de herziene richtlijn omdat ze nog niet voldoende gevalideerd zijn.

Aan de hand van klinische en radiologische parameters is het mogelijk om te differentiëren tussen simpele en complexe appendicitis:

- Leeftijd boven de 45 jaar, klachten die meer dan 2 dagen duren, substantieel verhoogde ontstekingsparameters, febrile of subfebrile temperatuur en tekens van peritoneale prikkeling bij lichamenlijk onderzoek kunnen op een complexe appendicitis wijzen.
- Sterke aanwijzingen voor een complexe appendicitis zijn abcesvorming, uitgebreid abdominaal vrij vocht, extra-

luminaal vocht, een appendicoliet of onderbrekingen in de appendixwand.

Aan de hand van bovenstaande parameters wordt in de Nederlandse praktijk een inschatting gemaakt van het type appendicitis om het te volgen beleid te bepalen.

Behandeling simpele appendicitis:

In principe blijft het advies gelden om bij volwassenen en kinderen een appendectomie uit te voeren, en dat liefst laparoscopisch:

- Geadviseerd wordt om bij vermoeden van een simpele appendicitis binnen 24 uur na indicatiestelling te opereren.
- Door de richtlijn wordt echter de ruimte geschapen om volwassen patiënten met verdenking op simpele appendicitis met AB te behandelen, en dan is appendectomie in principe niet nodig.
- Voor- en nadelen hiervan staan in de richtlijn vermeld en zijn eerder uiteengezet in het NTvG.

Het is goed om te weten dat de kans op een recidief appendicitis binnen de 5 jaar oploopt tot 40% in de volwassen populatie als men afweegt om enkel met AB te behandelen:

- De richtlijn geeft dan ook het advies om via gezamenlijke besluitvorming met de patiënt het beleid te bepalen.
- De keuze voor de behandeling sluit op deze manier het beste aan op de individuele wensen en verwachtingen van de patiënt.

- Kortweg komt de keuze neer op het vermijden van een operatie, waarbij het risico op een recidief appendicitis geaccepteerd wordt of net andersom.

Sluitend wetenschappelijk bewijs ontbreekt nog voor kinderen, en daarom is het advies om een niet-operatieve behandeling bij hen vooralsnog enkel in studieverband aan te bieden.

Behandeling complexe appendicitis:

Appendectomie is in principe de aangewezen behandeling bij verdenking hierop, en de ingreep moet zo snel mogelijk plaatsgrijpen, in ieder geval binnen 8 uur na de indicatiestelling.

Een nabehandeling met AB gebeurt postoperatief, kwestie van de kans op postoperatieve infectieuze complicaties te reduceren, namelijk om intra-abdominale abcessen te voorkomen:

- Men adviseert vooralsnog om dit te doen gedurende een periode van 3 dagen.
- Initieel gebeurt dit intraveneus en op geleide van het klinisch beeld oraal.

De patiënt met een peri-appendiculaire infiltraat vormt een uitzondering, bij wie de appendicitis ook als een complexe appendicitis beschouwd wordt:

- Bij volwassenen met deze vorm geldt het advies om in principe conservatief te behandelen met AB, en bij aanwezigheid van een abces kan dit gedraineerd worden.
- Er is echter geen eenduidige behandeling bij kinderen, en vaak worden deze direct geopereerd.

Kennishiaten:

Er lopen momenteel in Nederland meerdere studies die zich richten op het onderscheid tussen de behandeling van simpele en complexe appendicitis:

De APAC-trial: een RCT waarin men een niet-operatieve behandeling van kinderen met een verdenking op een simpele appendicitis vergelijkt met directe operatieve behandeling.

De CAPP-trial: een prospectieve cohortstudie waarin men de behandeling registreert van kinderen met complexe appendicitis.

APPIC: een RCT naar de postoperatieve AB-duur bij complexe appendicitis (2 vs. 5 dagen i.v.)

De SAS-trial: een prospectieve cohortstudie waarin men een scoresysteem valideert om prospectief beter onderscheid tussen simpele en complexe appendicitis te kunnen maken.

Besluit:

Goed om weten dat er een complexe en simpele vorm van appendicitis bestaat en dat behandeling, nabehandeling en het te verwachten beloop tussen deze 2 entiteiten verschillen. Er ontbreekt een gouden standaard voor preoperatieve differentiatie, maar men kan op basis van klinische, biochemische en radiologische parameters een onderscheid maken tussen simpele en complexe appendicitis.

Ned Tijdschr Geneeskd 22 mei 2020 pag.36-39.

ALLERGIE

ONTSTAAN EN AANPAK VAN EEN SCOMBROÏDE-INTOXICATIE

De consumptie van vis met een hoge concentratie histamine kan leiden tot een ziektebeeld dat lijkt op een allergische reactie.

Casus: Een ziekenhuismedewerker van een algemeen ziekenhuis biedt zich op een zomerase middag aan op de dienst Spoedgevallen van het algemene ziekenhuis:

Klinisch beeld:

Hij vertoont een rood aangezicht en heeft last van hoofdpijn en hartkloppingen. Het gaat om een ziektebeeld dat lijkt op een allergische reactie.

Verder verloop:

- Een tweede medewerker bezoekt kort daarop de dienst Spoedgevallen met soortgelijke en gastro-intestinale klachten
- Ze hebben allebei in de personeelskantine tonijnsalade gegeten., wat bij de spoedarts het vermoeden schept van een scombroid-intoxicatie.

Verdere aanpak:

- Wegens het vermoeden van worden de crisiscoördinator, de dienstdoende spoedarts en internist, de manager zorg- en bedrijfsvoering, de cateraar en de afdeling Communicatie samengeroepen.
- Zoals wettelijk verplicht maakt de cateraar een melding bij de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit.
- De tonijnsalade is in de personeelskantine en bij de lunch geserveerd voor medische specialisten, maar patiënten en bezoekers zijn niet blootgesteld.

Via een e-mail worden alle ziekenhuismedewerkers op de hoogte gesteld en ze krijgen het verzoek om zich bij klachten te melden op de dienst Spoedgevallen, omdat de intoxicatie in zeldzame gevallen tot een anafylactische shock kan leiden:

- Opvang van niet-acuut zieke medewerkers gebeurt door een arts en een verpleegkundige in de koffiekamer op de dienst Spoedgevallen.

- Acuut zieke medewerkers worden op de Spoedgevallen zelf opgevangen.
- De medewerkers worden ongeacht de mate van ziekte behandeld met 2 mg clemastine oraal.

Op de dienst Spoedgevallen melden zich in totaal 21 medewerkers met voornamelijk hoofdpijn, 'flushing', palpitations en gastro-intestinale problemen:

- Er zijn er een aantal bij die tachycardie vertonen zonder afwijking van de overige vitale parameters.
- Een anafylactisch shock ziet men bij geen enkele van de medewerkers en geen van hen wordt opgenomen.

15 minuten tot 2 uur na het eten van de tonijnsla zijn de klachten ontstaan:

- De restanten van de tonijnsla worden getest door een extern bureau.
- Hierbij wordt een hoge concentratie histamine aangetroffen.

Beschouwing:

Eten van vis met een hoge concentratie histamine ligt aan de basis van een scombroid-intoxicatie:

- Risico hierop is niet denkbeeldig bij het eten van vis die van nature veel histidine bevat.
- De meeste hiervan behoren tot de familie van de Scombroidia, zoals tonijn, makreel en bonito.

- Het ziektebeeld kan ook uitgelokt worden door consumptie van vissen zoals mahi mahi, marlijn, ansjovis en haring

Worden deze vissen bewaard bij een temperatuur >4 °C, dan wordt de histidine door decarboxylase-producerende bacteriën omgezet in histamine.

Eenmaal histamine gevormd is, blijft dit aanwezig in de vis, ook na verhitten, roken of bevriezen:

- Wanneer men vis consumeert die histamine bevat, dan veroorzaakt dit een ziektebeeld dat op een allergische reactie lijkt.
- De vis moet gekoeld bewaard blijven (< 4 °C) vanaf de vangst tot aan de consumptie om de vorming van histamine uit histidine te voorkomen.

Een scombroid intoxicatie gaat bij de meeste patiënten gepaard met geringe verschijnselen die binnen 6-8 uur vanzelf

overgaan: patiënten met astma, COPD of een hartaandoening en patiënten die isoniazide of een MAO-remmer gebruiken vormen risicogroepen waarbij het beloop ernstig kan zijn.

Aanpak van de aandoening:

Naar de beste behandeling zijn er geen gerandomiseerde onderzoeken verricht.

Advies is om patiënten met geringe verschijnselen te behandelen met een antihistaminicum, dit op basis van de pathofysiologie en casuïstische mededelingen.

Bij ernstige symptomen van hypotensie en bronchospasmen dringt zich een behandeling op met adrenaline en intraveneuze vochttoediening, zoals bij patiënten met een anafylactische shock.

Terug naar de casus:

De ziekenhuismedewerkers hadden allen dezelfde klachten zoals beschreven in eerdere casuïstische mededelingen.

In Dakar werden bij een andere grootschalige uitbraak onder 71 militairen symptomen als

flushing, hoofdpijn, tachycardie en diarree beschreven, die binnen 3 uur na de consumptie van vis ontstonden.

Besluit:

Door het eten van vis met een hoge concentratie histamine kan een scombroid intoxicatie uitgelokt worden.

In vissen die tot de familie van de Scombroidea behoren wordt histamine gevormd wanneer deze vissen bij een temperatuur > 4 °C bewaard worden.

Flushing, hoofdpijn, palpitation klachten en gastro-intestinale klachten zijn de belangrijkste symptomen.

Crisismanagement moet opgestart worden bij herkenning van het ziektebeeld, kwestie van verdere verspreiding van de uitbraak te voorkomen.

Ned Tijdschr Geneesk 29 mei 2020 pag. 42-43.

PNEUMOLOGIE

PATIËNTEN MET NIET-EOSINOFIEL ASTMA EN BEHANDELING MET AZITROMYCINE

Astma wordt als chronisch inflammatoire ziekte van de luchtwegen standaard behandeld met ontstekingsremmers en

luchtwegverwijders in de vorm van inhalatiemedicatie, maar 15-20% vertoont moeilijk behandelbaar of ernstig astma:

Ondanks behandeling met hoge doses inhalatieglucocorticoiden (ICS) en langwerkende bèta-2-agonisten (LABA) is de ziekte bij deze patiënten slecht onder controle:

- Ze vertonen veel klachten en beperkingen in hun dagelijks leven, gepaard gaande met exacerbaties, die men doorgaans 'longaanvallen' noemt.
- Men kan deze longaanvallen vaak alleen bestrijden met AB of orale corticosteroiden (OCS), die met bijwerkingen op de korte en lange termijn gepaard gaan.

Een belangrijk doel bij de behandeling van astma is net daarom het voorkomen van longaanvallen:

- Macroliden kunnen een gunstig effect hebben bij de behandeling van astma en andere luchtwegziekten, zoals COPD en bronchiectasiën, omdat het AB zijn met anti-inflammatoire eigenschappen.
- Er zijn in het verleden meerdere RCT's uitgevoerd naar het effect van azitromycine als aanvullende therapie bij patiënten met ernstig astma, maar tot voor kort ontbrak een meta-analyse.

Studieopzet:

In het *European Respiratory Journal* is recent een meta-analyse verschenen naar het effect van langdurige behandeling met azitromycine bij patiënten met astma.

Op basis van onderzoek van sputum of bloed wordt er onderscheid gemaakt tussen patiënten met eosinofiel en niet-eosinofiel astma.

Patiënten met ernstig astma werden in een subgroepanalyse specifiek onderzocht:

- Als patiënten met ernstig astma werden diegenen beschouwd die hoge doses ICS (> 1000 µg fluticason-equivalent) en een ander medicijn – meestal LABA of OCS – nodig hadden.
- Longaanvallen werden nogal breed gedefinieerd, waarbij zowel een behandeling met OCS of AB als een ziekenhuisopname of een bezoek aan de Spoedgevallen tot een longaanval gerekend werden.

Selectiecriteria:

De meta-analyse gebruikt hierbij de oorspronkelijke gegevens van 3 RCT's die in de afgelopen 10 jaar uitgevoerd zijn.

Men komt tot deze selectie door een aantal criteria stringent toe te passen:

- Dubbelblinde studies met het aantal longaanvallen als primaire uitkomstmaat.
- Uitgevoerd bij volwassenen met astma die tenminste 8 weken behandeld werden met azitromycine of placebo.
- Ze zijn hierbij minstens 6 maanden gevolgd geweest.

Risico op bias:

Beoordeling van het risico op bias van de studies die geïncludeerd werden in de meta-analyse gebeurde aan de hand van de 'Cochrane risk of bias tool'.

De senior auteurs waren allebei betrokken bij de RCT's die opgenomen waren in de meta-analyse en het risico op bias van deze studies werd als laag beoordeeld, en dat was opvallend.

Die studies werden om objectief te lijken beoordeeld door de 2 auteurs die niet bij die RCT's betrokken waren.

Heterogeniteit:

Tussen de 3 studies blijken er nogal wat verschillen te bestaan in het aantal deelnemende patiënten, hun klinische kenmerken, en het doseringsschema en de duur waarmee ze met azitromycine behandeld werden:

- Zo waren de patiënten in de RCT van Gibson et al. gemiddeld 15 jaar ouder dan de patiënten in de studies van Brusselle et al. en Hahn et al. (60 versus 45 jaar).
- In de studies van Gibson et al. en Brusselle et al. betrof het patiënten die in het ziekenhuis behandeld werden en matig tot ernstig astma hadden.
- In de studie van Hahn et al. ging het om patiënten behandeld in de eerste lijn en vermoedelijk hadden ze minder ernstig astma.

In de 3 RCT's werden tenslotte verschillende doseringsschema's gebruikt:

- De dosering van azitromycine varieerde van 250-600 mg.
- De frequentie van toediening verschilde van 1 tot 3 keer per week.
- De duur van de behandeling tenslotte liep van 12-48 weken.

Effectiviteit:

Het aantal longaanvallen daalt statistisch significant dankzij de behandeling met azitromycine bij de patiënten die in de meta-analyse geanalyseerd werden:

- Men ziet deze daling vooral in het aantal antibioticakuren en niet zozeer in het aantal behandelingen met OCS.
- Kijkt men specifiek naar patiënten met ernstig astma (n = 320), dan ziet men als gevolg van de behandeling met azitromycine een statistisch significante

daling van 30% van het aantal longaanvallen waar een kuur met OCS of AB voor nodig was.

Bekijkt men echter het aantal behandelingen met OCS of AB afzonderlijk, dan was er bij patiënten met ernstig astma geen statistisch significant verschil tussen de azitromycine- en de placebogroep, wat men ook ziet in de secundaire uitkomstmaten zoals klachten van astma, kwaliteit van leven en longfunctie.

Type astma:

Het feit dat de onderzoekers in hun analyse ook het type astma meenamen, betekent een toegevoegde waarde van deze meta-analyse, immers de helft van de deelnemers had een eosinofiel type astma (n = 234) en de andere helft een niet-eosinofiel type (n = 294):

- Door de behandeling met azitromycine hadden patiënten met eosinofiel astma vooral minder aanvallen waarvoor een kuur met OCS nodig was.
- Bij niet-eosinofiel astma hadden deze patiënten juist minder longaanvallen waarvoor een kuur met AB nodig was

Met azitromycine heb je dus niet alleen een gunstig effect op het aantal luchtweginfecties maar ook op andere vormen van longaanvallen. Demonstreert dat er naast de antimicrobiële werking van azitromycine nog een ander werkingsmechanisme is waardoor azitromycine

een preventief effect heeft op longaanvallen bij patiënten met astma.

Tegenstrijdige resultaten:

De 2 grote RCT's die in de meta-analyse opgenomen werden vertonen conflicterende resultaten:

- Gibson et al. nam minder longaanvallen waar onder alle patiënten.
- Brusselle et al. vond alleen een daling van het aantal longaanvallen in de subgroep met niet-eosinofiel astma.

Mogelijk zijn deze verschillende uitkomsten ontstaan omdat in deze studies verschillende doseringsschema's gehanteerd zijn.

Veiligheid:

Aan een langdurige behandeling met macroliden zijn zoals te verwachten risico's en bijwerkingen te verbonden.

Het risico op cardiovasculaire sterfte lijkt te vergroten door een behandeling met azitromycine van 5 dagen of langer:

- Op het ecg kan er een verlenging van de QT-tijd optreden door een behandeling met azitromycine.
- Deze behandeling moet dus vermeden worden bij patiënten met een verlengd QT-interval (> 450 ms).

- Bij 1 op 2.500 personen komt het lange QT-syndroom voor.

Voorafgaand aan een langdurige macroliden-behandeling is het dus raadzaam om een ecg uit te voeren.

Er zijn ook vaker resistente micro-organismen aanwezig bij patiënten die een behandeling kregen met azitromycine dan bij diegenen die een placebo gekregen hebben:

Daarom moet de patiënt voor de behandeling ingelicht worden over de eventuele risico's, zoals gehoorverlies, maag-darmklachten, QT-tijdverlenging en dragerschap van resistente micro-organismen.

Gegevens uit de literatuur over risico's van langdurige behandeling met azitromycine zijn er niet.

Biologicals:

In eerder onderzoek is de effectiviteit van biologicals bij patiënten met ernstig eosinofiel astma overtuigend aangetoond:

- In vergelijking met placebo was er een halvering van het aantal longaanvallen.
- Er was een vermindering van het aantal OCS-kuren, verbetering van de astma-klachten en weinig bijwerkingen.

Een behandeling met biologicals zal daarom voor de meeste patiënten met ernstig eosinofiel astma de voorkeur hebben boven een behandeling met azitromycine.

De kosten van gemiddeld 15.000 euro per jaar zijn dan weer een nadeel van biologicals.

Besluit:

Uit de recente meta-analyse blijkt dat azitromycine een preventief effect heeft op longaanvallen bij patiënten met astma.

Op de klachten, de kwaliteit van leven en de longfunctie van de patiënten met astma heeft de behandeling met azitromycine echter geen klinisch relevant effect.

Een proefbehandeling met Azitromycine valt hier wel te rechtvaardigen omdat er voor patiënten met niet-eosinofiel astma geen goede therapieën beschikbaar zijn. Deze proefbehandeling, gericht op het verminderen van longaanvallen, moet echter minimaal 3 maanden gegeven worden om ze goed te kunnen evalueren.

Ned Tijdschr Geneeskd 5 juni 2020 pag. 29-32.

SPORTGENEESKUNDE / ORTHOPEDIE

VKB-LETSEL BIJ KINDEREN: PREVENTIE EN BEHANDELING

Tijdens het sporten lopen steeds meer kinderen en adolescenten een letsel van de

voorstekruisband (VKB) op, en dat komt vooral omdat kinderen op steeds jongere leeftijd één specifieke sport beoefenen wanneer zij een

topsportcarrière nastreven en ook omdat kinderen vaker aan risicosporten deelnemen, type voetbal.

Incidentie en een paar cijfers ter zake:

Het aantal meisjes die voetballen is in Nederland bvb. toegenomen.

De incidentie van VKB-letsels is mogelijk ook gestegen omdat de algemene bevolking en zorgverleners alerter zijn op deze blessures.

Een meta-analyse toont aan dat 23% van de sporters met een VKB-letsel en jonger dan 25 jaar een tweede VKB-letsel ontwikkelt van de ipsi- of contralaterale VKB.

Wordt de VKB op jonge leeftijd operatief hersteld, dan bedraagt het risico op een tweede letsel van de ipsi- of contralaterale VKB 17-37%, en bij jongens < 18 jaar is dit risico 44%, iets wat blijkt uit meerdere cohortstudies.

Preventie:

Om blessures te voorkomen zijn er speciale trainingsprogramma's ontwikkeld die hierop gericht zijn:

- Zo is er het 11+ warming-upprogramma ontwikkeld vanuit de Wereldvoetbalbond FIFA voor kinderen vanaf 7 jaar. Uit multinationalaal onderzoek blijkt dat kinderen die de 11+ warming-up doen 48% minder blessures hebben dan kinderen die een 'gewone' warming-up doen.
- Een vergelijkbaar resultaat werd gevonden bij volwassen voetballers: dank zij de 11+ warming-up waren er 39% minder blessures.

Trainingsprogramma's die specifiek gericht zijn op het voorkomen van VKB-letsels bestaan er ook:

het neuromusculaire systeem wordt in deze programma's beïnvloed door een combinatie van krachttraining, neuromusculaire oefeningen en plyometrische oefeningen. Met deze programma's leren sporters om snelle, krachtige en explosieve bewegingen te maken. Zij leren daarnaast een beter balans aan en om op een veilige manier op hun voeten te landen.

Naar het effect van preventieve trainingsprogramma's zijn de meeste studies verricht onder vrouwelijke sporters, omdat vrouwen een hoger risico op een VKB vertonen dan mannen die dezelfde sport beoefenen:

- Uit een recente meta-analyse bleek er een verlaging van het risico op VKB-letsels te zijn van 50% onder alle sporters die deelnamen aan het preventieve programma.
- Er moet daarbij worden opgemerkt dat het aantal geïncludeerde studies met mannelijke sporters laag was.
- De meta-analyse toonde ook aan dat er dank zij het trainingsprogramma bij vrouwelijke atleten 67% minder VKB-letsels ontstonden als gevolg van een indirect trauma, zoals een distorsie van de knie of een verkeerde landing op de voet.

Preventieve programma's kunnen dus zeer effectief zijn, maar toch is de implementatie ervan in de sportwereld lastig:

- Bij de begeleiding van sporters vraagt dit de aandacht van alle betrokkenen.
- Hierbij is scholing van jeugdtrainers en ouders van jonge spelers over de preventie van VKB-letsels onmisbaar.

Revalidatie en begeleiding:

Bij de revalidatie hebben kinderen met een VKB-letsel een intensieve begeleiding nodig:

Dit moet gebeuren in samenspraak met hun ouders en begeleiders.

- Moet gebeuren ongeacht of zij conservatief of operatief behandeld zijn.

Men kan de oefeningen en trainingsschema's van volwassenen niet zomaar kopiëren:

- Men kan van kinderen niet verwachten dat ze de oefeningen juist uitvoeren zonder supervisie.
- De revalidatie moet namelijk bestaan uit het spelenderwijs aanleren van dynamische en neuromusculaire oefeningen van de ganse bewegingsketen.

Er moet minder nadruk gelegd worden op de ontwikkeling van spierkracht bij de kinderen met open groeischijven:

- Men moet de revalidatie aanpassen aan wat het kind fysiek en psychisch aankan.
- Voor het sociale aspect is het verder belangrijk dat men ervoor zorgt dat het kind tijdens de revalidatie weer kan

deelnemen aan trainingen met het team zodra zulks verantwoord is.

Sportadvies en hervatten van sport:

Klinische en functionele criteria bepalen de totale duur van de revalidatie en het moment waarop de sportactiviteiten weer kunnen hervat worden:

- De revalidatie wordt bij volwassenen met een VKB-letsel dat conservatief behandeld wordt ongeveer 3-6 maanden aangehouden.
- De revalidatie duurt bij volwassenen bij wie de VKB operatief hersteld is minstens 9 maanden.

Bij kinderen geldt het advies om niet eerder dan 12 maanden na een operatief herstel van de VKB met pivoterende sportactiviteiten te beginnen en dit om twee redenen:

- Enerzijds bestaat er het hoge risico op een tweede VKB-letsel.
- Anderzijds omdat het risico daarop het hoogst is in de eerste twaalf maanden na de operatie.

Men kan de revalidatieperiode ook gebruiken om het niet-aangedane been ook goed te trainen, kwestie van het risico op een VKB-letsel aan dat been te verkleinen.

Belangrijk is ook om met het kind en de ouders in gesprek te gaan over de consequenties van een VKB-letsel op de korte en lange termijn:

- Er worden veel draaibewegingen gemaakt bij pivoterende sporten zoals voetbal, hockey en basketbal, waardoor een nieuw acuut letsel van de knie uitgelokt kan worden.
- Hervat een kind met een VKB-letsel een pivoterende sport, dan brengt dit een hoog risico met zich mee op bijkomende letsels van de menisci, ligamenten of kraakbeen en ook op artrose op jonge leeftijd.

Bij de beslissing om een sport wel of niet te hervatten moeten deze risico's door het kind en diens ouders afgewogen worden, en deze afweging is bij elk kind weer anders.

Besluit:

Gezien de grote gevolgen van VKB-letsels op korte en lange termijn is preventie ervan bij kinderen belangrijk:

Bij een VKB-letsel hebben ze bovendien een hoog risico op een tweede letsel van de ipsi- of contralaterale VKB.

Ze lopen ook risico op bijkomende letsels van de menisci, ligamenten of kraakbeen.

Bij jonge sporters kunnen preventieve trainingsprogramma's het risico op acute letsels van de knie verlagen: in de praktijk is de implementatie van deze programma's echter lastig. Het is daarom van belang om de ouders en begeleiders van jonge sporters te informeren over de meerwaarde van deze preventieve trainingsprogramma's.

Bij de revalidatie moeten kinderen met een VKB-letsel begeleid worden door experts, ongeacht of zij conservatief of operatief behandeld zijn.

Pas na 12 maanden mogen kinderen bij wie de VKB operatief hersteld is weer met pivoterende sportactiviteiten hervatten.

Ned Tijdschr Geneesk 12 juni 2020 pag. 20-23.

INFECTIEZIEKTEN

IEMAND MET PIJNLIJKE SCHEENBENEN

Casus: een man, 55 jaar oud, begeeft zich naar de polikliniek Reumatologie omdat hij sinds 6 weken pijn vertoont aan zijn scheenbenen.

Anamnese:

Recent is door de huisarts een vitamine D-deficiëntie vastgesteld, maar verder heeft hij een blanco voorgeschiedenis.

Hij heeft wel een zwelling van het rechter scheenbeen bemerkt, die wisselend van grootte is.

Hij gebruikt zware pijnstillers, maar desondanks slaapt hij slecht en is hij door de pijn aan zijn scheenbene geïnvaleerd.

Klinisch beeld:

Op zijn romp vertoont hij huiduitslag, die enkele dagen na de pijn aan zijn scheenbenen ontstaan is.

De huiduitslag is door behandeling met een zalf grotendeels verdwenen.

Lichamelijk onderzoek:

Behoudens een forse pretibiale drukpijn bilateraal zijn er geen afwijkingen van de onderbenen te vinden. Patiënt heeft op de romp wel een licht fijnvlekkig exantheem.

Differentiaaldiagnose:

Er wordt gedacht aan een periostitis van de tibiae omwille van de locatie van de drukpijn en het

anamnestisch gegeven van een pretibiale zwelling.

Het mediaal tibiaal stressyndroom ('shin spints') wordt niet waarschijnlijk geacht, omdat patiënt zich niet heeft overbelast en de klachten te hevig zijn.

Verdere aanpak:

Men verricht een skeletscintigram die een periostitis van de tibiae aantoont.

Men denkt aan een vitamine D-deficiëntie of – gezien de huidafwijkingen – aan syfilis als onderliggende oorzaak van de periostitis.

Verder verloop:

Dankzij suppletie normaliseert de vitamine D-concentratie na 3 weken, maar de klachten verbeteren niet.

Aanvullend microbiologisch onderzoek: geeft een positieve uitslag van de 'Treponema

pallidum particle agglutination'-test en een verhoogde 'venereal disease research laboratory'-titer (1:256) in het serum.

Besluit:

Hoewel patiënt in het gehele beloop van de ziekte geen symptomen van de genitalia had, wijzen de bevindingen duidelijk op actieve syfilis.

Er volgt een behandeling met benzylpenicilline, waarna hij binnen de 3 weken klachtenvrij is.

Ter controle volgt 8 weken na de behandeling opnieuw skeletscintigrafie, waarbij geen inflammatie van de tibiae meer zichtbaar is.

Finale diagnose:

Actieve syfilis met periostitis van de tibiae.

Ned Tijdschr Geneeskd 19 juni 2020 pag. 33.

RUBRIEK IMMUNITEIT

'INNATE IMMUNE MEMORY' OF 'TRAINED IMMUNITY' EN MOGELIJKE ROL VAN BCG-VACCIN

Wereldwijd lopen er momenteel een aantal klinische trials om na te gaan of BCG, het aloude vaccin tegen TBC, bescherming kan bieden tegen covid-19.

Beschouwing vooraf:

In onze immunologische afweer kunnen we traditiegetrouw een aangeboren en een adaptieve component onderscheiden:

- Het immunologische geheugen wordt hierbij toegeschreven aan T- en B-lymfocyten van het adaptieve systeem.
- Activatie van lymfocyten die één specifiek antigeen herkennen leidt tot de

vorming van geheugencellen die bij een 'volgende' ontmoeting met dit antigeen een krachtige en specifieke respons genereren. Zo'n antigeen kan bvb. een eiwit van een micro-organisme zijn, en de respons kan bvb. gebeuren door het vormen van neutraliserende antistoffen.

Op de inductie van adaptieve immuniteit is de klassieke vaccinatie gebaseerd, maar deze inductie

verloopt in de loop van weken, dus in feite langzaam. De vaccinatie verloopt met een verzwakt micro-organisme of onderdelen van een micro-organisme: dit alles leidt uiteindelijk tot een gecontroleerde activatie van het immuunsysteem. Leidt ook tot het ontstaan van een

immunologisch geheugen dat tegen secundaire infectie met het betreffende micro-organisme beschermt.

Bovendien leidt herhaald aanbieden van het vaccin tot een sterkere reactie, de zogeheten boosterreactie.

Immunologisch geheugen van de aangeboren component:

Er werd tot voor kort geen immunologisch geheugen toegedicht aan cellen van de aangeboren component van de afweer, type monocytten, macrofagen, dendritische cellen, neutrofiële granulocyten en 'natural killer'(NK)-cellen. Tal van verschillende micro-organismen met een beperkt aantal patroon herkennende oppervlaktereceptoren ('pattern-recognition receptors') worden door deze cellen herkend:

- Dit leidt tot een snelle activatie van het immuunsysteem.
- Men ging er lange tijd vanuit dat deze cellen geen 'lerend vermogen' hebben.
- Ze zouden bij een volgende blootstelling aan een micro-organisme dan ook op precies dezelfde 'non-specifieke' manier te werk gaan.

Maar dat klopt niet: immers, planten en ongewervelde dieren hebben geen adaptief immuunsysteem, maar ze beschikken wel over een immunologisch geheugen.

Dat de aangeboren afweer ook bij de mens bijdraagt aan het immunologisch geheugen is het afgelopen decennium onomstotelijk aangetoond.

Gaat om een mechanisme dat '*trained immunity*' genoemd wordt:

- Dit werd bij toeval bevonden toen de afweer onderzocht werd bij studenten die voorafgaand aan een coschap in de tropen gevaccineerd werden met BCG, het bijna 100jaar oude vaccin tegen TBC.
- De immuuncellen van deze studenten bleken opvallend genoeg na de vaccinatie niet alleen – zoals verwacht – veel sterker te reageren op antigenen van de tuberkelbacil, maar ook op die van allerlei niet-verwante micro-organismen.

De cellen produceerden veel meer pro-inflammatoire cytokines: de circulerende monocytten van de studenten bleken maanden na de vaccinatie nog steeds in een verhoogde staat van paraatheid te verkeren. Er was een vlottere gen transcriptie dankzij epigenetische veranderingen van de genen die coderen voor diezelfde pro-inflammatoire cytokines.

Het mechanisme achter 'trained immunity':

In de afgelopen jaren werd het precieze mechanisme van 'trained immunity' door BCG ontrafeld:

- De epigenetische reprogrammering van de voorlopers van myeloïde cellen in het beenmerg door BCG bleek een heel belangrijk mechanisme te zijn.
- Via chemische veranderingen in de histonen van het chromatine zorgt deze reprogrammering ervoor dat de

transcriptie van cytokinegenen veel gemakkelijker plaatsvindt.

- Dit effect is niet afhankelijk van de aard van de stimulus.

Deze epigenetische reprogrammering is nauw verbonden met metabole veranderingen: NK-cellen en neutrofiële cellen, andere cellen van het aangeboren immuunsysteem, bleken ook in staat tot zulke veranderingen. Getrainde cellen bleken niet alleen meer cytokines te produceren, maar o.a. ook meer zuurstofradicalen. Andere vaccins, zoals het orale poliovaccin en het bof-mazelen-rodehondvaccin, kunnen net zoals BCG ook trained immunity induceren, zoveel is nu geweten.

Dat geldt ook voor microbiële moleculen, zoals bèta-glucanen van schimmels en ook niet-microbiële moleculen zoals geoxideerd LDL en urinezuurkristallen.

Klinische consequenties:

Naast een paradigmaverschuiving in de immunologie heeft het concept van trained immunity ook belangrijke klinische consequenties:

- Trained immunity is, zo suggereren epidemiologische gegevens, verantwoordelijk voor onverwachte niet-specifieke effecten van BCG-vaccinatie.
- Bij de introductie van BCG voor pasgeborenen in Zweden – en dat is nu bijna 100 jaar geleden – daalde de neonatale sterfte bvb. veel sterker dan verklaard kon worden door een daling van TBC,

een effect dat in recente klinische trials in Afrika bevestigd werd.

In een gecontroleerde studie bij gezonde volwassenen werd direct bewijs gevonden voor een antiviraal effect van BCG:

BCG-vaccinatie gebeurde daarin één maand voor vaccinatie met het levende Gele koortsvaccin

Dit leidde tot een statistisch significante daling van de hoeveelheid circulerend vaccinvirus.

Men vond een verdere bevestiging met Griekse collega's in een klinische trial:

200 mensen boven de 60 jaar kregen in deze trial op de dag van hun ontslag na een ziekenhuisopname een BCG-vaccinatie of een placebo.

- Ze werden gedurende 1 jaar gevolgd.
- Resultaat: BCG-vaccinatie leidde tot een sterke daling van het aantal infecties.
- Het sterkste effect zag men bij luchtweginfecties van vermoedelijk virale origine.
- Deze effecten hingen samen met de voor trained immunity kenmerkende epigenetische en immunologische veranderingen.

Onlangs werd deze belangrijke studie gepubliceerd in Cell:

- Ze vond wel plaats voor de covid-pandemie.
- Ze steunt wel de gedachte dat BCG-vaccinatie ook bescherming zou kunnen bieden tegen infectie met SARS-CoV-2.

- Mogelijk zou ook de ernst en de sterfte t.g.v. covid-19 kunnen afnemen.

Wereldwijd loopt er inmiddels een aantal klinische trials om deze vraag te beantwoorden of die gedachte inderdaad klopt: zo zijn er in Nederland in maart en april van dit jaar 1500 gezondheidswerkers en 2000 relatief gezonde ouderen gerandomiseerd voor BCG of placebo. In opdracht van het ministerie van VWS (Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport) is er begin september een grote klinische trial met BCG van start gegaan bij kwetsbare ouderen in 22 ziekenhuizen.

Een blik vooruit:

Met spanning worden de uitkomsten van deze klinische trials afgewacht en vele vragen zijn nog onbeantwoord:

- Welke is de duur van de bescherming ?
- Zijn er nog andere vaccins, zoals BMR (bof, mazelen, rode hond), die ook bescherming bieden ?
- Kan op basis van wat we van het mechanisme van trained immunity weten het effect van BCG nog versterkt worden ?
- Kan het zijn dat verschillen in vaccinatie-schema's bijdragen aan uiteenlopende incidentie of ernst van covid-19 in de wereld ?

Op deze en andere vragen moet lopend onderzoek antwoorden bieden.

In de veronderstelling dat BCG via het mechanisme van trained immunity inderdaad – enige

– bescherming biedt, dan kan dit een belangrijke interventie zijn zolang er geen specifiek vaccin bestaat tegen covid-19: men moet hierbij vermelden dat BCG al 100 jaar gebruikt wordt bij pasgeboren kinderen. Het is ook relatief veilig gebleken bij patiënten met blaaskanker, die herhaaldelijk doseringen krijgen toegediend die ongeveer 4000 keer hoger liggen dan bij standaardvaccinatie.

BCG is bovendien uiterst goedkoop en nu reeds beschikbaar, hoewel het gebruik van BCG tegen TBC bij pasgeborenen in risicolanden of in risicogroepen niet in gevaar mag komen.

Besluit:

'Trained immunity' heeft als concept bredere implicaties dan mogelijke bescherming tegen infecties:

- Voorbeeld is hier de toepassing bij de behandeling van bepaalde maligne of inflammatoire aandoeningen.
- Zo lijkt de respons van patiënten met blaaskanker op blaasspoelingen met BCG af te hangen van de mate van trained immunity.
- Zo zou inductie van trained immunity – al dan niet door BCG – ook bij andere maligniteiten een gunstig effect kunnen hebben.

Wellicht kan gerichte remming van trained immunity ingezet worden bij inflammatoire ziekten en misschien zelfs auto-immuunziekten: we spreken dan bvb. van inflammatoire darmziekten, jicht, L.E. of sarcoidose. Verder ook van

cardiovasculaire aandoeningen, neurodegeneratieve ziekten of afstoting na orgaantransplantatie.

De bredere betekenis en de therapeutische mogelijkheden van trained immunity zullen door het actuele en toekomstige wetenschappelijke onderzoek wellicht verder kunnen bepaald worden... .

Ned Tijdschr Geneeskd 23 oktober 2020 pag. 8-15.

Met dank aan dr. Willy Storms

MEDISCHE ARTIKELS

CARDIOVASCULAIR

POLYPILL WITH OR WITHOUT ASPIRIN IN PERSONS WITHOUT CARDIOVASCULAR DISEASE

Background

A polypill comprising statins, multiple blood-pressure-lowering drugs, and aspirin has been proposed to reduce the risk of cardiovascular disease.

Methods

Using a 2-by-2-by-2 factorial design, we randomly assigned participants without cardiovascular disease who had an elevated INTERHEART Risk Score to receive a polypill (containing 40 mg of simvastatin, 100 mg of atenolol, 25 mg of hydrochlorothiazide, and 10 mg of ramipril) or placebo daily, aspirin (75 mg) or placebo daily, and vitamin D or placebo monthly. We report here the outcomes for the polypill alone as compared with matching placebo, for aspirin alone as compared with matching placebo, and for the polypill plus aspirin as compared with double placebo. For the polypill-alone and polypill-plus-aspirin comparisons, the primary outcome was death from cardiovascular causes, myocardial

infarction, stroke, resuscitated cardiac arrest, heart failure, or revascularization. For the aspirin comparison, the primary outcome was death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke. Safety was also assessed.

Results

A total of 5713 participants underwent randomization, and the mean follow-up was 4.6 years. The low-density lipoprotein cholesterol level was lower by approximately 19 mg per deciliter and systolic blood pressure was lower by approximately 5.8 mm Hg with the polypill and with combination therapy than with placebo. The primary outcome for the polypill

comparison occurred in 126 participants (4.4%) in the polypill group and in 157 (5.5%) in the placebo group (hazard ratio, 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.63 to 1.00). The primary outcome for the aspirin comparison occurred in 116 participants (4.1%) in the

aspirin group and in 134 (4.7%) in the placebo group (hazard ratio, 0.86; 95% CI, 0.67 to 1.10).

The primary outcome for the polypill-plus-aspirin comparison occurred in 59 participants (4.1%) in the combined-treatment group and in 83 (5.8%) in the double-placebo group (hazard ratio, 0.69; CI, 0.50 to 0.97). The incidence of hypotension or dizziness was higher in groups that received the polypill than in their respective placebo groups.

Conclusions

Combined treatment with a polypill plus aspirin led to a lower incidence of cardiovascular events than did placebo among participants without cardiovascular disease who were at intermediate cardiovascular risk. (Funded by the Wellcome Trust and others; TIPS-3 ClinicalTrials.gov number, NCT01646437. opens in new tab.)

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028220?query=featured_home

FARMACACOLOGIE

THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE OU EMBOLIE PULMONAIRE : ANTICOAGULANT SELON LA SITUATION

Chez les patients qui ont une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, les médicaments de choix sont une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), la warfarine (Coumadine°) et l'apixaban (Eliquis°), selon la situation.

L'obstruction d'une veine profonde par un caillot sanguin, alias thrombose veineuse profonde, expose à une embolie pulmonaire, par migration du caillot dans l'artère pulmonaire. Ce risque est particulièrement élevé quand le caillot se situe au-dessus du genou. Après un traitement initial par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), il existe trois options selon la situation.

Chez les femmes enceintes ou qui pourraient l'être, mieux vaut poursuivre le traitement par HBPM, car tous les anticoagulants oraux sont à écarter en cas de grossesse. Chez les patients atteints d'un cancer actif, une HBPM au long cours est la référence ; un relai par l'apixaban (Eliquis°) est une alternative à envisager avec les patients qui souhaitent éviter les injections quotidiennes. Le traitement par héparine puis warfarine est le traitement de premier choix chez les patients les plus à risque d'hémorragies : en cas d'insuffisance rénale même modérée, de troubles de la coagulation, de traitement concomitant à risque d'interactions, de poids inférieur à 50 kg ou supérieur à 120 kg, de thrombophilie avec syndrome des antiphospholipides.

C'est aussi le traitement de choix dans toutes les situations où il est crucial d'évaluer facilement le degré d'anticoagulation.

En dehors de ces situations spécifiques, un relai de l'HBPM initiale par l'apixaban est une alternative, qui évite peut-être 1 hémorragie grave pour 100 patients traités.

Quel que soit l'anticoagulant, les défauts de surveillance et les erreurs de communication entre professionnels ou avec le patient exposent à des effets indésirables graves, notamment des hémorragies. Bien informer les patients sécurise ces traitements.

©Prescrire 1er novembre 2020

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/60188/0/NewsDetails.asp>

GASTRO-ENTEROLOGIE

APPENDICITIS: ANTIBIOTICA OF CHIRURGIE?

Antibiotic therapy has been proposed as an alternative to surgery for the treatment of appendicitis.

Methods

We conducted a pragmatic, nonblinded, noninferiority, randomized trial comparing antibiotic therapy (10-day course) with appendectomy in patients with appendicitis at 25 U.S. centers. The primary outcome was 30-day health status, as assessed with the European Quality of Life–5 Dimensions (EQ-5D) questionnaire (scores range from 0 to 1, with higher scores indicating better health status; noninferiority margin, 0.05 points). Secondary outcomes included appendectomy in the antibiotics group and complications through 90 days; analyses were prespecified in subgroups defined according to the presence or absence of an appendicolith.

Results

In total, 1552 adults (414 with an appendicolith) underwent randomization; 776 were assigned

to receive antibiotics (47% of whom were not hospitalized for the index treatment) and 776 to undergo appendectomy (96% of whom underwent a laparoscopic procedure). Antibiotics were noninferior to appendectomy on the basis of 30-day EQ-5D scores (mean difference, 0.01 points; 95% confidence interval [CI], –0.001 to 0.03). In the antibiotics group, 29% had undergone appendectomy by 90 days, including 41% of those with an appendicolith and 25% of those without an appendicolith. Complications were more common in the antibiotics group than in the appendectomy group (8.1 vs. 3.5 per 100 participants; rate ratio, 2.28; 95% CI, 1.30 to 3.98); the higher rate in the antibiotics group could be attributed to those with an appendicolith (20.2 vs. 3.6 per 100 participants; rate ratio, 5.69; 95% CI, 2.11 to 15.38) and not to those without an appendicolith (3.7 vs. 3.5 per 100 participants;

rate ratio, 1.05; 95% CI, 0.45 to 2.43). The rate of serious adverse events was 4.0 per 100

participants in the antibiotics group and 3.0 per 100 participants in the appendectomy group (rate ratio, 1.29; 95% CI, 0.67 to 2.50).

Conclusions

For the treatment of appendicitis, antibiotics were noninferior to appendectomy on the basis of results of a standard health-status measure. In the antibiotics group, nearly 3 in 10 participants had undergone appendectomy by 90 days. Participants with an appendicolith were at a higher risk for appendectomy and for complications than those without an appendicolith. (Funded by the Patient-Centered Outcomes Research Institute; CODA ClinicalTrials.gov number, NCT02800785. opens in new tab.)

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2014320?query=featured_home

ORL

LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX (GLOBUS)

Laryngopharyngeal reflux (LPR) is a common condition accounting for approximately 10% of all “ear, nose and throat” (ENT) referrals. It is caused by gastric contents passing up through the oesophagus and upper oesophageal sphincter resulting in macroscopic and microscopic inflammatory changes to the upper aerodigestive mucosa. This most commonly

leads to the sensation of a lump in the throat, termed globus pharyngeus (box 1), as well as chronic throat clearing, excessive mucus, vocal hoarseness, and cough. This article offers an overview of the assessment and management of LPR.

Box 1

Globus pharyngeus

Globus is Latin for sphere

Globus pharyngeus is a descriptive term for the sensation of a lump in the throat and does not imply the diagnosis

Globus can be caused by a wide range of throat disorders, the most common being laryngopharyngeal reflux

Globus hystericus describes a sensation of a lump in the throat caused by stress. It used to be the preferred term for globus before organic causes such as LPR were found to be causative and should no longer be used

What you should cover

Is the sensation of the lump in the midline or lateralised in a fixed position? The sensation of a lump in the throat from LPR tends to be felt in the middle of the throat, around the larynx, although it can present with changing locations. Fixed lateralised symptoms are more concerning for a throat cancer. The likelihood of an isolated, unexplained sensation of a lump in the throat leading to a cancer diagnosis is low, however, with a positive predictive value of 1.5% in one multicentre review of 4715 urgent referrals from primary care to a specialist head and neck cancer service.

Does the patient feel the lump when eating and drinking or only when swallowing saliva? Globus from LPR classically occurs only when swallowing saliva and not when eating or drinking. The sensation of a lump in a fixed position of the neck or throat causing difficulty swallowing food or fluid requires further evaluation. If this continues for over three weeks in those 40 years of age or over, an urgent suspected cancer referral to a specialist head and neck unit is recommended by regional referral guidelines.

Are there any risk factors for throat cancer? Past or present tobacco use and alcohol consumption are risk factors. Be mindful that the

increasing prevalence of head and neck cancer related to human papilloma virus (HPV) infection means that the possibility of a malignancy can no longer be excluded automatically in non-smokers who do not drink alcohol.

Are there any other symptoms? LPR commonly occurs with other symptoms of mucosal inflammation of the upper aerodigestive tract. These include excessive mucus, a bitter taste, a sore throat, the sensation of reflux, a chronic dry cough, and vocal hoarseness. LPR symptoms are often worse at night when the patient is supine and can wake them up with coughing fits, choking, and a sensation of throat tightness.

Are there any symptoms of gastroesophageal reflux? Around a third of patients with gastroesophageal reflux disease (GORD) have symptoms of LPR.

Are there any lifestyle factors? Triggers may include fried and fatty food, citrus fruits, chocolate, tomato, mint, acidic dressings, caffeine, carbonated drinks, and alcohol. Stress, smoking, eating too fast, eating less than three hours before bedtime, and irregular meal times are also believed to play a role in LPR.

When should I consider a cancer pathway referral? The UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines recommend considering a suspected cancer pathway

referral (for an appointment within 2 weeks) for laryngeal cancer in people aged 45 years and over with a persistent and unexplained hoarseness or an unexplained lump in the neck. Regional referral guidelines may set lower thresholds for referral than NICE. For instance, the pan-London suspected cancer referral guide recommends a cancer pathway referral in anyone with four weeks of persistent, particularly unilateral, discomfort in the throat or anyone 40 years of age or older with a three week history of dysphagia, odynophagia, otalgia, or persistent unexplained hoarseness.

What are the patient's concerns? Some patients with LPR have high levels of anxiety and may have concerns that their globus sensation is caused by a cancer. Explaining that the throat tends to interpret any sensory input as a lump, even if there is only minor irritation, can help to alleviate concern. People can also report variable tightening, pressure, or lump in the throat when anxious or as a part of an anxiety or mood disorder.

Examination

Initial telephone or video assessment is now common in primary care. We recommend a face-to-face examination if there are atypical features or those suggestive of serious disease. In LPR, the neck should be non-tender with no palpable abnormality.

Examine the palate, tongue, and tonsils to look for a possible lesion. The posterior pharynx can

seem erythematous or "cobblestoned" in those with LPR.

Record the patient's weight to assess for unintended weight loss that may prompt an urgent referral.

What you should do

Making the diagnosis

In primary care, LPR can be diagnosed clinically based on history and examination and a trial of empirical treatment. The reflux symptom index (table 1) is a validated assessment tool often used in secondary care. It can be performed in under a minute and helps support the diagnosis. Currently there is no gold standard investigation to confirm LPR.

Table 1

Reflux symptom index. A score of 0-5 is given for each symptom (to a maximum total score of 45). A total score >13 is suggestive of LPR

Within the past month, how did the following problems affect you?

Score from 0 (no problem) to 5 (severe problem):

1. Hoarseness or a problem with your voice
2. Clearing your throat
3. Excessive throat mucus or postnasal drip
4. Difficulty swallowing food, liquids, or pills
5. Coughing after you eat or after lying down

6. Breathing difficulties or choking episodes
7. Troublesome or annoying cough
8. Sensations of something sticking in your throat or a lump in your throat
9. Heartburn, chest pain, indigestion, or stomach acid coming up

Lifestyle and dietary modifications

Dietary and lifestyle changes can be used as the as primary treatment in cases of mild LPR, or in combination with medication. Outline lifestyle and medication options as part of shared decision making with the patient.

Proton pump inhibitors

Proton pump inhibitors (PPIs) are an effective treatment for LPR. Two systematic reviews and meta-analyses concluded they are more effective than placebo, but heterogeneity in study designs makes comparisons difficult and there is still uncertainty over how effective PPIs are in managing LPR. The superiority of one PPI over another in treating LPR is also not established. There are no nationally agreed treatment recommendations for using PPIs to treat LPR, but typical regimens are twice daily dosing 30-60 minutes before meals for three months. This practice contrasts with NICE guidance for the treatment of GORD, which includes a full-dose PPI for four or eight weeks, with an option of H pylori test before starting the PPI.

Sodium alginate

Sodium alginate liquids provide a mechanical anti-reflux barrier within the stomach. They are commonly recommended for LPR, but there is only low quality evidence of their efficacy. In patients with severe symptoms or only a partial response to PPI, alginates can be taken before bedtime in addition to a PPI. As monotherapy or for those who experience side effects with PPIs, alginates are commonly recommended at one dose three times a day. Alginates are available over-the-counter as a liquid or chewable tablets.

H2 antagonists

H2 antagonists are less effective at controlling LPR symptoms than PPIs or sodium alginate. They are recommended as a second line treatment for those with only a partial treatment response to and who cannot tolerate PPIs or sodium alginate. In 2019 some branded and generic versions of ranitidine was found to contain the carcinogen N-nitrosodimethylamine, and the UK Medicine and Health Regulation Agency issued a recall of the ranitidine-based drugs Zantac and Perrigo in October 2019. Alternative H2 antagonists, such as cimetidine, are still available.

Follow-up and referral

Follow-up and referral should be tailored to the individual. For most patients, we recommend a four week follow-up to assess response to treatment, monitor weight and reassess lifestyle modifications. Some patients with no risk

factors may choose to seek follow-up only if their symptoms persist after treatment.

In those with no response or worsening symptoms, check lifestyle and medication adherence, review the diagnosis, and consider referral to an ENT outpatient clinic for endoscopic examination of the throat.

In those with only a partial response, discuss whether to continue with existing medication, try a different medication, or refer for an ENT assessment.

In those with complete resolution of symptoms, stop PPI treatment at three months. Patients who have recurrent symptoms of LPR after a trial without PPIs can consider long term PPI therapy after discussion of the potential long term risks and alternatives such as alginates and dietary modifications.

<https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4091>

ACUTE MIDDENOOR ONTSTEKING BIJ KINDEREN

Acute middle ear infection, otherwise known as acute otitis media, affects children in their early years. One in two children has had three episodes by age 3. It is characterised by middle ear effusion and ear pain or fever.³ More than one third of preschool children consulted a doctor for earache or ear discharge in a large prospective cohort study in England (13617 children).

Accurate diagnosis of acute otitis media can be challenging in young children. It tends to be overdiagnosed in primary care and can lead to unnecessary use of antibiotics. Recent changes in the delivery of primary care, brought about because of covid-19, have shown that not all children with suspected acute otitis media need to be managed in a healthcare setting. Indeed, a multidisciplinary panel of UK nurses, general practitioners, and emergency department consultants agreed that systemically well children with ear pain could be managed at home initially without primary care input.

What causes it?

Acute otitis media is usually preceded by an upper respiratory tract infection or “common cold.” This is thought to disturb the nasopharyngeal microbiome, paving the way for pathogenic bacteria to infect the middle ear via the Eustachian tube.

The condition is predominantly a bacterial disease, with bacteria cultured in 62% (range 25%-95%) of patients. *Streptococcus pneumoniae*, nontypeable *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* are most commonly reported globally, but pathogen dominance varies between countries. The introduction of pneumococcal conjugate vaccines has shifted pathogens towards non-vaccine pneumococci serotypes, nontypeable H influenzae and *Staphylococcus aureus*. About 5% of middle ear fluid samples show viruses only.

Who gets it?

Young children are more prone to acute otitis media owing to the immature function of their immune systems. Infants have a shorter, wider, more horizontal, and floppy Eustachian tube than adults, which increases the likelihood of middle ear infection.

Risk factors include male sex, indigenous ancestry (for example, Indigenous Australian children), family history of acute otitis media, otitis media with effusion (also called glue ear), adenoid hypertrophy, cleft palate, immunodeficiency, low socioeconomic status, exposure to tobacco smoke, having older siblings, daycare attendance, and pacifier use.

Breastfeeding may protect against acute otitis media by virtue of differences in feeding compared with bottle and the immunomodulatory and anti-inflammatory properties of human milk.

How do patients present?

Ear pain is the most prominent and distressing symptom. New onset ear discharge occurs in 15%-20% of children with acute otitis media. Ear symptoms can be subtle (tugging, rubbing, or holding the ear) especially in young pre-verbal children, or rarely may be absent. The child may have fever, irritability, or sleep disturbance. These symptoms are less specific: they do not differentiate children with acute otitis media from those with an upper respiratory tract infection.

How is it diagnosed?

Suspect acute otitis media in children with ear pain or more subtle ear symptoms (in young children) with or without fever. The presence of middle ear effusion confirms the diagnosis. Box 1 lists key diagnostic criteria of acute otitis media. A normal eardrum seen on otoscopy is pearly grey, translucent, and concave (fig 1). A red, bulging eardrum is indicative of middle ear effusion²⁵ (fig 2).

Box 1

Key diagnostic criteria of acute otitis media

A systematic review showed that diagnostic criteria and recommended diagnostic instruments varied across national acute otitis media guidelines in Europe. Standard otoscopy was recommended in 88% (15/17) of guidelines, pneumatic otoscopy in 60% (9/15), and tympanometry in 47% (7/15). In 71% (12/17), the following key diagnostic criteria were listed:

Acute onset of symptoms such as ear pain (tugging, rubbing, or holding the ear in pre-verbal child) and/or fever

Presence of middle ear effusion which can feature as bulging of the eardrum or otorrhoea on otoscopy, and/or impaired mobility of the eardrum on pneumatic otoscopy

Inflammation of eardrum featuring as intense erythema of the eardrum on otoscopy

Healthy ear drum, viewed by otoscopy



Ear drum with acute otitis media



Confirm the diagnosis with pneumatic otoscopy where possible. Pneumatic otoscopy enables visual assessment of eardrum mobility. A bulb is attached to the otoscope via which air is puffed into the external auditory canal (fig 3). Distinctly impaired mobility of the eardrum on pneumatic otoscopy is highly predictive of middle ear effusion. Pneumatic otoscopy might be difficult to perform in young children owing to narrow ear canals and tendency in children to squirm, but it is widely recommended as a diagnostic modality for acute otitis media and otitis media with effusion.

Pneumatic otoscope



Ear discharge or otorrhoea (visible discharge in the external auditory canal) can be present in acute otitis media as a result of a spontaneous perforation or rupture of the eardrum, or a draining ventilation tube.

What are other conditions to consider?

Acute otitis media is often followed by otitis media with effusion. In otitis media with effusion, middle ear effusion is present upon (pneumatic) otoscopy but pain and fever are absent. Hearing loss resulting from effusion is the most prominent symptom.

The absence of middle ear effusion precludes acute otitis media and warrants examination for other conditions associated with referred ear pain, such as pharyngitis, tonsillitis, or dental infections.

Ear discharge is also seen in chronic suppurative otitis media and in otitis externa. Chronic suppurative otitis media does not present acutely, rather the patient has persistent (>2 weeks) drainage through an eardrum perforation. In acute otitis externa, the external auditory canal

becomes inflamed. Patients have ear pain and/or itchiness, and redness and swelling of the external auditory canal. It usually presents at an age beyond early childhood, and is often the result of exposure to contaminated water, eg, swimming.

What are the complications?

Serious suppurative complications of acute otitis media (box 2) are rare in high income countries. These complications can have considerable morbidity, with an estimated 20000 deaths worldwide each year. In unwell children with suspected acute otitis media, perform a comprehensive physical examination, including head and neck, with special attention to signs indicative of serious systemic illness or acute suppurative complications of acute otitis media (boxes 2 and 3).

Box 2

Complications of acute otitis media

- Extracranial (within the temporal bone or neck).
- Mastoiditis.
- Petrositis.
- Labyrinthitis.
- Bezold abscess (neck abscess).
- Facial paralysis.
- Permanent (sensorineural) hearing loss.
- Intracranial (in cranial cavity).
- Meningitis.
- Brain abscess.

- Epidural abscess.
- Subdural empyema.
- Focal otitic encephalitis.
- Sigmoid or lateral sinus thrombosis.
- Otitic hydrocephalus.

Box 3

Red flags from the history and examination

- Febrile acute otitis media at <3 months.
- Non-resolving, severe pain.
- Non-resolving fever.
- Persistent or severe headache (with or without vomiting).
- Vision problems (blurred vision, diplopia, hemianopia, photophobia).
- Post auricular swelling and/or redness.
- Meningism or focal neurology.
- Cranial nerve palsy.

Any of the following symptoms or signs are indicative for intermediate risk for serious illness³¹:

- Pallor of skin, lips, or tongue.
- Not responding normally to social cues.
- No smile.
- Wakes only with prolonged stimulation.
- Decreased activity.
- Nasal flaring.
- Dry mucous membranes.
- Poor feeding in infants.
- Reduced urine output.

- Rigors.

Any of the following symptoms or signs are indicative for high risk for serious illness³¹:

- Pale/mottled/ashen/blue skin, lips, or tongue.
- No response to social cues.
- Appearing ill to a healthcare professional.
- Does not wake, or if roused does not stay awake.
- Weak, high-pitched, or continuous cry.
- Grunting.
- Respiratory rate greater than 60 breaths/min.
- Moderate or severe chest indrawing.
- Reduced skin turgor.
- Bulging fontanelle.

How is it managed?

Acute otitis media is generally a self-limiting infection in otherwise healthy children. In 90% of these children, ear pain fully resolves within seven to eight days, as per a systematic review, and in 80% of children the worst symptoms settle within three days without antibiotics.

These findings are mainly from Europe and North America, and may not translate to children in low and middle income countries. Symptomatic treatment with analgesics and watchful waiting form the mainstay of management in otherwise healthy children with acute otitis media presenting with mild ear pain and who are systemically well. You might offer a back-up

(delayed) antibiotic prescription, to be used if symptoms do not improve within three days or worsen substantially at any time.

Evidence from low and middle-income countries is lacking, therefore these recommendations may not apply to children with acute otitis media encountered in these settings. Pending local organisation of care (eg, accessibility of healthcare), vulnerability of the child population, and epidemiology of acute otitis media, a more aggressive treatment strategy—including immediate antibiotic prescribing—might be justified

Address parents' concerns

Parents or carers may be able to self-manage children with ear pain and symptoms of upper respiratory tract infection who are otherwise well. Over a remote consultation, GPs can reassure them that the likely cause is acute otitis media and advise analgesia. Parents of young children may worry that their child's illness has potential long term implications of acute otitis media. They may have different expectations on the use of antibiotics. Address these concerns during the consultation and reassure parents about the general favourable prognosis. Provide safety netting advice to re-consult if symptoms do not improve within three days or worsen (box 3) at any time.

Pain management

Offer regular doses of paracetamol or ibuprofen at an age-appropriate dose for pain.

Although listed as a treatment option in guidelines from the American Association of Pediatrics, topical analgesics were not included in the 2018 guideline from the National Institute for Health and Care Excellence. Data on the effectiveness of topical analgesics is scarce. A 2011 systematic review included five trials, of which two (117 children) compared anaesthetic ear drops with placebo.

Anaesthetic drops provided a rapid, short term reduction in ear pain 10-30 minutes after instillation in children aged 3 to 19 with acute otitis media. A UK trial suggested anaesthetic-analgesic ear drops could reduce antibiotic consumption, but did not meet the sample size target as it was terminated prematurely because of placebo supply issues.

Together, these observations warrant urgent confirmation in a larger study, especially since the UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency has licensed an anaesthetic ear drop containing lidocaine and phenazone for use in acute otitis media in children.

Antimicrobial treatment

Systemic antibiotics

Immediate oral antibiotics are advised for children who are systemically unwell, those with severe and persistent illness, and for those at high-risk of complications (age <6 months, pre-existing comorbidities such as craniofacial malformations, Down's syndrome, and immunodeficiency). Immediate oral antibiotics may also be

considered in children under 2 with bilateral acute otitis media and those of any age with acute otitis media and acute ear discharge caused by a spontaneous rupture of the eardrum. Antibiotics have been shown to be more beneficial in resolving ear pain and/or fever in these subgroups.

Oral antibiotics reduce the duration of acute otitis media symptoms and shorten time with middle ear effusion compared with placebo, but the magnitude of these effects is modest. Twenty children need to be treated with oral antibiotics for one child to experience reduction in pain at 4-7 days compared with placebo (absolute rates, 119 of 638 children [19%] for oral antibiotics versus 154 of 625 children [25%] for placebo), according to high quality evidence from a Cochrane review (seven trials, 1263 children). Antibiotics also modestly reduce the number of children developing an eardrum perforation (33 children need to be treated with oral antibiotics to prevent one child with a perforation) and contralateral episodes of acute otitis media (11 children need to be treated with oral antibiotics to prevent one child experiencing contralateral acute otitis media).

These benefits need to be balanced against adverse effects of antibiotics including gastrointestinal upset, skin rash (14 children need to be treated with antibiotics for one child to experience an additional episode of gastrointestinal upset or skin rash), and antimicrobial resistance.

The recommended type, dosing, and duration of antibiotic regimen of choice vary across countries and depend on local antimicrobial resistance patterns and cultural/societal preferences. In most European countries, amoxicillin for five (but up to 10) days is the first-line antibiotic for children with acute otitis media, with a switch to a broader spectrum antibiotic such as amoxicillin-clavulanate administered orally or intravenously if initial treatment fails after 48-72 hours. If the child has a penicillin allergy, European guidelines recommend oral clarithromycin or oral trimethoprim-sulfamethoxazole.

Topical antibiotics

Antibiotic ear drops are recommended in children with ventilation tubes who develop acute ear discharge. Ventilation tubes are used in children with persistent otitis media with effusion and/or recurrent acute otitis media to facilitate middle ear ventilation. A landmark trial in the Netherlands in such children showed higher resolution rates of ear discharge at 2 weeks compared with oral antibiotics and initial observation (absolute resolution rates, 72 of 76 children [95%] for topical antibiotics versus 43 of 77 children [56%] for oral antibiotics versus 34 of 75 children [45%] for initial observation). Various topical antibiotic formulations are available in the UK, of which the non-ototoxic quinolone containing drops are currently considered most appropriate.

Some GPs prescribe topical antibiotics to children with acute otitis media and acute ear discharge where the spontaneous rupture in the eardrum could provide entry of the antibiotic into the middle ear. These children tend to have a worse prognosis and a more prolonged duration of ear pain and/or fever than those without ear discharge. Topical antibiotics might be an attractive alternative to oral antibiotics in these children, because they are considered to cause less antimicrobial resistance, but to date no evidence supports the use of locally applied antibiotics in these children.

When to refer?

Advise parents to seek medical help if the child becomes unwell, if symptoms worsen rapidly or significantly (box 3), or do not improve after three days (48-72 hours for those receiving immediate antibiotics). Immediately refer children with signs of serious illness or complications (boxes 2 and 3) to a hospital for further investigation and treatment.

How is recurrent infection managed?

Most children experience sporadic episodes of acute otitis media, but some suffer from recurrent infection, defined as three or more episodes in six months or four in one year. The impact of these recurring infections on children's quality of life equals that of childhood asthma. Treatment of individual episodes is similar, but children fulfilling the criteria of recurrent acute otitis media should be offered an ear, nose, and

throat consultation to exclude underlying pathology and discuss treatment modalities to prevent recurrence, such as insertion of ventilation tubes or antibiotic prophylaxis.

How can it be prevented?

Preventive measures include reducing exposure to modifiable risks, and vaccination. The American Academy of Paediatrics recommends avoiding tobacco smoke exposure, reducing pacifier use and daycare group size, and promoting exclusive breastfeeding for six months or longer.

Pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) during infancy have been implemented in national immunisation programmes in many countries in the past two decades. A 2019 Cochrane review (seven trials, 59415 children) of 7-11-valent PCVs in early infancy versus control vaccines noted that PCVs did not affect the overall incidence of acute otitis media, and their effect in healthy low risk infants is uncertain. The evidence is of moderate to high quality. None of the trials used the newer PCVs, which contain 13 different types.

A Cochrane review published in 2017 (four trials, 3134 children) found low quality evidence that influenza vaccination in children aged 6 months to 6 years may lead to a small reduction in acute otitis media compared with placebo. Twenty-five children needed to be vaccinated to prevent one child having at least one episode of acute otitis media over at least six months of follow-up (absolute rates, 489 out of 1932 children [25%] for influenza vaccine versus 351 out of 1202 children [29%] for control).

<https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4238>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst

FOCUS

RUBRIEK INFO KORT

ENKELE TOELICHTINGEN BIJ DE ACTIVITEITEN VAN ONZE COMMISSIES MCH FOCUS:

Commissie Permanente Vorming – prof. dr. Birgitte Schoenmakers –

De nieuwe nascholingskalender MCH 2020-2021 vindt u op de website van het MCH (cfr. link:www.medischcentrumhuisartsen.be).

Graag informeren wij hierbij dat de **middagnascholing MCH van 12 januari en de avondnascholing MCH van 21 januari** beiden online zullen doorgaan **via webinar**, gezien de huidige Covid-maatregelen.

Tevens kan u de voorbije webinars bekijken op onze website MCH via onze link downloads nascholingen: <https://www.medischcentrumhuisartsen.be/documents/focus/agenda/downloads.xml?loc=&lang=nl>

Via deze weg wensen wij alle sprekers, moderatoren en medewerkers reeds te bedanken voor hun medewerking en inzet om van onze geplande nascholingen een succesvolle webinar te maken.

Mededeling van het RIZIV (bron: Alert RIZIV noreply@riziv-inami.fgov.be, dd. 22/12/2020)

Raadplegingen/bezoeken:

“Ingevolge de beslissing van de Nationale Commissie Artsen - Ziekenfondsen, genomen tijdens haar vergadering van 16 december 2020, wordt: - het honorarium van de verstrekking 598205 verhoogd met 1,86 euro; - het honorarium van de verstrekking 598706 verhoogd met 1,84 euro.”

- [Honoraria, prijzen en vergoedingen](#)
Tarieven van artsen en tijdelijke verstrekkingen in de context van Covid-19 vanaf 1 januari 2021