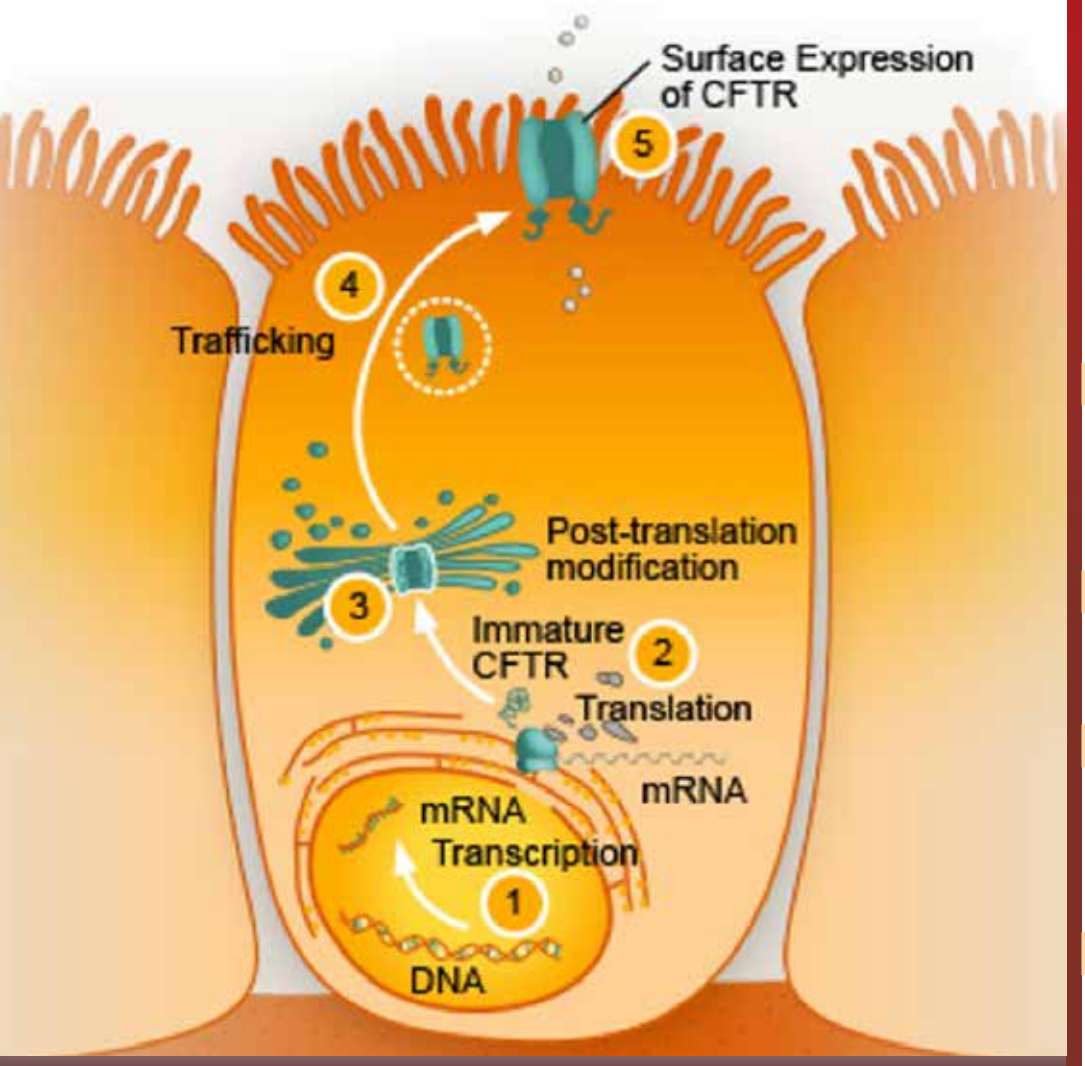
B J P
Belgian Journal of Paediatrics
Publication of the Belgian Society of Paediatrics

BELGISCHE VERENIGING
VOOR KINDERGENEESKUNDE
SOCIÉTÉ BELGE DE PÉDIATRIE

2017 - Volume 19 - number 3 - September



Articles

Respiratory aspects of bronchopulmonary dysplasia

Practical implementation of the 2014 AAP-guidelines for bronchiolitis in a paediatric ward: a retrospective study.

Pertussis in Flanders: a review till 2016

The evolution of Escherichia coli resistance to commonly used antibiotics in Belgian febrile children with urinary tract infection.

Case Report

Osteomyelitis of the os ischium and os sacrum – a rare cause of osteomyelitis in children: a case report and literature review.

State of the Art

New therapies for Cystic Fibrosis

Surgeon's Corner

Non-operative management of intussusception: practical experience and review of the literature

Cochrane Corner Paediatrics

Probiotics as a dietary supplement may relieve pain in children with recurrent abdominal pain.

Belgische Vereniging voor Kindergeneeskunde
Société Belge de Pédiatrie

QUARTERLY
ISSN 2466-8907 (printed version)
ISSN 2566-1558 (digital version)

VV.U./E.R. S. Cadranel (ULB), M. Raes (KUL)
UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven
E-mail: BJ-Ped@hotmail.com

10 mg: **€ 16,50**
30 mg: **€ 16,50**
100 mg: **€ 16,50**

Tiorfix

RACECADOTRIL

1ste antisecretoire behandeling van acute diarree

vanaf 3 maanden

- ✓ Vermindert de stoelgangproductie significant, min 46% na 48u vs placebo[1]
- ✓ Verkort de gemiddelde duur van diarree vs placebo[1]
- ✓ Vermindert het aantal patiënten met secundaire constipatie vs loperamide[2]
- ✓ Goed veiligheids-en tolerantieprofiel[3]

1. Salazar-Lindo et al - New England Journal of Medicine 2000; 343: 463-7
2. Turck D et al - Alimentary Pharmacology and Therapeutics 1999; 13(Suppl.6) 27-32
3. Cézard JP et al - Gastroenterology 2001; 120: 799-805
4. Alfredo Guarino et al - Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 46:S81–S122, 2008

Aanbevolen door: ESPGHAN/ESPID guidelines 2014[4]

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Tiorfix Baby 10 mg granulaat voor orale suspensie. Tiorfix Junior 30 mg granulaat voor orale suspensie. Tiorfix 100 mg harde capsules. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING • 10 mg: Elk zakje bevat 10 mg racecadotril en 966,5 mg sucrose. 30 mg: Elk zakje bevat 30 mg racecadotril en 2,9 g sucrose. • 100 mg: Elke capsule bevat 100 mg racecadotril en 41 mg lactosemonohydraat. Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. FARMACEUTISCHE VORM 10 en 30 mg: Granulaat voor orale suspensie. Wit poeder met een kenmerkende abrikozengeur. 100 mg: Harde capsule. Ivoorkleurige capsules (grootte 2) die een wit gekleurd poeder met zwavelgeur bevatten. THERAPEUTISCHE INDICATIES 10 en 30 mg: Aanvullende symptomatische behandeling van acute diarree bij zuigelingen (ouder dan 3 maanden) en kinderen samen met orale rehydratatie en de gebruikelijke ondersteunende maatregelen, als die op zichzelf niet volstaan om de klinische aandoening onder controle te krijgen en wanneer een oorzakelijke behandeling niet mogelijk is. Als een oorzakelijke behandeling mogelijk is, kan racecadotril toegediend worden als een aanvullende behandeling. 100 mg: Tiorfix is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van acute diarree bij volwassenen wanneer de oorzakelijke behandeling niet mogelijk is. Als een oorzakelijke behandeling mogelijk is, kan racecadotril toegediend worden als een aanvullende behandeling. DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING 10 en 30 mg: Tiorfix Baby en Tiorfix Junior worden oraal toegediend samen met orale rehydratatie (zie SKP). Tiorfix Baby is bedoeld voor kinderen < 13 kg. Tiorfix Junior is bedoeld voor kinderen ≥13 kg. De aanbevolen dosis hangt af van het lichaamsgewicht: 1,5 mg/kg per dosis (overeenkomend met 1 tot 2 zakjes), driemaal daags op regelmatige tijdstippen. Bij kinderen minder dan 9 kg: één zakje van 10 mg 3 maal per dag. Bij kinderen van 9 kg tot 13 kg: twee zakjes van 10 mg 3 maal per dag. Bij kinderen van 13 kg tot 27 kg: één zakje van 30 mg 3 maal per dag. Bij kinderen van meer dan 27 kg: twee zakjes van 30 mg 3 maal per dag. In de klinische studies bij kinderen bedroeg de behandelingsduur 5 dagen. De behandeling moet worden voortgezet tot er twee normale stoelgangen worden waargenomen. De behandeling mag niet langer duren dan 7 dagen. Langdurige behandeling met racecadotril is niet aanbevolen. Er werden geen klinische studies uitgevoerd bij zuigelingen jonger dan 3 maanden. Speciale populaties: Er zijn geen studies uitgevoerd bij zuigelingen of kinderen met nierinsufficiëntie of leverinsufficiëntie (zie SKP). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. • Het granulaat kan worden toegevoegd aan voedsel, gedispergeerd in een glas water of in de zuigfles. Het moet goed worden gemengd en onmiddellijk worden toegediend. 100 mg: Enkel voor volwassenen: Aanvankelijk één capsule, ongeacht het uur van de dag. Daarna één capsule driemaal daags bij voorkeur vóór de hoofdmaaltijden. De behandeling moet worden voorgezet tot er twee normale stoelgangen worden waargenomen. De behandeling mag niet langer duren dan 7 dagen. • Speciale populaties: Ouderen: de dosering hoeft niet te worden aangepast bij ouderen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. CONTRA-INDICATIES Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in de SKP vermelde hulpstoffen. Tiorfix Baby en Tiorfix Junior bevatten sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. BIJWERKINGEN 10 en 30 mg: Er zijn gegevens van klinische studies beschikbaar over 860 pediatrische patiënten met acute diarree die werden behandeld met racecadotril en over 411 kinderen behandeld met placebo. 100 mg: Er zijn gegevens van klinische studies beschikbaar over 2,193 volwassen patiënten met acute diarree die werden behandeld met racecadotril en 282 die werden behandeld met placebo. De volgende bijwerkingen zijn vaker opgetreden met racecadotril dan met de placebo of werden gerapporteerd tijdens de postmarketingbewaking. De frequentie van bijwerkingen wordt volgens de volgende conventie gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan niet worden geraamd op grond van de beschikbare gegevens). 10 en 30 mg: Infecties en parasitaire aandoeningen Soms: tonsillitis. Huid- en onderhuidaandoeningen (zie SKP) Soms: uitslag, erytheem. Niet bekend: erythema multiforme; oedeem van de tong, het gezicht, de lippen of het ooglid; angio oedeem, urticaria, erythema nodosum, papuleuze uitslag, prurigo, pruritus. • 100 mg: Zenuwstelselaandoeningen Vaak: hoofdpijn. Huid- en onderhuidaandoeningen (zie SKP) Soms: uitslag, erytheem. Niet bekend: erythema multiforme, oedeem van de tong, het gelaat, de lippen of het ooglid; angio oedeem, urticaria, erythema nodosum, papuleuze uitslag, prurigo, pruritus, toxische huideruptie. Melding van vermoedelijke bijwerkingen Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: België Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten-Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/ 40 B-1060 Brussel Website: www.fagg.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN Bioprojet Europe Ltd., 101 Furry Park road, Killester, Dublin-5, Ierland NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN 10 mg: BE400723 30 mg: BE400732 100 mg: BE400741 AFLEVERINGSWIJZE 10 en 30 mg: Op medisch voorschrift. 100 mg: Vrije aflevering. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST 05/2017

005/09/2017

bioprojet
BENELUX NV

Editorial Board

Founding Editor

L. Corbeel

Chief Editors

S. Cadranel
M. Raes

Co-Editors

N. Francotte
M. Wojciechowski

Universities

G. Buyse (UZL)
J. De Schepper (UZB)
P. Lepage (ULB)
V. Schmitz (ULG)
J. Vande Walle (UZG)
S. Verhulst (UZA)

Associations

V.V.K : Ann De Guchtenaere
G.B.P.F : P. Bauche

BVK-SBP Committee

President: A. Malfroot
Vice-President: C. Van Geet
Treasurer: D. De Wolf
Secretaries: C. Vermylen / M. Raes
Past-President: P. Lepage
Partnership: S. Cadranel

New Publication guidelines: please log in to our website: http://www.bvksbp.be

Contents

- **Editorial** 187
- **President's address** 188
- **Articles**

Respiratory aspects of bronchopulmonary dysplasia. Cardoen F, Vermeulen F, De Boeck K 196

Practical implementation of the 2014 AAP-guidelines forbronchiolitis in a paediatric ward: a retrospective study. S. Cuyx, K. Poschet, F. De Meulder, T. Jonckheer 202

Pertussis in Flanders: a review till 2016. E. Paeps, G. Top, A. Paeps, Y. Vandenplas 204

The evolution of Escherichia coli resistance to commonly used antibiotics in Belgian febrile children with urinary tract infection. H. P. Duong, E. Hennaut, B. Chiodini, B. Adams, K. Lolin, G. Mascart, P. Lepage, K. M. Wissing, K Ismaili 214

- **Case Report**

Osteomyelitis of the os ischium and os sacrum – a rare cause of osteomyelitis in children: a case report and literature review. K. Van Mechelen, M. Wojciechowski, K. De Moerloose 218

- **State of the art**

New therapies for Cystic Fibrosis. K. De Boeck 222

- **Surgeon's corner**

Non-operative management of intussusception: practical experience and review of the literature. K. Al Anbuqy, M. Dassonville, H. Steyaert 228

- **Cochrane Corner Paediatrics**

Probiotics as a dietary supplement may relieve pain in children with recurrent abdominal pain. B. Avau, T. Bekkering, F. Cools 231

10 mg: **€ 16,50**
30 mg: **€ 16,50**
100 mg: **€ 16,50**

Tiorfix

RACECADOTRIL

1er traitement antisécrétoire de la diarrhée aiguë

à partir de 3 mois

- ✓ Diminue significativement la production des selles, moins 46% après 48h vs placebo[1]
- ✓ Réduit la durée moyenne de la diarrhée vs placebo[1]
- ✓ Diminution du nombre de patients avec constipation secondaire vs loperamide[2]
- ✓ Bon profil de sécurité et de tolérance[3]

1. Salazar-Lindo et al - New England Journal of Medicine 2000; 343: 463-7
2. Turck D et al - Alimentary Pharmacology and Therapeutics 1999; 13(Suppl.6) 27-32
3. Cézard JP et al - Gastroenterology 2001; 120: 799-805
4. Alfredo Guarino et al - Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 46:S81–S122, 2008

Recommandé par: ESPGHAN/ESPID Guidelines 2014[4]

DENOMINATION DU MEDICAMENT Tiorfix Baby 10 mg granulés pour suspension buvable -Tiorfix Junior 30 mg granulés pour suspension buvable - Tiorfix 100 mg gélules COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE • 10 mg : Chaque sachet contient 10 mg racécadotril et 966,5 mg sucrose. 30 mg : Chaque sachet contient 30 mg racécadotril et 2,9 g sucrose. 100 mg : Chaque gélule contient 100 mg racécadotril et 41 mg de lactose monohydrate. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. FORME PHARMACEUTIQUE 10 et 30 mg : Granulés pour suspension buvable. Poudre blanche à l'odeur caractéristique d'abricot. 100 mg : Gélule de couleur ivoire (taille 2) contenant une poudre blanche, à l'odeur de soufre. INDICATIONS THERAPEUTIQUES 10 et 30 mg : Traitement symptomatique adjuvant de la diarrhée aiguë chez les nourrissons (âgés de plus de 3 mois) et les enfants, en association avec une réhydratation orale et les mesures de soutien habituelles, dans le cas où elles ne suffisent pas à elles seules à contrôler l'affection clinique, et si on ne peut pas remédier à la cause de la diarrhée. Le racécadotril peut être administré comme médication complémentaire si le traitement de la cause est possible. 100 mg : Tiorfix est indiqué pour le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez les adultes dans le cas où elles ne suffisent pas à elles seules à contrôler l'affection clinique, et si on ne peut pas remédier à la cause de la diarrhée. Le racécadotril peut être administré comme médication complémentaire si le traitement de la cause est possible. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION 10 et 30 mg : Tiorfix Baby et Tiorfix Junior sont administrés par voie orale en association avec une réhydratation orale (voir le RCP). Tiorfix Baby est destiné aux enfants de poids <13 kg. Tiorfix Junior est destiné aux enfants de poids ≥13 kg. La dose recommandée dépend du poids corporel: 1,5 mg/kg par prise, (correspondant à 1 ou 2 sachets), trois fois par jour, à des heures régulières. Chez les enfants de moins de 9 kg : un sachet de 10 mg 3 fois par jour. Chez les enfants de 9 kg à 13 kg : deux sachets de 10 mg 3 fois par jour. Chez les enfants de 13 à 27 kg: un sachet de 30 mg 3 fois par jour. Chez les enfants de plus de 27 kg: deux sachets de 30 mg 3 fois par jour. • La durée du traitement dans les essais cliniques chez les enfants était de 5 jours. Le traitement doit se poursuivre jusqu'à ce que deux selles normales peuvent être observées. Le traitement ne devra pas être poursuivi au-delà de 7 jours. Le traitement au long cours par le racécadotril est déconseillé. Il n'existe pas d'études cliniques chez les nourrissons de moins de 3 mois. • Populations particulières: Il n'existe pas d'études chez les nourrissons et les enfants souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique (voir le RCP). La prudence est de mise chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux. Les granulés peuvent être ajoutés à la nourriture, dissous dans un verre d'eau ou dans un biberon. Le tout doit être bien mélangé et immédiatement administré. 100 mg : Seulement pour adultes: Une gélule d'emblée quelque soit le moment de la journée. Ensuite une gélule trois fois par jour de préférence avant les repas principaux. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que deux selles normales sont observées. Le traitement ne devrait pas durer plus de 7 jours. Populations particulières: Personnes âgées: la posologie ne doit pas être ajustée pour les personnes âgées. La prudence est de mise chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux. CONTRE-INDICATIONS Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans le RCP. Tiorfix Baby et Tiorfix Junior contiennent du sucrose. Ces médicaments sont contre-indiqués chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares). EFFETS INDESIRABLES 10 et 30 mg : Les données disponibles émanent d'études cliniques incluant 860 enfants atteints de diarrhée aiguë traités par racécadotril et 411 enfants traités par placebo. 100 mg : Les données disponibles émanent d'études cliniques incluant 2193 patients atteints de diarrhée aiguë adultes traités par racécadotril et 282 patients traités par placebo. Les effets indésirables suivants ont été observés plus fréquemment avec racécadotril qu'avec le placebo, ou ont été rapportés après la mise sur le marché. La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante: très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). 10 et 30 mg : Infections et infestations Peu fréquent: amygdalite. Affections de la peau et du tissu sous-cutané (voir le RCP) Peu fréquent: éruption cutanée, érythème. Fréquence indéterminée: érythème polymorphe, œdème de la langue, du visage, des lèvres ou de la paupière, angio-œdème, urticaire, érythème noueux, éruption cutanée papuleuse, prurigo, prurit. 100 mg : Affections du système nerveux Fréquent: mal de tête. Affections de la peau et du tissu sous-cutané (voir le RCP) Peu fréquent: éruption cutanée, érythème. Fréquence indéterminée: érythème polymorphe, œdème de la langue, du visage, des lèvres ou de la paupière, angio-œdème, urticaire, érythème noueux, éruption cutanée papuleuse, prurigo, prurit, nécrolyse épidermique toxique. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments • Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Bioprojet Europe Ltd., 101 Furry Park road, Killester, Dublin-5, Irlande NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE 10 mg : BE400723 30 mg : BE400732 100 mg : BE400741 MODE DE DELIVRANCE 10 et 30 mg : Médicament soumis à prescription médicale 100 mg: Délivrance libre DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 05/2017

006/09/2017

bioprojet
BENELUX SA

DE BVK BEDANKT ZIJN PARTNERS VOOR HUN STEUN

LA SBP REMERCIE SES PARTENAIRES POUR LEUR SOUTIEN

---

gsk

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

Pierre Fabre
DERMATOLOGIE

SPA

NUTRICIA
early life nutrition

EXPANSCIENCE
LABORATOIRES

What's up doc

We care for children

BELGISCHE VERENIGING
VOOR KINDERGENEESKUNDE
SOCIETE BELGE DE PEDIATRIE

(taille réelle)

Le seul lange conçu pour les plus petits bébés*

Pampers®
#LittleFightersBE

* Nous sommes fiers de reverser les revenus des ventes de ces produits Preemie Protection (taille -3, -2, -1) pour les soins aux prématurés.

Editorial

Dear Colleagues,

Indeed, summer time is already gone and the current autumn issue of the BJP (2017 vol 19, nr 3) invites you to read its several interesting scientific contributions.
Our very dedicated President, Prof Anne Malfroot, in her president's address, stresses the interest of the manuscripts published in this number with a special focus on the pulmonary tract. She emphasizes the efforts of many authors to deliver a paper, more than worth to be read.
We want to especially highlight the Cochrane Corner Section on the use of probiotics to relieve the very common problem of "recurrent abdominal pain" (RAP) in children. Since the initial and famous 1958 monography by Apley, RAP symptomatology has been extensively – but unsuccessfully - studied through diverse points of view, using recent technologies of the time, to discover the aetiology and the best therapeutic management. Therefore it is only natural to consider the role of our newest hot topic in contemporary research and scientific literature the microbiome and its role in the human being. During the last few years a huge amount of clinical studies was published about efforts to influence and modify the composition of the gut microbiota to treat some gastrointestinal disorders in children and adults. Knowing the complexity of the microbiome with its many influencing factors, results should be interpreted with great caution. New technologies will certainly stimulate further interdisciplinary research and influence clinical applications. Although reviews can be helpful for busy clinicians to help them to evaluate data published in different trials, they always have to keep in mind that a certain amount of criticism remains necessary.

During the preparation of the current issue of the journal the sad news of the death of Professor Roger Eeckels on September 14th was announced by his family. Prof Eeckels was a prominent member of the Belgian paediatric community, decisive in promoting the inclusion of our national review "Acta Paediatrica Belgica" into the "European Journal of Paediatrics". We express our sincere condolences to his family and to all the paediatric KUL community. We refer to the "In Memoriam" by Professor Willy Proesmans, that will be published in our December issue.

For BVK/SBP members an access to the website (www.bvk-sbp.be) can be very interesting. They have the possibility to consult the numerical library of CEBAM (Belgian Center for Evidence Based Medicine) and the previous issues of the BJP. In the near future we will publish on our website the monthly list of scientific publications edited by Professor Jaan Toelen, KULeuven, in the section: Journal Club. Out of more than 15 journals he not only selects papers (reviews, original articles, clinical studies, guidelines, case reports) to be read by young and "old", but he also stimulates our scientific appetite with his substantive introduction with short but very precise and attractive questions about the topics being represented in the overview. Hereby we would like to thank professor Toelen for his efforts and for his contribution to our journal and website.

With a view to the next annual congress of the Belgian Society of Paediatrics (March 8-9, 2018) we would like to invite all those who are preparing an abstract for the conference, to submit in parallel an article for publication in our BJP. Manuscripts are welcomed and would be published after peer review and editorial revision.

Once more we want to invite all of you, paediatrician in training or confirmed, researchers and other health professionals to share your experiences and work with your colleagues by submitting a manuscript or contribution to the Belgian Journal of Paediatrics, the official scientific publication of the BVK/SBP. We want to stress that the Journal is peer reviewed and that the editorial process takes at least 4 months before publication.

We hope this issue of the BJP will interest all of you

Enjoy reading!

Samy Cadranel and Marc Raes.

Uw vragen of commentaar
Vos questions ou commentaires

BELGISCHE VERENIGING
VOOR KINDERGENEESKUNDE
SOCIÉTÉ BELGE DE PÉDIATRIE

Comité de rédaction - Redactieraad
M. Raes - S. Cadranel

Gasthuisberg - Kindergeneeskunde

Herestraat 49 - 3000 Leuven
E-mail BJ-Ped@hotmail.com

President's address

Dear Colleagues,

For most of us summer and holidays ended, and in a few weeks fall and winter viral diseases need to run their course. For the very young or for children with chronic health problems, they are cause for particular concern. This issue of the journal combines various perspectives of daily clinical practice as well as basic research in the field of paediatrics.

RSV season will start soon. As you all know, RSV disease is a leading cause of morbidity and hospitalization worldwide in young children below the age of 2 years. It is very contagious and spread easily from person to person when coming in direct contact with nose and throat fluids of someone carrying the virus. Avoid spread in waiting rooms and hospitals are important challenges. It is recommended to wash hands frequently and to disinfect counter tops, door knobs and other frequently touched surfaces often, actions which are part of our daily practice. In this issue Dr. Jonckheer gives an update on RSV bronchiolitis.

Pertussis has another seasonality and can be found during the whole year. Although more and more women are vaccinated against pertussis during pregnancy, we still see pertussis in very young babies. Dr. Paeps describes the current situation in Flanders.

The symptoms of bronchopulmonary dysplasia vary depending on its severity. Several risk factors make the development of bronchopulmonary dysplasia more likely but do not automatically lead to bronchopulmonary dysplasia. In this issue Dr. Cardoen will tell us more about this typically pediatric chronic lung disease.

Prof. De Boeck was invited to give an overview on the research on new therapies to treat and stop the progression of cystic fibrosis.

In addition to these respiratory topics, you will also find a paper on the resistance of Escherichia coli in urinary tract infection, a paper on the role of probiotics in relieving abdominal pain and last but not least, a surgeon's topic on non-operative treatment of intussusception.

I would like to thank all the authors for their excellent work and contribution. To my colleagues of the editorial board: I would like to thank you for your unremitting efforts in gathering again interesting papers.

I hope you enjoy your reading

Anne Malfroot

President BVK-SBP

SYNAGIS	Ex-factory price	Co-payment
50 mg (lyo or liquid) vial	476,88€	11,90€ (or 7.90 € for OMNIO)
100 mg (lyo or liquid) vial	791,88€	11,90€ (or 7.90 € for OMNIO)

Synagis® nouvelle formulation prête à l'emploi*

En comparaison avec la formulation lyophilisée de Synagis, Synagis solution injectable est **prête-à-l'emploi** et **élimine donc le besoin de reconstitution**, rendant ainsi le processus de préparation **plus simple et efficace**:

- **Moins d'étapes de préparation**
- **Moins de temps d'attente**

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Synagis 100 mg/ml solution injectable/ Synagis 50 mg ou 100 mg poudre et solvant pour solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** 1 ml de Synagis solution contient 100 mg de palivizumab*. Chaque flacon de 0,5 ml contient 50 mg de palivizumab. Chaque flacon de 1 ml contient 100 mg de palivizumab/ Chaque flacon contient 50 mg ou100mgdepalivizumab*,correspondantà100mg/mlaprèsreconstitution,commerecommandé. *Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN sur des cellules hôtes de myélome de souris. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable. La solution est claire ou légèrement opalescente/ Poudre et solvant pour solution injectable. La poudre est un agglomérat blanc à blanc cassé. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Synagis est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS : Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ; Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ; Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie : La posologie de palivizumab recommandée est de 15 mg/kg, administrée une fois par mois pendant les périodes à risque d'infections communautaires à VRS. Le volume (exprimé en ml) de palivizumab à administrer à des intervalles d'un mois = [poids du patient en kg] multiplié par 0,15. Lorsque c'est possible, la première dose doit être administrée avant le début de la saison de l'épidémie à VRS et les doses suivantes, chaque mois pendant toute la durée de cette saison. L'efficacité du palivizumab à des doses autres que 15 mg/kg ou administré à une posologie différente du schéma mensuel pendant toute la saison à VRS n'a pas été établie. La majorité de l'expérience, études cliniques pivotales de phase III comprises, a été obtenue avec 5 injections de palivizumab pendant une saison (voir rubrique 5.1). D'autres données, bien que limitées, sont disponibles au delà de 5 injections (voir rubriques 4.8 et 5.1), par conséquent le bénéfice en terme de protection au delà de 5 doses n'a pas été établi. Chez les enfants traités par le palivizumab qui sont hospitalisés avec une infection à VRS, il est recommandé, pour réduire le risque de réhospitalisation, de poursuivre l'administration mensuelle des doses de palivizumab pendant toute la durée de l'épidémie à VRS. Chez les enfants ayant eu une chirurgie cardiaque avec circulation extra corporelle, il est recommandé d'administrer une dose de 15 mg/kg de poids corporel dès que l'enfant est stabilisé après l'intervention chirurgicale afin d'assurer des taux sériques adéquats de palivizumab. Les doses suivantes doivent être administrées mensuellement au cours de la saison restante à VRS pour les enfants qui continuent à être à haut risque d'infections à VRS (voir rubrique 5.2). Mode d'administration : Le palivizumab est administré par voie intramusculaire, de préférence à la face antéro-externe de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique. L'injection doit être pratiquée selon les conditions habituelles d'asepsie. La dose doit être fractionnée si le volume à injecter dépasse 1 ml. Synagis 100 mg/ml solution injectable : Synagis solution injectable est une solution prête à l'emploi. Pour les précautions particulières de manipulation, voir rubrique 6.6/ Synagis 50 mg ou 100 mg poudre et solvant pour solution injectable : Pour s'assurer que le volume correct de Synagis est reconstitué, voir rubrique 6.6. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1), ou à d'autres anticorps monoclonaux humanisés. **EFFETS INDESIRABLES :** Résumé du profil de tolérance: Les effets indésirables les plus graves survenus avec le palivizumab sont l'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité aiguë. Les effets indésirables les plus fréquents survenus avec le palivizumab sont la fièvre, l'éruption cutanée et la réaction au site d'injection. Liste des effets indésirables: Les effets indésirables et les anomalies biologiques sont présentés ci-dessous, classés par systèmes d'organes et selon l'échelle de fréquence suivante (très fréquents ≥ 1/10 ; fréquents ≥1/100 à < 1/10, peu fréquents ≥ 1/1000 à < 1/100; rares ≥ 1/10000 à < 1/1000). Ils ont été rapportés au cours des essais cliniques menés chez les enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale. Les effets indésirables identifiés lors de la surveillance après la mise sur le marché ont été rapportés de manière volontaire à partir d'une population de taille inconnue ; il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien avec l'exposition au palivizumab. La fréquence de ces effets indésirables telle que présentée dans le tableau ci-dessous a été estimée en utilisant les données de tolérance des deux études cliniques du dossier d'enregistrement. Les incidences des effets dans ces études n'ont montré aucune différence entre le groupe placebo et le groupe palivizumab et les effets n'étaient pas liés à la prise dumédicament. **Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques * et après commercialisation chez les enfants :** - Affections hématologiques et du système lymphatique : Peu fréquent ; Thrombocytopénie# - Affections du système immunitaire : Fréquence indéterminée, Anaphylaxie, choc anaphylactique (dans certains cas, des décès ont été rapportés.)# - Affections du système nerveux : Peu fréquent ; Convulsion# - Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent ; Apnée# - Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent ; Eruption cutanée ; Peu fréquent : Urticaire# - Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent ; Fièvre ; Fréquent : Réaction au site d'injection. * Pour une description complète de l'étude, voir la section 5.1 Etudes cliniques # Effets indésirables identifiés lors de la surveillance après la mise sur le marché Description des effets indésirables sélectionnés : *Expérience depuis la mise sur le marché* :Les effets indésirables graves, spontanés et rapportés au cours d'un traitement par palivizumab entre 1998 et 2002, période couvrant quatre saisons d'infections à VRS ont été évalués. Un total de 1291 cas graves d'effets indésirables, dans lesquels le palivizumab a été administré selon les indications et pendant une saison ont été rapportés. Les effets indésirables sont apparus après la sixième injection ou les suivantes dans seulement 22 cas (15 après la sixième injection, 6 après la septième et 1 après la huitième). Ces effets sont qualitativement similaires à ceux rapportés après les 5 premières injections. Entre 1998 et 2000, le schéma du traitement par palivizumab et les effets indésirables ont été surveillés à l'aide d'un registre d'observance dans un groupe d'environ 20 000 nourrissons. Parmi eux, 1250 nourrissons inclus ont reçu 6 injections, 183 ont reçu 7 injections, et 27 ont reçu soit 8 soit 9 injections. Les effets indésirables observés chez les patients après la sixième injection ou les suivantes ont été qualitativement et quantitativement similaires à ceux rapportés après les cinq premières injections. Dans une étude de base de données, observationelle, post-commercialisation , une faible augmentation de la fréquence d'asthme a été observée chez les prématurés ayant reçu du palivizumab; cependant, le lien de causalité estincertain. Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles ; Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be; **Luxembourg :** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Royaume Uni **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/99/117/003 & EU/1/99/117/004 ; EU/1/99/117/001 & EU/1/99/117/002. **STATUS LEGAL DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 08/2017
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu

* disponible en Belgique à partir du 1er septembre 2017

AbbVie SA/NV - BESYN170398 – SEP17

SYNAGIS® PALIVIZUMAB

abbvie

SAVE THE DATE

CONGRESS

46TH EDITION

ACCREDITATION REQUESTED

BELGISCHE VERENIGING VOOR KINDERGENEESKUNDE

SOCIETE BELGE DE PEDIATRIE

BVK/SBP CONGRESS

08 & 09.03.18

@ SQUARE BRUSSELS MEETING CENTRE

OCTOBER 1ST, 2017

REGISTRATIONS AND ABSTRACTS SUBMISSION OPENING

•

DECEMBER 1ST, 2017

ABSTRACTS SUBMISSION DEADLINE

•

JANUARY 5TH, 2018

ABSTRACTS EVALUATION RESULTS

c/o DME Events SPRL
e-mail: anne.france.de.meyer@dme-events.eu
Tel: +32 (0)477 27 00 45

Avenue Gustave Demey Laan 57
1160 Brussels

CONGRESS

46TH EDITION

ACCREDITATION REQUESTED

BELGISCHE VERENIGING VOOR KINDERGENEESKUNDE

SOCIETE BELGE DE PEDIATRIE

BVK/SBP CONGRESS

08 & 09.03.18

Le 46ème Congrès Annuel de la Société Belge de Pédiatrie, qui aura lieu les 8 et 9 mars 2018, a pour thème: **Les Fondamentaux de la Pédiatrie dans un monde en évolution.** Nous souhaitons à cette occasion réunir pédiatres et futurs pédiatres autour d'une réflexion à propos des principes de base de notre profession: une pédiatrie d'excellence à la fois préventive et curative. Certains éléments fondamentaux de notre pratique sont remis en question à juste titre par des découvertes récentes que nous aborderons. Cependant des campagnes d'informations erronées surviennent et il est de notre devoir de pédiatre de rester fidèle aux fondamentaux de notre profession. Nous souhaitons aussi, lors de sessions consacrées à l'éthique, rappeler notre rôle important au niveau du développement et de l'épanouissement de l'enfant, confronté à un monde en pleine évolution.

Prof Christiane Vermylen
(UCL Saint-Luc),
Présidente du congrès

Prof Anne Malfroot
(UZ Brussel),
Présidente de la SBP

Het 46e jaarlijks congres van de Belgische Vereniging voor Kindergeneeskunde zal plaatsvinden op 8 en 9 maart 2018 met als thema : **Grondslagen van de Pediatrie in een veranderende wereld**. We wensen hierbij de huidige en toekomstige kinderartsen samen te brengen rond een reflectie over de basisprincipes van ons beroep: een uitmuntende kindergeneeskunde, zowel op preventief als op curatief vlak. Bepaalde basisgegevens van ons handelen worden terecht in vraag gesteld door recente ontdekkingen, die tijdens het congres aan bod zullen komen. Informatiecampagnes kunnen onjuist zijn, en het is onze plicht om trouw te blijven aan de grondslagen van ons beroep. We wensen ook, tijdens de sessies gewijd aan ethiek, te wijzen op onze belangrijke rol in de ontwikkeling en de zelfontplooiing van elk kind, dat opgroeit in een wereld in volle verandering.

Prof Christiane Vermylen
(UCL Saint-Luc),
Voorzitter van het congres

Prof Anne Malfroot
(UZ Brussel),
Voorzitter van de BVK

The 46th Annual Congress of the Belgian Society of Paediatrics, to be held on 8 and 9 March 2018, is entitled: **The Fundamentals of Paediatrics in a Changing World**. We would like to bring together paediatricians and future colleagues in order to think about the basic principles of our profession: care of excellence, both preventive and curative, for children and adolescents. Certain fundamental elements of our practice are rightly questioned by recent discoveries that we will discuss. However, erroneous information campaigns are taking place and it is our duty as paediatrician to remain faithful to the fundamentals of our profession. During the two sessions dedicated to "Ethics and Economy", we wish to recall our important role in the development and wellbeing of the child, confronted with a changing world.

Prof. Christiane Vermylen
(UCL Saint-Luc),
President of the Congress

Prof. Anne Malfroot
(UZ Brussel),
President of the BVK/SBP

@SQUARE
BRUSSELS MEETING CENTRE

Abstracts submission & Registration open as from October 1st, 2017

Prix pour la **Recherche SBP/BVK** : règlement

1. Ce prix, qui s'élève à **€ 2.500**, sera décerné **lors du prochain Congrès de la SBP/BVK les 8 et 9 mars 2018**. Il couronne **l'auteur** d'un travail ou de travaux scientifique(s) inédit(s) ou d'un travail ou de travaux déjà **publiés** dans le domaine de la Pédiatrie. Le travail - ou les travaux scientifique(s) - doi(ven)t être réalisé(s) en relation avec une Université belge et participer au développement de la Pédiatrie en Belgique.

2. Les candidats doivent être pédiatres ou assistants en pédiatrie, membres de la SBP/BVK et diplômés médecins depuis moins de 15 ans au moment du dépôt du mémoire.

3. Les mémoires doivent être rédigés en langue anglaise et doivent contenir un résumé de maximum 10 pages du travail de même que les articles (non) publiés. Un curriculum vitae en langue anglaise doit être joint à la candidature.

4. Les mémoires seront adressés par voie électronique à Mme Anne-France De Meyer (anne.france.de.meyer@dme-events.eu), secrétaire scientifique de la SBP/BVK **avant le 1er décembre 2017**.

5. Une commission scientifique constituée de membres du Bureau de la SBP/BVK et d'experts de Sociétés Européennes de Pédiatrie est chargée de rendre un avis. Les candidats devront présenter leur travail en langue anglaise lors du congrès, Les résultats seront annoncés lors de la remise des prix le 9 mars 2018.

6. Il est loisible à la SBP/BVK de décider, eu égard à la carence de candidatures, ou à l'insuffisance scientifique des travaux présentés, de ne pas attribuer le prix.

Prijs voor **Onderzoek BVK/SBP** : reglement

1. Deze prijs ter waarde van **€ 2.500** zal toegekend worden **gedurende het volgende Jaarlijks Congres van de BVK (8 en 9 maart 2018)**. Hij bekroont de **auteur** van één of meerdere niet gepubliceerde wetenschappelijke werken of één of meerdere al **gepubliceerde** werken op het vlak van kindergeneeskunde. Het werk - of de wetenschappelijke werken – moeten uitgevoerd zijn in samenwerking met een Belgische Universiteit en bijdragen tot de ontwikkeling van de Kindergeneeskunde in België.

2. De kandidaten moeten kinderartsen zijn of kinderartsen in opleiding, leden van de BVK/SBP en, sinds minder dan 15 jaar, gediplomeerde artsen zijn op het ogenblik van de indiening van het werk.

3. De indiening gebeurt in het Engels Zij moeten een korte inhoud van maximum 10 bladzijden bevatten alsook de (niet) gepubliceerde artikels. De kandidaturen dienen vergezeld te zijn van een curriculum vitae in het Engels.

4. De scripties zullen electronisch gestuurd worden naar Mevrouw Anne-France De Meyer (anne.france.de.meyer@dme-events.eu), wetenschappelijke secretaresse van de BVK/SBP **voor 1 december 2017**.

5. Een wetenschappelijke commissie, bestaande uit leden van het Bestuur van de BVK/SBP en experten van Europese Verenigingen voor Kindergeneeskunde, zal de werken beoordelen... Aanwezigheid op het congres is vereist, aan alle kandidaten zal gevraagd worden hun ingestuurd werk oraal in het Engels voor te stellen. De winnaar(s) zullen bekend worden gemaakt tijdens de prijsuitreiking van het jaarlijks congres van de BVK/SBP op 8 en 9 maart 2018.

6. Bij gebrek aan kandidaturen of indien het niveau van de ingediende werken wetenschappelijk onvoldoende blijkt te zijn, is de BVK/SBP vrij te beslissen de prijs niet toe te kennen.

BELGISCHE VERENIGING
VOOR KINDERGENEESKUNDE

SOCIETE BELGE DE PEDIATRIE

BVK - HERNIEUWING LIDMAATSCHAP 2018

Beste Collega,

U kan uw volgend jaarlijks lidmaatschap 2018 vanaf 1 oktober 2017 hernieuwen.
Dit lidmaatschap zal lopen tot 30 september 2018.

Door uw bijdrage als lid van onze vereniging kan u zich aan een voordelig tarief inschrijven voor het komende Jaarlijks Congres van de BVK op 8 en 9 maart 2018. De procedure om lid te worden of te blijven is eenvoudig en gebeurt via de website www.bvk-sbp.be.

De BVK is in de eerste plaats een vereniging van zorgverleners en wetenschappers bezorgd om de medische en sociale aspecten waarmee het kind, de adolescent alsook de ouders geconfronteerd worden. Sinds bijna 100 jaar, blijft deze opdracht primordiaal.

Het lidmaatschap van elke kinderarts en iedere kinderarts in opleiding, draagt bij tot het optimaliseren en het moderniseren van de uitstraling van onze vereniging, alsook tot de erkenning als wetenschappelijke woordvoerder op nationaal en internationaal vlak.

Dit geldt niet alleen binnen onze eigen discipline, maar ook tegenover andere professionals in de gezondheidssector, onze patiënten en hun familie en tegenover een nog breder publiek.

De jaarlijkse bijdragen blijven ongewijzigd:

-120€ voor de **kinderartsen**

-60€ voor **kinderartsen in opleiding**

-60€ voor de **kinderartsen op rust**

De voordelen van een BVK lidmaatschap zijn talrijk:

Naast een verlaging van het inschrijvingsgeld van het jaarlijks congres krijgen de leden, via de site van de BVK, toegang tot de numerieke bibliotheek van de CEBAM (Belgian Center for Evidence Based Medicine). De toegang tot het pediatrisch luik van de CEBAM maakt het mogelijk de artikels van de belangrijkste pediatrische tijdschriften te lezen en te downloaden (Pediatrics, Journal of Pediatrics, Pediatric Infectious Disease Journal, etc.).

De site geeft ook toegang tot de “big five” (New England Journal of Medicine, Lancet, BMJ, JAMA en Annals of Internal Medicine) alsook tot talrijke databases van Evidence-Based Medicine zoals de Cochrane Library en andere elektronische boeken.

Verder krijgen de leden ook gratis het tijdschrift BJP (Belgian Journal of Paediatrics) toegestuurd, dat tevens online kan geraadpleegd worden via **www.bvk-sbp.be**, website waarvan het deel artsen enkel toegankelijk is voor leden.

De BJP bevat naast interessante wetenschappelijke bijdragen en guidelines ook de verslagen van de Belgische Academie voor Kindergeneeskunde en nuttige links.

Leden hebben ook gratis toegang tot Privilege Club What’s Up Doc.

Hartelijke dank voor uw lidmaatschap waardoor u uw eigen professionele discipline steunt en een bijdrage levert aan de bevordering van de gezondheid van het kind in België!

Met collegiale groeten,

Prof Dr. Anne MALFROOT

Voorzitter BVK/SBP

BELGISCHE VERENIGING
VOOR KINDERGENEESKUNDE

SOCIETE BELGE DE PEDIATRIE

SBP - RENOUVELLEMENT ADHÉSION 2018

Cher Collègue,

Vous pourrez renouveler votre cotisation annuelle 2018 à partir du 1er Octobre 2017. Votre adhésion courra jusqu'au 30 Septembre 2018 et vous permettra de vous inscrire à un tarif réduit au futur Congrès Annuel de la SBP qui aura lieu le 8 et 9 Mars 2018.

La SBP est avant tout une association de scientifiques sensibilisés aux aspects médicaux et sociaux et auxquels sont confrontés l'enfant, l'adolescent ainsi que leurs parents. Depuis bientôt 100 ans, cette mission reste toujours aussi primordiale.

L'adhésion de tout pédiatre établi et de tout assistant en formation de pédiatrie contribue à optimaliser et moderniser le rayonnement et l'extension de notre association, en tant que porte-parole scientifique reconnu au niveau national non seulement au sein de notre propre discipline, mais tout autant vis-à-vis d'autres professionnels de la santé, des autorités, de nos patients et de leur famille et aussi d'un plus large public.

La procédure pour devenir ou rester membre de notre société est simple, mais uniquement possible en passant par le site web www.bvk-sbp.be.

Les cotisations annuelles restent inchangés:

-120€ pour les **pédiatres**

-60€ pour les **assistants en pédiatrie**

-60€ pour les **pédiatres pensionnés**

Les avantages d'une adhésion à la Société sont nombreux:

À part le tarif réduit d'inscription au congrès annuel, les membres bénéficient, via le site de la SBP, d'un accès à la bibliothèque virtuelle CEBAM (Belgian Center for Evidence Based Medecine). Je vous rappelle que l'accès au volet pédiatrique du site de la CEBAM permet la lecture et le téléchargement d'articles des principaux journaux pédiatriques (entre autres Pediatrics, Journal of Pediatrics, Pediatric Infectious Disease Journal).

Le site donne également accès aux "big five" (New England Journal of Medicine, Lancet, BMJ, JAMA et Annals of Internal Medicine) ainsi qu'à de nombreuses bases de données d'Evidence Based Medecine (Cochrane Library) ainsi qu'à des livres électroniques.

Les membres reçoivent gratuitement le BJP (Belgian Journal of Paediatrics), journal aussi accessible online sur le site web www.bvk-sbp.be. Vous y trouverez à part des contributions scientifiques de chez nous, aussi les comptes rendu de l'Académie belge de Pédiatrie ainsi que des liens bien utiles.

Les membres profitent aussi de l'accès gratuit au Club Privilege What's Up Doc.

Je vous remercie de contribuer à la réalisation de notre avenir, en renouvelant votre cotisation.

Très cordialement.

Prof Dr Anne MALFROOT

Présidente BVK/SBP

Respiratory aspects of bronchopulmonary dysplasia

De respiratoire aspecten van bronchopulmonale dysplasie

Cardoen F, Vermeulen F, De Boeck K

frederik.cardoen@stlucas.be

Abstract

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic neonatal respiratory disease that develops as a consequence of perinatal/neonatal lung injury. It is one of the most important sequelae of premature birth. Over the last decades the cohort of premature infants as well as neonatal treatment strategies have changed. Concomitantly, the resulting lung damage has changed from old (mainly airway obstruction) to new type BPD (mainly arrest in respiratory and vascular lung growth). Since advances in neonatal care have increased survival after preterm birth, physicians will increasingly be confronted with this novel chronic lung disease. Respiratory symptoms in infants with a particularly severe neonatal course may persist into adolescence and adulthood. There is concern that this subgroup of patients may be susceptible to a COPD-like phenotype in later life. Lung injuries early in life may have lifelong consequences and evidence based treatments are still lacking. Further studies are needed and should focus on long term pulmonary outcomes and the search for a therapeutic magic bullet.

Introductie

Bronchopulmonale dysplasie (BPD) is één van de belangrijkste stoornissen na een preterme geboorte.[1] Het is de meest frequente chronische neonatale longziekte. Northway et al. beschreven BPD voor het eerst in 1967 bij preterm geboren kinderen met respiratoir distress syndroom (RDS) die werden behandeld met agressieve mechanische ventilatie en hoge concentraties zuurstof.[2] Gepaard gaand met de vooruitgang in neonatale zorg zagen we een evolutie in de pathogenese van BPD.[3] De introductie van antenatale corticosteroïden, exogeen surfactant en nieuwe ventilatiestrategieën bracht een daling teweeg van het "oude type BPD". De prevalentie van BPD kende echter geen gelijkmatige daling.[4] Meer immature prematuren overleefden de neonatale periode en we werden geconfronteerd met een "nieuw type BPD", tgv een stop in de groei van longweefsel en longvaatbed. Tegenwoordig zien we bronchopulmonale dysplasie voornamelijk bij kinderen geboren voor de zwangerschapsleeftijd van 30 weken en met een geboortegewicht onder de 1500 gram.[5] Naar schatting 20% van deze kinderen ontwikkelt BPD. De komende jaren zullen artsen toenemend met deze aandoening geconfronteerd worden en zal de impact op ons gezondheidszorgsysteem toenemen. In dit overzichtsartikel willen we artsen meer vertrouwd maken met het respiratoire luik van BPD.

Definitie

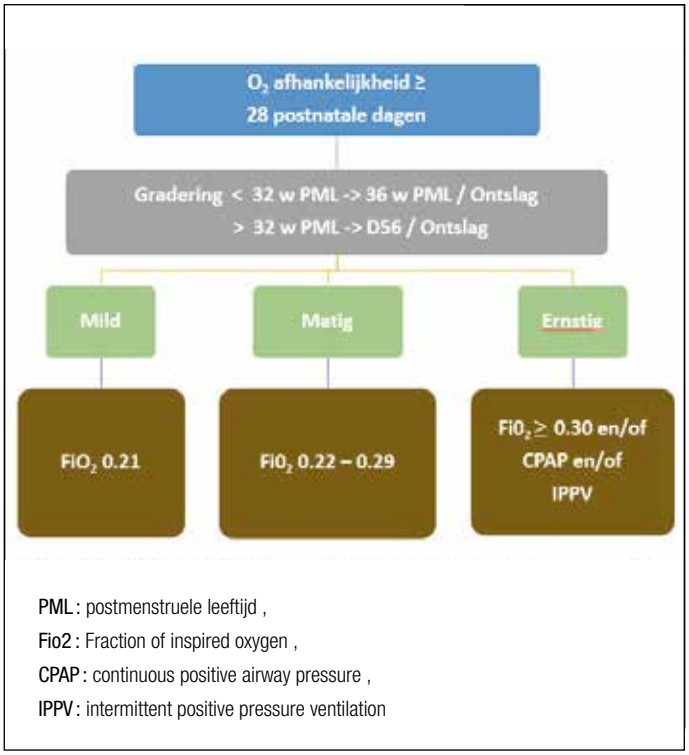
Criteria om BPD te definiëren hebben historisch uniformiteit gemist.[6] De verschillende definities maken het moeilijk om bestaande studies met elkaar te vergelijken. In 2001 werd tijdens een workshop van de NIH (National institute of health) een consensusdefinitie bereikt waarbij BPD werd gedefinieerd als zuurstofafhankelijkheid gedurende de eerste 28 dagen na de geboorte en de ernst van BPD wordt gegradeerd rond terme leeftijd (figuur 1).[7,8] BPD is inderdaad een spectrum en zowel histologisch als klinisch een heterogene aandoening. Een zuurstofreductietest wordt aanbevolen om de werkelijke zuurstofnood objectief na te kijken. In 2007 werd retrospectief een cohortestudie uitgevoerd waarbij nagekeken werd welke definitie optimaal de respiratoire en neurologische outcome voorspelt bij preterm geboren kinderen. De beste predictor leek de nood aan zuurstof of enige vorm van respiratoire ondersteuning op een PML 40 weken. Deze beschrijving zou meer relevant zijn voor de huidige neonatale praktijken waarbij een wijde waaier aan ondersteunende ademhalingsmodaliteiten worden aangeboden. Het wordt dus uitkijken of de consensus definitie de komende jaren terug wordt aangepast.[9]

Normale longontwikkeling

Voor we het ontstaansmechanisme van BPD kunnen begrijpen, is het noodzakelijk om te weten hoe normale longen zich ontwikkelen. Traditioneel onderscheiden we 5 opeenvolgende stadia (figuur 2).[10] Het embryonale stadium gaat van start rond de 4e zwangerschapsweek met de ontwikkeling van de toekomstige trachea , vertrekkend als een uitstulping van de embryonale voordarm. Deze structuur splitst zich vervolgens in het omgevende mesenchym waarbij de 2 toekomstige longknoppen gevormd worden. Door verdere vertakkingen in het mesenchym vormen zich lobaire en segmentale luchtwegen. Het is deze stap die het pseudoglandulair stadium inleidt waarbij pre-acinaire luchtwegen zich vormen. Tijdens de canaliculaire fase vindt de volgende stap naar transitie tot een potentieel leefbare long plaats, wanneer bronchioli en alveolaire ducti zich ontwikkelen als potentiële gasuitwisselingsregio's. Er ontwikkelt zich een dun epitheel dat uiteindelijk type 1 en 2 pneumocyten zal vormen. Bij het begin van het sacculaire stadium ontwikkelen zich grote en primitieve vormen van de toekomstige alveoli. Vanaf dit moment is gasuitwisseling mogelijk en is de foetus levensvatbaar. Tijdens de alveolaire fase neemt het aantal alveoli in de long exponentieel toe. Bij geboorte is vermoedelijk een derde tot de helft van het volwassen aantal alveoli aanwezig. Hun aantal blijft toenemen tot de leeftijd van 2-4 jaar. Ze nemen verder toe in grootte tot de somatische groei volledig is.

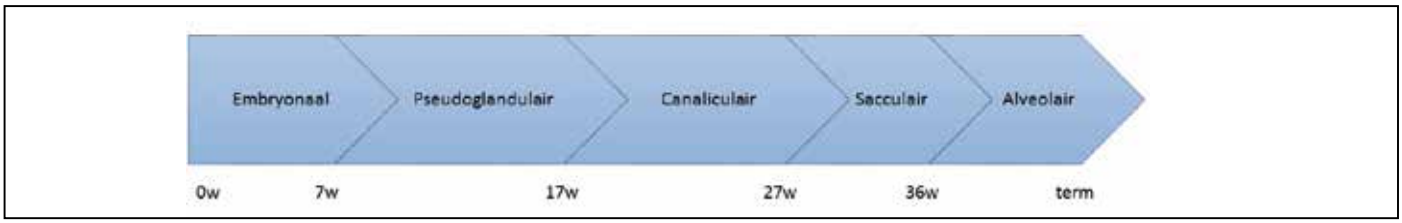
Reeds tijdens de vroegste stadia van longontwikkeling is er een begeleidende bloedcirculatie. Tijdens de vroege foetale ontwikkeling vormen de bloedvaten zich door vasculogenesis rondom de luchtwegen. In een later stadium wanneer alveoli zich ontwikkelen, vormen capillairen zich door angiogenesis. In de menselijke long ontwikkelt zich ook een tweede circulatoir systeem: de bronchiale circulatie, welke bloed vanuit de systeemcirculatie voert naar de wanden van de luchtwegen en de grote pulmonale vaten. Dit systeem ontwikkelt zich vanaf de achtste zwangerschapsweek. Vanaf het prille begin worden signalen uitgewisseld tussen beide systemen en treedt interactie op.

Figuur 1: Consensus definitie BPD



Naar *Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(7):1723-1729.*

Figuur 2: Stadia van longontwikkeling



De 5 stadia van longontwikkeling.

Pathofysiologie

De longen van prematuur geboren kinderen worden blootgesteld aan talrijke potentieel schadelijke factoren, zowel voor als na geboorte.[5] Tijdens dit multifactorieel proces kan schade veroorzaakt worden aan het longparenchym en aan de luchtwegen met begeleidende bloedvaten, wat de normale ontwikkeling van de immature long kan verstoren. Afhankelijk van de timing en de ernst van blootstelling aan schadelijke factoren kan de longschade variëren van een vroeg alveolair ontwikkelingsarrest (nieuw type BPD) tot structurele schade van relatief immature longen (oud type BPD).[2,11] Prematuren geboren tussen 23 en 30 weken postmenstruele leeftijd zijn tijdens de canaliculaire en sacculaire stadia van longontwikkeling het meest vatbaar voor het ontwikkelen van BPD.

Bij het oude type BPD ontwikkelen kinderen met relatief mature longen structurele schade door agressieve ventilatoire ondersteuning. De schade die hierbij optreedt, is de prijs die moet betaald worden om te overleven. Histologisch uit zich dit als een niet heterogene aantasting van zowel de luchtwegen als het longparenchym waarbij alternerend regio's worden gezien met gladde spiercel hypertrofie, neutrofiele inflammatie, parenchymateuze fibrose en emfyseem.[2]

Tijdens de vroege stadia van longontwikkeling kunnen minimale blootstellingen aan schadelijke factoren leiden tot een afwijkende pulmonale vaatgroei en stoornissen in de alveolaire ontwikkeling. Eerder dan luchtwegschade, inflammatie en fibrosering is het hoofdkenmerk bij het nieuw type BPD dan ook een verlies van de structurele complexiteit van de long. We zien minder maar grotere alveoli wat een vermindering van het oppervlakte voor gasuitwisseling betekent. [12]

Er is groeiende interesse naar de erfelijke factoren die bijdragen tot de ontwikkeling van BPD. Met name de expressie van genen kritisch voor surfactant synthese, vasculaire ontwikkeling en inflammatoire regulatie lijken van bijzonder belang.[5]

Symptomen

BPD is een spectrum en kan klinisch een erg uiteenlopend verloop kennen. Dankzij de vooruitgang in neonatale zorgen zien we in de huidige populatie minder ernstig RDS in vergelijking met de populatie die Northway et al. initieel beschreef. Ondanks het feit dat grenzen verschuiven en steeds jongere kinderen overleven, soms geboren weken voor de start van de alveolarisatie, lijkt het "nieuwe type BPD" geassocieerd met een milder neonataal verloop. In zekere zin is een strikte indeling in oude en nieuwe BPD artificieel; aspecten van beide patronen kunnen immers samen voorkomen.

Na de neonatale periode blijven vele kinderen kampen met terugkerende episodes van wheezing en hoesten. Intercurrente luchtweginfecties leiden vaker tot een bezoek aan de kinderarts en nood tot hospitalisatie. Velen worden ook chronisch behandeld met bronchodilatoren of inhalatiesteroïden. Maar is dit 'evidence based' geneeskunde? Deze kinderen vertonen inderdaad vaak astma-like symptomen. In tegenstelling tot astma liggen echter niet een eosinofiel ontstekingsinfiltraat en atopie aan de basis van de problemen. De luchtwegobstructie wordt slechts partieel opgeheven na toediening van beta-2 mimetica en slechts 50-60% van deze kinderen zijn bronchodilator responsief. Astma en BPD zijn 2 aparte entiteiten die echter soms samen voorkomen. Prematuriteit op zich verhoogt ook de kans op astma symptomen. Bij kinderen met BPD zijn de klachten echter meer uitgesproken en moeilijker omkeerbaar.

Na de eerste levensjaren zien we vaak klinisch verbetering. Kinderen ervaren minder symptomen en er treden minder vaak exacerbaties op.[1,5] Vele adolescenten leiden dan ook een normaal leven. Kinderen die echter een bijzonder ernstig neonataal verloop kennen, kunnen tot op latere leeftijd belangrijke klachten en belemmering (bv. inspanningsbeperking) in hun dagelijkse leven ondervinden.[13,14] Er wordt meestal minder aandacht besteed aan de weerslag van BPD op de ontwikkeling van het longvaatbed. Nochtans is er groeiende evidentie voor een verhoogde kans op pulmonale hypertensie.[15]

Longfunctie

De klinische vooruitgang bij kinderen met BPD weerspiegelt zich echter niet in de longfunctiemetingen.[1,5] Kinderen met weinig klachten kunnen nog steeds een ernstig afwijkende spirometrie hebben. Islam et al. vatte de gepubliceerde literatuur samen.[16] Doorheen alle leeftijdsgroepen werd consistent luchtwegobstructie gemeten: van jonge leeftijd en persisterend doorheen alle leeftijdsgroepen tot de jonge volwassenen. Twee studies die de longfunctie nakeken bij kinderen geboren in het pre-surfactant tijdperk leken frequenter en ernstiger gefixeerde luchtwegobstructie te tonen in vergelijking met meer recente studies. Enkele studies toonden ook afwijkingen in longvolumes en diffusiecapaciteit, doch deze afwijkingen waren matig tot beperkt en werden niet door alle auteurs gerapporteerd. De afwezigheid van een significant restrictief beeld (laag totaal longvolume) suggereert dat mogelijks toch enig herstel in de longperiferie optreedt. Recent onderzoek levert inderdaad bewijs dat alveolarisatie blijft plaatsvinden tijdens de kindertijd en dat longen mogelijks kunnen herstellen van de schade die opgelopen werd in de neonatale periode.[17-19] Herstel in de longperiferie betekent niet noodzakelijk dat ook herstel zal optreden in de centrale luchtwegen welke gemeten wordt met routine spirometrie.

Beeldvorming

Beeldvorming van de thorax speelde in het verleden een belangrijke rol bij de diagnose van BPD in de neonatale periode. Bij de initiële beschrijving van Northway et al. stonden de veranderingen op RX thorax dan ook centraal.[2] In hun werk beschreven ze heterogene veranderingen met optreden van hyperinflatie en ontwikkelen van cystische regio's. Samen met de evolutie naar een nieuw type BPD veranderde ook dit klassieke beeld op RX thorax.[20] Bij het "nieuwe type BPD" treedt een alveolair ontwikkelingsarrest op waarbij immature alveoli uniform zijn aangetast. Dit weerspiegelt zich in een meer homogeen beeld van longschade op beeldvorming (figuur 3). Het uitvoeren van een RX thorax lijkt zinvol om complicaties of mogelijke alternatieve diagnoses uit te sluiten. Er is echter weinig correlatie tussen afwijkingen op RX en de klinische status. De voorbije jaren werden nieuwe inzichten in het ontstaan en verloop van de ziekte verkregen door het gebruik van computer tomografie (CT). Klassiek worden op CT scan lineaire en sub-pleurale triangulaire densiteiten gezien en afwijkingen in de longperiferie zoals emfyseem en gas trapping. Op heden is er echter geen plaats voor het routine gebruik van CT scan bij kinderen met BPD.

Multisysteem aandoening

Bronchopulmonale dysplasie maakt vaak deel uit van een multisysteem aandoening waarbij de kinderen en hun ouders met heel wat meer dan alleen respiratoire problemen geconfronteerd worden: pulmonale en systemische hypertensie, verminderde cardiale functie, groeiretardatie, vertraagde neurologische ontwikkeling, nutritionele tekorten, retinopathie van prematuritas en gehoorsproblemen. Opvolging van deze kinderen vereist dan ook een multidisciplinaire aanpak.[21]

Lange termijn evolutie

Bij gezonde personen nemen de absolute longfunctie-waarden toe tot een maximum op jong volwassen leeftijd.[5] De longfunctie blijft vervolgens gedurende enkele jaren stabiel en gaat nadien langzaam achteruit. Bij gezonde oudere personen worden echter nooit ontoereikende waarden bereikt die gepaard gaan met klachten.[22] De vrees bestaat dat patiënten met een abnormale longfunctie, zoals kinderen met BPD, op latere leeftijd zullen geconfronteerd worden met luchtweg limitatie.[23,24] Sommigen zullen nooit hun maximum capaciteit bereiken en we weten niet of de achteruitgang vervroegd zal starten of versneld zal plaatsvinden. Zeker bij hen die zich in het ernstige BPD spectrum bevinden, bestaat de vrees dat zij meer vatbaar zijn voor het ontwikkelen van een COPD like fenotype op oudere leeftijd. De huidige literatuur bestaat voornamelijk uit cross-

Publieksprijs:

30 tab.:	9,88 €
50 tab.:	12,59 €
100 tab.:	18,92 €
Drank:	9,67 €

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Rupatall 1 mg/ml drank Rupatall 10 mg tabletten **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING Rupatall 1 mg/ml drank:** Elke ml drank bevat: 1 mg rupatadine (als fumaraat). Hulpstoffen o.a.: sucrose 300 mg/ml methylparahydroxybenzoaat (E218) 1,00 mg/ml. **Rupatall 10 mg tabletten** Elke tablet bevat: 10 mg rupatadine (als fumaraat). Hulpstoffen met bekend effect: 58 mg lactose, als lactosemonohydraat. **FARMACEUTISCHE VORM: Rupatall 1 mg/ml drank:** Drank Heldere, gele oplossing. **Rupatall 10 mg tabletten** Tablet. Ronde tabletten in lichte zalmroze kleur. **THERAPEUTISCHE INDICATIES Rupatall 1 mg/ml drank** Rupatall 1 mg/ml drank is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van:- allergische rinitis (met inbegrip van persisterende allergische rinitis) bij kinderen van 2 tot 11 jaar - urticaria bij kinderen van 2 tot 11 jaar. **Rupatall 10 mg tabletten:** Symptomatische behandeling van allergische rhinitis en urticaria bij volwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar oud). **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING: Rupatall 1 mg/ml drank** Kinderen van 2 tot 11 jaar oud. *Dosering bij kinderen met een gewicht gelijk aan 25 kg of meer:* 5 ml (5 mg rupatadine) drank eenmaal per dag, met of zonder voedsel. *Dosering bij kinderen met een gewicht groter of gelijk aan 10 kg en tot 25 kg:* 2,5 ml (2,5 mg rupatadine) drank eenmaal per dag, met of zonder voedsel. De toediening van het product aan kinderen jonger dan 2 jaar wordt niet aanbevolen bij gebrek aan gegevens in die populatie. Bij volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar) is het beter rupatadine 10 mg tabletten toe te dienen. Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie: Aangezien er geen klinische ervaring is bij patiënten met beschadigde nier- of leverfuncties, is het gebruik van rupatadine momenteel niet aanbevolen bij deze patiënten. *Gebruiksaanwijzing:* - Om de fles te openen, druk op de dop en draai de dop tegen de wijzers van de klok in. - Neem de doseerspuit voor orale toediening, steek ze in de geperforeerde stop en draai de fles ondersteboven. - Vul de doseerspuit voor orale toediening met de voorgeschreven dosis. - Dien direct toe met de doseerspuit voor orale toediening. - Was de doseerspuit voor orale toediening na gebruik. **Rupatall 10 mg tabletten** Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder): De aanbevolen dosis bedraagt 10 mg (één tablet) eenmaal per dag, met of zonder voedsel. Bejaarden:Rupatadine moet bij bejaarden met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt. Pediatrische patiënten : Rupatadine 10 mg tabletten wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Bij kinderen van 2 tot 11 jaar oud, wordt de toediening van rupatadine 1 mg/ml drank aanbevolen. Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie: Aangezien er geen klinische ervaring is bij patiënten met beschadigde nier- of leverfuncties, is het gebruik van rupatadine 10 mg tabletten momenteel niet aanbevolen bij deze patiënten. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor rupatadine of voor één van de hulpstoffen. **BIJWERKINGEN: Rupatall 1 mg/ml drank** Er werden klinische studies met rupatadine drank uitgevoerd bij in het totaal 626 kinderen van 2-11 jaar. 147 van die patiënten werden behandeld met rupatadine 2,5 mg, 159 patiënten werden behandeld met rupatadine 5 mg, 249 kregen een placebo en 71 kregen desloratadine. De frequenties van bijwerkingen worden als volgt ingedeeld: *•Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10) • Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100).* De frequenties van bijwerkingen, die werden gerapporteerd bij patiënten die in klinische studies werden behandeld met rupatadine drank, waren als volgt: **Rupatall 10 mg tabletten (zie tabel):** Rupatadine 10 mg tabletten werd toegediend aan meer dan 2025 volwassen en adolescente patiënten in klinische studies, 120 van hen kregen gedurende minstens 1 jaar rupatadine toegediend. De meest voorkomende bijwerkingen in de gecontroleerde klinische proeven waren slaperigheid (9,5%), hoofdpijn (6,9%) en vermoeidheid (3,2%). De meerderheid van de bijwerkingen die tijdens de klinische studies werden vastgesteld, waren licht tot matig ernstig. Deze bijwerkingen leidden meestal niet tot een stopzetting van de behandeling. De frequenties van bijwerkingen worden als volgt ingedeeld: • *Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)* • *Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)* • *Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000).* De frequenties van bijwerkingen, die werden gerapporteerd bij patiënten die in klinische studies werden behandeld met rupatadine 10 mg tabletten en deze die spontaan werden gemeld, waren als volgt: • Infecties en parasitaire aandoeningen - *Soms:* faryngitis, rhinitis • Immuunsysteemaandoeningen - *Zelden:* overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylactische reacties, angio-oedeem en urticaria)* • Voedings- en stofwisselingsstoornissen - *Soms:* verhoogde eetlust • Zenuwstelselaandoeningen - *Vaak:* slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid - *Soms:* aandachtsstoornissen • Hartaandoeningen - *Zelden:* tachycardie en hartkloppingen*. • Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen - *Soms:* epistaxis, droge neus, hoest, droge keel, orofaryngeale pijn. Maagdarmstelselaandoeningen - *Vaak:* droge mond - *Soms:* nausea, pijn in de bovenbuik, diarree, dyspepsie, braken, buikpijn, constipatie. Huid- en onderhuidaandoeningen - *Soms:* huiduitslag •Skeletspierstelsel- , bindweefsel- en botaandoeningen - *Soms:* rugpijn, gewrichtspijn, spierpijn • Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen - *Vaak:* vermoeidheid, asthenie - *Soms:* dorst, malaise, pyrexie, prikkelbaarheid • Onderzoeken - *Soms:* verhoogde bloedspiegel van creatinefosfokinase, verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, abnormale leverfunctietest, gewichtstoename* tachycardie en hartkloppingen en overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylactische reacties, angio-oedeem en urticaria) zijn in het kader van geneesmiddelenbewaking gemeld bij gebruik van tabletten met 10 mg rupatadine. Melding van vermoedelijke bijwerkingen: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten. Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/ 40 B-1060 Brussel Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING: Rupatall 1 mg/ml drank:** Amberkleurige polyethyleentereftalaat (PET) fles van 120 ml met geperforeerde stop in lage densiteit polyethyleen (LDPE) afgesloten met een kindveilige sluiting in hoge densiteit polyethyleen (HDPE), in een kartonnen doos en wordt geleverd met een 5 ml doseerspuit voor orale toediening (in polypropyleen, polyethyleen) met gradaties van 0,25 ml. **Rupatall 10 mg tabletten:** PVC/PVDC//Aluminium blisterverpakking. Dozen van 30, 50 en 100 tabletten. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** J. Uriach y Compañia S.A. Av. Camí Reial, 51-57 - 08184 Palau-solità i Plegamans (Spanje) - Telefoon: +34 93 864 96 92 Fax: +34 93 864 66 06. Lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Takeda Belgium, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussel. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Rupatall 1 mg/ml drank: BE418153 Rupatall 10 mg tabletten: BE272045 **AFLEVERINGSWIJZE:** Geneesmiddel op medisch voorschrift **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST: Rupatall 1 mg/ml drank:** 04/2016 - Datum van goedkeuring: 07/2016. **Rupatall 10 mg tabletten:** 04/2016 Datum van goedkeuring: 07/2016.

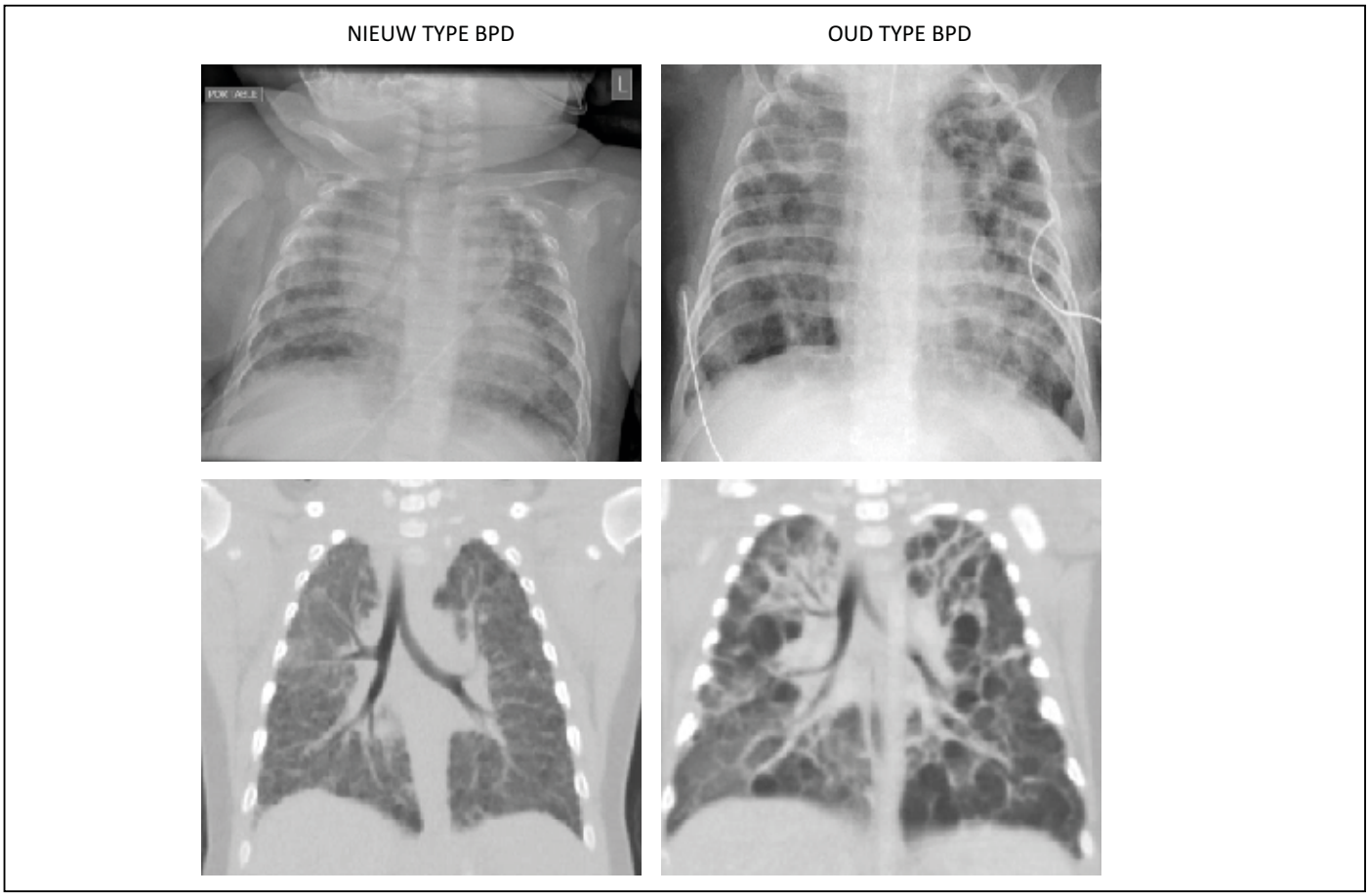
Rupatall, levenskwaliteit terugvinden vanaf 2 jaar

* Rupatall 30 tabletten = -54% • Rupatall 50 tabletten = -54%
Rupatall 100 tabletten = -46% • (in vergelijking met de prijzen voor 31 dec 2016)

Systeem/Orgaanklasse term *Frequentie* *Voorkeursterm*		Rupatadine 2,5 mg (n=147)	Rupatadine 5 m (n=159)	Placebo (n=249)
	Infecties en parasitaire aandoeningen			
Soms	*Griep*	0	1 (0,63%)	0
	Nasofaryngitis	1 (0,68%)	0	0
	Bovenste luchtweginfectie	1 (0,68%)	0	0
	Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Soms	*Eosinofilie*	0	1 (0,63%)	0
	Neutropenie	0	1 (0,63%)	0
	Zenuwstelselaandoeningen			
Vaak	*Hoofdpijn*	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	Slaperigheid	0	2 (1,26%)	0
Soms	*Duizeligheid*	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Maagdarmstelselaandoeningen			
Soms	*Nausea*	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)
	Huid- en onderhuidaandoeningen			
Soms	*Eczeem*	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Nachtzweten	0	1 (0,63%)	0
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Soms	*Vermoeidheid*	0	1 (0,63%)	0

NY/RU/17/0002-27/01/2017-NL

Figuur 3: Beeldvorming: Onderscheid nieuw type BPD vs. oud type BPD



Het oude type BPD uit zich als heterogene longschade veroorzaakt door structurele beschadiging van luchtwegen en alveolaire structuren. Het nieuwe type BPD toont eerder homogene longschade ten gevolge van een alveolair ontwikkelingsarrest. Dit onderscheid wordt duidelijk wanneer RX thorax (bovenaan) en CT thorax (onderaan) vergeleken worden.
Cooper M (2015) . How to interpret and evaluate bronchopulmonary dysplasia in neonates. Geraadpleegd op 13 juni 2017 via http://www.pedrad.org .

sectionele studies wat ons een idee geeft over het te verwachten verloop.[5] Het zijn echter enkel longitudinale data die de vraag over longfunctie evolutie werkelijk kunnen beantwoorden. BPD is een relatief recent beschreven ziektebeeld en het is nu pas dat de eerste patiënten een mid volwassen leeftijd hebben bereikt. Bovendien werd de minimaal invasieve strategie binnen de neonatale zorg pas toegepast tijdens de jaren 90 waardoor het ziekteverloop bij het nieuwe type BPD pas de komende jaren duidelijk zal worden. Verdere opvolging met longitudinale studies lijkt dan ook onontbeerlijk.

Therapie

De voorbije decades werd grote vooruitgang geboekt binnen de verloskunde en de neonatologie: toediening van exogeen surfactant, niet invasieve beademing, permissieve hypercapnie etc. Ondanks deze vooruitgang zijn we er niet in geslaagd de incidentie van BPD te doen afnemen noch therapieën te vinden die de lange termijn outcome significant beïnvloeden.[3] BPD is een multifactoriële aandoening en het lijkt dan ook zinvol om breed in te zetten op preventie.
We slaagden erin de mortaliteit en RDS te reduceren door het gebruik van antenatale steroïden en vroege surfactant toediening.[25,26] Mogelijks verbeteren antenatale corticosteroïden de longfunctie initieel maar verstoren ze tegelijk de verdere alveolaire ontwikkeling.

Verdere preventie gaat reeds van start op het verloskwartier.[27] Aangezien premature longen vatbaar zijn voor zuurstof toxiciteit moet aandachtig omgesprongen worden met het gebruik van O_2. Ook nadien is het belangrijk om vaste saturatiegrenzen in te stellen en iedereen hier attent op te maken. Alle mechanische ventilatietechnieken gaan gepaard met longschade. Waar mogelijk verkiezen we dan ook het gebruik van niet invasieve ventilatie. Waar endotracheale intubatie noodzakelijk is, moeten we proberen om longschade te voorkomen door de duur van ventilatie te beperken en te werken met optimale longvolumes om barotrauma te vermijden.

Na de initiële opvang lijkt het gebruik van cafeïne zinvol.[6] De verminderde frequentie van apneus leidt tot minder O_2 toediening en minder nood aan mechanische ventilatie. De korte termijn winst lijkt zich ook te vertalen in lange termijn voordelen. Verder is optimale nutritionele ondersteuning belangrijk voor de longmaturatie en herstel.[27] Infecties dienen voorkomen en adequaat behandeld te worden. Vitamine A speelt een rol in het herstel van epitheliale longschade. Mogelijke gunstige effecten bij kinderen met BPD worden onderzocht maar vitamine A supplementen zijn op heden geen standaard therapie.[6] Het gebruik van corticosteroïden bij prematuren is altijd onderwerp van controverse geweest.[5,6,26] Gezien de inflammatoire cascade die optreedt bij BPD lijkt het gebruik en voordeel ervan logisch. Naast het snelle gunstige effect op de longmechanica wordt echter ook alveolaire simplificatie gerapporteerd. Het gebruik van systemische steroïden heeft verder heel wat andere potentieel nadelige effecten (hypertensie, hypertrofische cardiomyopathie, infectie, hyperglycemie, gastro-intestinale bloeding en perforatie,…). Bovendien werd een verhoogd risico op een afwijkende neurologische ontwikkeling en cerebral palsy beschreven. Systematisch gebruik in de kliniek wordt dan ook afgeraden en de potentiële nadelen moeten afgewogen worden tegen de voordelen. Het gebruik van inhalatiesteroïden als profylaxe bij kinderen met BPD heeft de incidentie van symptomen niet gereduceerd noch de outcome verbeterd. Inhalatie bronchodilatoren, zoals beta-2 agonisten en anticholinergica kunnen de korte termijn longfunctie verbeteren. Het lijkt zinvol om deze te gebruiken bij patiënten met klinisch reversibele luchtwegobstructie en bij exacerbaties. Diuretica kunnen bij kinderen met BPD een gunstig effect hebben op de longmechanica. Het gebruik lijkt echter voorbehouden voor kinderen die nog hoge hoeveelheden extra zuurstof krijgen of die geassocieerd hartfalen hebben. Er wordt aangeraden om kinderen met BPD de eerste 2 levensjaren tijdens het RSV seizoen te beschermen met palivizumab.[28]

Een gerichte en effectieve behandeling vinden voor BPD blijft op heden het onderwerp van menig onderzoek.[27] Studies waarbij surfactant gebruikt wordt als vehikel om steroïden lokaal in de alveoli af te leveren zijn veelbelovend. Als therapeutische opties op lange termijn worden oa. ook het gebruik van stamcellen of wijzigingen in het luchtweg microbioom onderzocht.

Follow-up

Kinderen met BPD hebben nood aan een regelmatige follow up.[29] Het is belangrijk om voor ontslag uit de NICU een uitgebreid algemeen bilan op te stellen: respiratoir, cardiovasculair, nutritioneel en neurologisch. Zo nodig dient zuurstoftherapie thuis voorzien te worden. Gezien de hoge incidentie van pulmonale hypertensie bij BPD (18-43%) moet ieder kind met BPD ook een echocardiografie ondergaan. De energiebehoefte bij prematuren met BPD ligt tot een derde hoger dan bij andere prematuren. Oppuntstelling van de nutritionele behoefte is dan ook noodzakelijk. Neurologische screening dient uitgevoerd te worden en de nood aan een revalidatie traject moet geëvalueerd worden. Er dient ook een plan voor immunoprofylaxe (actief en passief) opgesteld worden. Er wordt aangeraden om kinderen met BPD de eerste 2 levensjaren tijdens het RSV seizoen te beschermen met palivizumab.[28] Vanaf de leeftijd van 6 maanden wordt vaccinatie tegen influenza aanbevolen. Vaccinatie tegen pneumokokken wordt voorzien in het standaard vaccinatieschema. Verder moet niet alleen het kind maar ook de dichte omgeving gevaccineerd worden tegen kinkhoest en influenza.

Hoewel respiratoire problemen op de voorgrond staan, hebben deze kinderen ook belangrijke comorbiditeiten. Follow up door een multidisciplinair team gedurende de verdere ontwikkeling is dan ook te adviseren. Zowel tijdens het verblijf op de NICU als nadien moet er aandacht zijn voor de sociale noden van het gezin.

Na ontslag uit de NICU lijkt het zinvol een eerste afspraak bij de eerste lijn arts te voorzien binnen de 72u. Een lange termijn follow up plan dient opgesteld worden. Een eerste bezoek bij de kinderarts vindt best reeds plaats binnen de 2 weken na ontslag. Nadien lijkt het zinvol de eerste 2 levensjaren 3 maandelijks een afspraak te voorzien en nadien jaarlijkse follow up afhankelijk van de noden van het kind. Zodra kinderen voldoende kunnen meewerken wordt jaarlijkse longfunctiemeting aanbevolen. Vanaf de late adolescentie dient bij kinderen met matig tot ernstig BPD de transitie naar volwassen longartsen voorbereid te worden.

Conclusie

Door de vooruitgang die zich de afgelopen decades afspeelde binnen de neonatologie overleven steeds meer prematuur geboren kinderen deze kritische periode. Vooral de meest immature kinderen zijn vatbaar voor het ontwikkelen van BPD. Bronchopulmonale dysplasie is een spectrum. Vele kinderen met BPD ontgroeien hun symptomen maar kinderen die een ernstig neonataal verloop kennen, hebben ook als adolescenten respiratoire klachten zoals piepende ademhaling, kortademigheid, verhoogde vatbaarheid voor infectie, inspanningsbeperking. De longfunctie van kinderen met BPD is vooral obstructief gestoord. De vrees bestaat dat zeker de subgroep met ernstige luchtwegobstructie vatbaar is om op latere leeftijd een COPD like fenotype te ontwikkelen. Zowel kinderartsen als longartsen en internisten zullen toenemend geconfronteerd worden met dit ziektebeeld en dienen er dan ook mee vertrouwd te zijn. Op heden is er geen magische behandeling voor handen. Er is dan ook nood aan verder onderzoek naar gerichte therapieën en de lange termijn gevolgen.

REFERENCES:

1. Baraldi E, Carraro S, Filippone M. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and long-term respiratory outcome. Early Hum Dev 2009;85(10):S1-3.
2. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967;276(7): 357-68
3. Pfister RH, Goldsmith JP. Quality improvement in respiratory care: decreasing bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinat 2010;37(1):273-93.
4. Walsh MC, Szefler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Absman S, Blackmon L, Jobe A. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. Pediatrics 2006;117(3-Pt2):S52-56
5. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. N Engl J Med 2007;357(19):1946-55
6. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia: Chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes. J Clin. Med 2017;6(1);4.
7. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wrage LA, Poole K. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 2005;116(6):1353-60
8. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(7):1723-29
9. Isayama T et al. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Changing Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates. JAMA Pediatr. 2017 Mar 1;171(3):271-79.
10. Hislop A. Developmental biology of the pulmonary circulation. Paediatr Respir Rev. 2005;6(1):35-43.
11. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. Pediatr Res 1999;46(6):641-43
12. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2006;30(4):179-84
13. Narang I, Baraldi E, Silverman M, Bush A. Airway function measurements and the long-term follow-up of survivors of preterm birth with and without chronic lung disease. Pediatr Pulmonol 2006;41(6):497-508.
14. Greenough A, Giffin FJ, Yüksel B. Respiratory morbidity in preschool children born prematurely: relationship to adverse neonatal events. Acta Paediatr 1996;85(7):772-77
15. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2013;37(2):124-31.
16. Islam JY, Keller RL, Aschner JL, Hartert TV, Moore PE. Understanding the short- and long-term respiratory outcomes of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(2):134-56.
17. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, Mada M, Ball I, Garipov R, Panesar KS, Kuehni CE, Spycher BD, Williams SE, Silverman M. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. Am J Respir Crit Care Med 2012;185(2):186-91
18. Butler JP, Loring SH, Patz S, Tsuda A, Yablonskiy DA, Mentzer SJ. Evidence for adult lung growth in humans. N Engl J Med 2012;367(3):244-47
19. Narayanan M, Beardsmore CS, Owers-Bradley J, Dogaru CM, Mada M, Ball I, Garipov RR, Kuehni CE, Spycher BD, Silverman M. Catch-up alveolarization in ex-preterm children: evidence from (3)He magnetic resonance. Am J Respir Crit Care Med 2013;187(10): 1104-09
20. Wilson CA. What does imaging the chest tell us about bronchopulmonary dysplasia? Paediatr Respir Rev 2010;11(3):158-61
21. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:356-96.
22. Dyer C. The interaction of ageing and lung disease. Chron Respir Dis 2012;9(1):63-67.
23. Northway WH, Jr., Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, Eichler I, Lamm RL, Brown BW, Jr. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1990;323(26):1793-99
24. Filippone M, Baraldi E. On early life risk factors for COPD. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(3):415-416; author reply 416.
25. Philip AG. Bronchopulmonary dysplasia: Then and now. Neonatology 2012;102(1):1-8
26. Bancalari E, del Moral T. Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. Biol Neonate 2001;80 Suppl 1:7-13
27. Nelin LD, Bhandari V. How to decrease bronchopulmonary dysplasia in your neonatal intensive care unit today and "tomorrow". F1000Res 2017 Apr 21: 6-539
28. Committee on infectious diseases and bronchiolitis guidelines committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. Pediatrics 2014;134(2):415-20.
29. Pérez Tarazona S et al . Guidelines for the follow up of patients with bronchopulmonary dysplasia. An Pediatr (Barc) 2016;84(1):61.e1-9

Prix public :

30 comp. :	9,88 €
50 comp. :	12,59 €
100 comp. :	18,92 €
Solution :	9,67 €

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Rupatall 1 mg/ml solution buvable. Rupatall 10 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Rupatall 1 mg/ml solution buvable** :Chaque ml de solution buvable contient : 1 mg rupatadine (fumarate) Excipients e.a.: saccharose 300 mg/ml parahydroxybenzoate de méthyle (E218) 1,00 mg/ml **Rupatall 10 mg comprimés**. Chaque comprimé contient : 10 mg de rupatadine (fumarate). Excipients e.a. : lactose 58 mg sous forme de monohydrate de lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE : Rupatall 1 mg/ml solution buvable** Solution buvable. Solution limpide, jaune. **Rupatall 10 mg comprimés** : Comprimé. Comprimés ronds de couleur saumon clair. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES**. Rupatall 1 mg/ml solution buvable Rupatall 1 mg/ml solution buvable est indiqué pour le traitement symptomatique de : - la rhinite allergique (y compris la rhinite allergique persistante) chez les enfants de 2 à 11 ans. - l'urticaire chez les enfants de 2 à 11 ans. **Rupatall 10 mg comprimés** Traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Rupatall 1 mg/ml solution buvable**. Enfants de 2 à 11 ans. *Posologie chez les enfants avec un poids égal ou supérieur à 25 kg* : 5 ml (5 mg rupatadine) de solution buvable une fois par jour, avec ou sans nourriture. *Posologie chez les enfants pesant de 10 kg à moins de 25 kg* : 2,5 ml (2,5 mg rupatadine) de solution buvable une fois par jour, avec ou sans nourriture. L'administration du produit à des enfants de moins de 2 ans n'est pas conseillée par manque de données dans cette population. Chez les adultes et les adolescents (de plus de 12 ans) il est préférable d'administrer rupatadine 10 mg comprimés. Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique : comme il n'y a pas d'expérience clinique chez des patients souffrant d´une insuffisance rénale ou hépatique, l'usage de rupatadine n'est actuellement pas recommandé chez ces patients. *Instructions* : - Pour ouvrir le flacon, appuyez sur l'opercule et faites-le tourner en sens inverse des aiguilles d'une montre. - Prenez la seringue pour administration orale, introduisez-la dans le bouchon perforé et retournez le flacon. - Remplissez la seringue pour administration orale de la dose prescrite. - Administrez directement avec la seringue pour administration orale. - Lavez la seringue pour administration orale après l'emploi. **Rupatall 10 mg comprimés** : Adultes et adolescents (12 ans et plus) : La dose recommandée est de 10 mg (un comprimé) en une prise par jour, avec ou sans nourriture. Personnes âgées : Rupatadine doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées. Patients pédiatriques : Rupatadine 10 mg comprimés n'est pas recommandé chez l'enfant en dessous de 12 ans. Chez les enfants de 2 à 11 ans l'administration de rupatadine 1 mg/ml solution buvable est conseillée. Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique. Comme, il n'y a pas d'expérience clinique chez des patients souffrant d´une insuffisance rénale ou hépatique, l'usage de rupatadine 10 mg comprimés n'est actuellement pas recommandé chez ces patients. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la rupatadine ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES : Rupatall 1 mg/ml solution buvable** : Des études cliniques ont été réalisées avec la solution buvable de rupatadine chez un total de 626 enfants âgés de 2 à 11 ans. 147 de ces patients ont été traités avec 2,5 mg de rupatadine, 159 l'ont été avec 5 mg de rupatadine, 249 ont reçu un placebo et 71 ont reçu desloratadine. Les fréquences des effets indésirables sont assignées comme suite : • *Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)* • *Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)*. Les fréquences des effets indésirables rapportés chez les patients traités avec la solution buvable de rupatadine dans les études cliniques, étaient les suivantes : (voir tableau) **Rupatall 10 mg comprimés** : Les comprimés à 10 mg de rupatadine ont été administrés à plus de 2025 patients adultes et adolescents dans des études cliniques, dont 120 ont reçu de la rupatadine pendant au moins 1 an. Les effets indésirables les plus fréquents dans les essais cliniques contrôlés furent la somnolence (9,5%), maux de tête (6,9%) et de la fatigue (3,2%). La plupart des effets indésirables observés dans les essais cliniques ont été légers à modérés en sévérité. Ces effets indésirables d'habitude n'ont pas demandé l'arrêt du traitement. Les fréquences des effets indésirables sont assignées comme suite : • *Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)* • *Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)* •*Rare (≥1/10.000 à <1/1.000)*. Les fréquences des effets indésirables rapportés chez les patients traités avec les comprimés à 10 mg de rupatadine dans les études cliniques et rapportés spontanément, étaient les suivantes :- Infections et infestations : *Peu fréquent* : pharyngite, rhinite. - Affections du système immunitaire : *Rare* : réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques, angio-œdème et urticaire inclus)*. -Troubles du métabolisme et de la nutrition : *Peu fréquent* : augmentation de l'appétit. - Affections du système nerveux : *Fréquent* : somnolence, maux de tête, vertige. *Peu fréquent* : troubles de l'attention. - Affections cardiaques : *Rare* : tachycardie et palpitations*. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales. *Peu fréquent* : épistaxis, sécheresse nasale, toux, gorge sèche, douleur oropharyngée. Affections gastro-intestinales : *Fréquent* : bouche sèche. Peu fréquent : nausées, douleur abdominale haute, diarrhée, dyspepsie, vomissements, douleur abdominale, constipation. - Affections de la peau et du tissu sous-cutané : *Peu fréquent:* éruption cutanée. Affections musculo-squelettiques, systémiques et des os. *Peu fréquent* : douleurs dorsales, arthralgie, myalgie. - Troubles généraux et anomalies au site d'administration : *Fréquent* : fatigue, asthénie. *Peu fréquent* : soif, malaise, pyrexie, irritabilité. - Investigations : *Peu fréquent* : augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, tests fonctionnels hépatiques anormaux, gain de poids.* tachycardie et palpitations et des réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques, angio-œdème et urticaire inclus) ont été signalées dans le cadre de la surveillance post-commercialisation avec rupatadine 10 mg comprimés. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance EUROSTATION II. Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles. Site internet : www.afmps.be - e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **Luxembourg** : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments -Villa Louvigny - Allée Marconi L-2120 Luxembourg. Site internet : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR** : Rupatall 1 mg/ml solution buvable : Flacon en polyéthylène téréphtalate (PET) ambré de 120 ml avec bouchon perforé en polyéthylène de basse densité (LDPE) avec fermeture de sécurité enfant en polyéthylène de haute densité (HDPE), présenté dans une boîte en carton. Il est fourni avec une seringue pour administration orale (en polypropylène, polyéthylène) de 5 ml, graduée par 0,25 ml. **Rupatall 10 mg comprimés**. Plaquette de PVC/PVDC//Aluminium. Boîtes de 30, 50 et 100 comprimés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** J. Uriach y Compañia S.A. - Av Camí Reial, 51-57 - 08184 Palau-solità i Plegamans (Espagne). Téléphone : + 34 93 864 96 92. Fax : + 34 93 864 66 06. Représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Takeda Belgium, Chaussée de Gand 615, 1080 Bruxelles. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Rupatall 1 mg/ml solution buvable : BE418153 - Rupatall 10 mg comprimés : BE272045. **MODE DE DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**. Rupatall 1 mg/ml solution buvable 04/2016 - Date d'approbation : 07/2016. **Rupatall 10 mg comprimés** 04/2016 - Date d'approbation : 07/2016.

Rupatall, retrouver une qualité de vie dès 2 ans

* Rupatall 30 comprimés = - 54% • Rupatall 50 comprimés = - 54%
Rupatall 100 comprimés = - 46% • (par rapport aux prix avant 31 déc 2016)

Terme des classes de systèmes d'organes / Fréquence	*Terme préféré*	Rupatadine 2,5 mg (n=147)	Rupatadine 5 m (n=159)	Placebo (n=249)
	Infections et infestations			
Peu fréquent	*Grippe*	0	1 (0,63%)	0
	Rhinopharyngite	1 (0,68%)	0	0
	Infection des voies respiratoires supérieures	1 (0,68%)	0	0
	Affections hématologiques et du système lymphatique			
Peu fréquent	*Eosinophilie*	0	1 (0,63%)	0
	Neutropénie	0	1 (0,63%)	0
	Affections du système nerveux			
Fréquent	*Maux de tête*	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	Somnolence	0	2 (1,26%)	0
Peu fréquent	*Etourdissements*	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Affections gastro-intestinales			
Peu fréquent	*Nausées*	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)
	Affections de la peau et du tissus sous-cutané			
Peu fréquent	*Eczéma*	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Sueurs nocturnes	0	1 (0,63%)	0
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Peu fréquent	*Fatigue*	0	1 (0,63%)	0

NY/RU/17/0002-27/01/2017-FR

Practical implementation of the 2014 AAP-guidelines for bronchiolitis in a paediatric ward: a retrospective study.

S. Cuyx, K. Poschet, F. De Meulder, T. Jonckheer

Dienst Pediatrie
Sint Vincentiusziekenhuis, GZA
Antwerpen.

Tijl.jonckheer@gza.be

Abstract

Bronchiolitis is one of the main causes of hospitalization of young children. Recent guidelines from the American Academy of Pediatrics (2014) state that administration of ß2 mimetics does not lead to a better outcome. In our department the use of ß2-mimetics has already been reduced since 2010, based on literature data. In this article we describe the results of the retrospective analysis of this change in policy. The medical records of children hospitalized in November and December of 2010 and 2014, respectively 66 and 86 children, were compared.
In 2014 compared to 2010, the use beta-mimetics was significantly less (21% vs 64% of the patients, p <0.01), thoracic X-rays were significantly reduced (16% vs 36% of the patients, p<0,01), there was no difference in need of O2 and antibiotics and there was no difference in average duration of hospitalization (3,6 vs 3,4 days). We conclude that limiting additional investigations as well as applying a 'minimal touch' policy in patients admitted with bronchiolitis does not adversely affect hospitalization outcome

Inleiding

Bronchiolitis is een van de voornaamste oorzaken voor hospitalisatie van zuigelingen jonger dan 2 jaar [1]. Iedere winter is dit een belangrijke belasting voor de verpleegkundigen gezien deze patiënten continue zorg en monitoring vereisen. Therapie met verneveling is waarschijnlijk voor de verpleegkundigen de belangrijkste factor die de werkdruk verhoogt. In afwachting van een efficiënt vaccin en/of specifieke antivirale behandeling blijft de therapie van gehospitaliseerde patiënten symptomatisch. Recent heeft de American Academy of Pediatrics (AAP) richtlijnen gepubliceerd voor de behandeling van opgenomen patiënten met bronchiolitis [2]. Hierin wordt zeer duidelijk gesteld dat o.a. het toedienen van ß2-mimetica niet tot betere resultaten leidt (tabel1). Gezien de jaren vóór deze richtlijnen veel wetenschappelijke gegevens dit al deden vermoeden, hebben wij sinds 2010 reeds het gebruik van ß2-mimetica langzaam verminderd. In deze retrospectieve studie wordt het effect van deze beleidsverandering bestudeerd.

Tabel 1: Richtlijnen van de American Academy of Pediatrics (2) (samengevat) voor de diagnose en behandeling van kinderen tussen 1 en 23 maand met bronchiolitis

Diagnose:	**Radiografie thorax**	**Niet routinematig aanbevolen**
	Aantonen virus	**Niet routinematig aanbevolen**
Behandeling:	**Bronchodilatatie**	**Niet aanbevolen***
	Adrenaline	**Niet aanbevolen**
	Corticosteroïden	**Niet aanbevolen**
	Hypertone aerosols	**Mag overwogen worden ****
	Zuurstof supplementen	**Niet routinematig aanbevolen als saturatie >90% in afwezigheid van acidose**
	Pulse oximetrie	**Niet aanbevolen voor patiënten die geen zuurstof nodig hebben of met zuurstofsaturatie >90%**
	Ademhalingskinesitherapie	**Niet aanbevolen**
	Antibiotica	**Niet routinematig aanbevolen**
	Voeding en hydratatie	**Hospitalisatie soms noodzakelijk voor kinderen met ademnood om voldoende vocht en voeding te kunnen toedienen**

* Behandeling met inhalatie ß2-mimetica heeft geen enkele invloed op genezing, duur van hospitalisatie of nood aan hospitalisatie
** Aerosols met 3% hypertone zoutoplossing zou de symptomen kunnen verbeteren alleen in de groep van patiënten die langer dan 3 dagen worden opgenomen.

Patiënten en methode

Onze dienst pediatrie van 20 bedden is een afdeling van een centrumstadziekenhuis met een groot percentage aan kansarme en allochtone patiënten. Vertrekkend vanuit een excell bestand waar de assistenten en stafleden de diagnose opschrijven van alle opgenomen patiënten, werden de elektronische patiëntendossiers opgevraagd van alle op de dienst pediatrie opgenomen patiënten met de diagnose van bronchiolitis, met een opnamedatum vallend in november en december van het jaar 2010 of 2014. Geregistreerde karakteristieken van deze populatie zijn opgenomen in tabel 2. Om statistisch significante verschillen tussen de populaties van 2010 en 2014 te bepalen, werden de steekproefproporties per kenmerk vergeleken. Met de chi-kwadraattoets werd bekeken of uiteindelijke antibioticanood al dan niet significant gerelateerd was aan het jaartal of het gebruik van een ß2-mimeticum via verneveling en/of dosisaerosol. Om een eventuele significante rol van het jaar of van gebruik van ß2-mimeticum via verneveling en/of dosisaerosol bij het gemiddeld aantal ligdagen te evalueren, werden de steekproefgemiddelden vergeleken. Voor alle testen werd een significantieniveau van 0,01 gehanteerd.

Resultaten

In november en december 2010 en 2014 werden respectievelijk 66 en 86 patiënten opgenomen met als diagnose bronchiolitis (tabel 2). In 2014 werden er significant minder RSV testen uitgevoerd (73% versus 100%, P< 0,01)) maar het relatief aantal RSV positieve was niet statistisch verschillend (66% in 2010 en 72% in 2014, NS). Het aantal uitgevoerde thoraxfoto's verminderde significant (16% versus 36% P<0,01) tussen beide jaren. Het gebruik van ß2-mimetica in verneveling was significant lager in 2014 (59% in 2010 versus 1% in 2014, P<0,01). Daartegenover was het gebruik van ß2-mimetica in dosisaerosol significant groter in 2014. Het aantal patiënten waarbij ß2-mimetica werden gebruikt, ongeacht de toedieningsvorm, was wel significant lager in 2014 (21% versus 64%, P<0,01). De toediening van O2-supplement (P=0,22) en het gebruik van antibiotica (P=0,25) verschilden niet significant tussen beide jaren. Het gemiddeld aantal ligdagen verschilde niet significant tussen 2010 (gemiddeld 3.4 dagen) en 2014 (gemiddeld 3.6) (P=0,65), en niet tussen kinderen die wel of niet ß2-mimetica via verneveling en/of dosisaerosol kregen toegediend (P=0,50). Ook was er geen significant verschil tussen het aantal kinderen dat moesten getransfereerd worden naar intensieve zorgen (4.5% in 2010 en 4.6% in 2014).

Bespreking

Deze gegevens tonen aan dat het al dan niet toedienen van ß2-mimetica geen invloed heeft op de hospitalisatieduur, het gebruik van zuurstof en ernstige evolutie van bronchiolitis in onze afdeling . Dit is in de lijn van de recent gepubliceerde richtlijnen [2-4]. In 4 jaar tijd zijn wij erin geslaagd om het gebruik van verneveling voor bronchiolitis bijna volledig te elimineren op onze afdeling. Dit heeft een belangrijke impact op de werklast van de verpleegkundigen die hierdoor meer tijd hebben om zich bezig te houden met andere patiëntgerichte taken. Of dit ook nog een impact heeft op de globale kwaliteit van de zorgen zou moeten onderzocht

worden. Gezien wij nooit verneveling met hypertone zoutoplossing, ipratropium, glucocorticoïden, adrenaline of mucolytica gebruiken werd dit niet opgenomen in deze studie [2]. In de richtlijnen staat dat het toedienen van verneveling met hypertone zoutoplossing kan overwogen worden om de genezing te versnellen voor patiënten die langer dan 3 dagen opgenomen worden. Volgens ons weegt het klein mogelijk voordeel voor de patiënten die langer dan 3 dagen opgenomen worden niet op tegen de grote last dat het toedienen van verneveling aan alle patiënten met zich meebrengt. Tussen 2010 en 2014 zien we wel een toename van gebruik van dosisaerosols, waarschijnlijk veroorzaakt door proefbehandeling in overeenkomst met de richtlijnen van 2006 [3]. In de laatste richtlijnen wordt deze proefbehandeling echter afgeraden [2]. Zonder dat wij dit kunnen aantonen omdat wij deze gegevens niet hebben opgenomen, weten wij dat bepaalde stafleden meer geneigd zijn om een proefbehandeling toe te passen. Ook werd er niet nagegaan of er afhankelijk van welke assistent of staflid die verantwoordelijk was van de hospitalisatie het beleid verschilde. Het al dan niet toedienen van voeding via maagsonde werd niet onderzocht. Gezien wij nooit ademhalingskinesitherapie voorschrijven voor gehospitaliseerde patiënten met bronchiolitis werd dit eveneens niet besproken.

In de laatste richtlijnen wordt afgeraden om systematisch een radiologisch thoraxfoto uit te voeren, en in onze studie zien we inderdaad een significante daling van het aantal uitgevoerde thoraxfoto's [5]. Het al dan niet vinden van een pneumonische haard of atelectase op radiologie bij een bronchiolitis wijst niet automatisch op een bacteriële surinfectie [5]. Het gebruik van antibiotica was in 2014 lager dan in 2010 maar gezien het laag gebruik, was dit statistisch niet significant. De laatste richtlijnen raden het gebruik af behalve bij vermoeden van bacteriële surinfectie, wat zelden voorkomt [2]. Er werd niet nagegaan welke de indicaties waren voor het toedienen van antibiotica, maar wij nemen aan dat dit te maken had met het al dan niet uitvoeren van een thoraxfoto en het vinden van een pneumonische haard bij de meer zieke patiënten zoals beschreven in de literatuur [1]. Gezien wij bij bronchiolitis nooit orale of parenterale glucocorticoïden gebruiken werd dit niet opgenomen in deze studie [6]. Ook werd reeds in overeenkomst met de richtlijnen van 2006 nooit ademhalingskinesitherapie voorgeschreven, noch in 2010 noch in 2014 [2,3].

In overeenkomst met de richtlijnen hebben wij ook significant minder RSV laboratoriumtesten uitgevoerd, zonder dat dit een effect had op het relatief aantal positief bevonden stalen. Nochtans blijven wij die testen uitvoeren om ons de mogelijkheid te geven om opgenomen patiënten met een al dan niet positieve RSV-test eventueel te kunnen samenbrengen in dezelfde kamer of te isoleren. Tijdens de RSV seizoen beperken we ons met het opsporen van RSV en niet van andere virussen. Het aantal uitgevoerde andere laboratoriumtesten zoals bloedbeeld, CRP of hemocultuur werd niet onderzocht, voornamelijk omdat dezen in onze dienst zeker niet systematisch worden uitgevoerd.

Gezien het om een retrospectieve studie gaat zijn er wel verschillende beperkingen in deze studie eigen aan de opzet en het feit dat wij bruto gegevens van een perifeer ziekenhuis hanteren. Zo werden de demografische karakteristieken van de patiënten in de verschillende jaren niet vergeleken, maar toch zien wij in onze globale patiëntenpopulatie geen grote verschuivingen. Ook werd de duur van zuurstoftherapie of het aantal toegediende dosissen ß2-mimetica niet vergeleken tussen de 2 jaren. In 2010 en 2014 waren het andere assistenten in opleiding die zorg droegen voor de gehospitaliseerde patiënten begeleid door 8 verschillende stafleden, waardoor er waarschijnlijk individuele verschillen zijn tussen de indicatie om een behandeling op te starten of onderzoek al dan niet te vragen, maar dit werd niet onderzocht. Ook hanteerden wij geen symptoomscores, waardoor wij niet konden aantonen of er al dan niet een verschil was in ernst van de epidemie tussen de twee jaren. Ook zijn er geen gegevens over eventuele heropnames of persisterende klachten na opname.

We kunnen voorzichtig besluiten dat het sterk beperken van bijkomende onderzoekingen alsook het toepassen van een ' minimal touch' beleid bij patiënten opgenomen met bronchiolitis in een perifeer ziekenhuis geen negatieve invloed heeft op de prognose van hospitalisatie. Met 'minimal touch' beleid bedoelen wij aan de ouders uit te leggen wat de natuurlijke evolutie is van een bronchiolitis en dat er buiten het toedienen van voeding via maagsonde bij onvoldoende intake, een zachte neushygiëne en extra zuurstof indien nodig geen andere behandeling doeltreffend of noodzakelijk is. Bij falen van het 'minimal touch' beleid wordt de patiënt getransfereerd naar een afdeling intensieve zorgen.

REFERENCES:

1. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. N Engl J Med 2016; 374(1) :62-72
2. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management and prevention of bronchiolitis. Pediatrics 2014; 134(5): e1474-e1502
3. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 2006; 118(4): 1774-1793.
4. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev 2014; (6): CD001266
5. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D et al. Evaluation of the utility of radioraphy in acute bronchiolitis. J Pediatr 2007; 150(4): 429-433
6. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev 2013;(6) :CD004878

Tabel 2: Resultaten

	2010		2014		Statistisch significantie
	Totaal	%	Totaal	%	
N	66		86		
Gemiddelde aantal ligdagen	3.4		3.6		NS
RSV-test	66	100	61	71	P< 0.01
RSV-positief van de uitgevoerde testen	50	72	44	66	NS
RX-thorax	24	36	14	16	P<0.01
O2-supplement	31	47	49	57	NS
Verneveling $ß_2$-mimeticum	39	59	1	1	P<0.01
Droge poeder $ß_2$-mimeticum	3	5	18	21	P<0.01
Verneveling en/of droge poeder $ß_2$-mimeticum	42	64	18	21	P<0.01
Antibiotica	13	20	11	13	NS
Transfert PICU	3	5	4	5	NS

Pertussis in Flanders: a review till 2016
Kinkhoest in Vlaanderen: een overzicht tot 2016

Erika Paeps[1], Geert Top[2], Annick Paeps[2], Yvan Vandenplas[1]

[1] Dienst Kindergeneeskunde, UZ Brussel, Laarbeeklaan 101, 1090 Jette
[2] Agentschap Zorg en Gezondheid, Vlaamse overheid, Koning Albert II laan 35, 1030 Brussel

erika.paeps@uzbrussel.be

Abstract

Vaccine-preventable diseases are illnesses that are well known to the already experienced paediatrician. For the young generation that graduates today, these diseases belong to the rare cases described in medical books. Thanks to vaccination we rarely face children who suffer from these illnesses. Whooping cough also belongs to this group, but is not yet banished to history books. The number of cases in Flanders has been increasing since 2003, which has led to drastic changes in the vaccination strategy and new recommendations by the Superior Health Council, mainly to protect infants, given they often present with severe symptoms and high mortality. Older age groups form a reservoir and are a source of infection for young children. This article provides an overview of the evolution of whooping cough in Flanders from January 2000 to December 2016 for all age groups. The efficacy of whole-cell vaccines versus acellular vaccines will also be discussed. The cases used were those reported to the Flemish public health service as part of the mandatory notification of infectious diseases. Despite introduction of cocoon vaccination, immunization during pregnancy and offering free booster vaccination for all adults, the number of pertussis cases in Flanders has not changed since 2014. Age peaks are seen in the group <1 year, 10-14 years and around the 4th decade of life. The age-related incidence in infants shows only a slight increase over years and remained almost stable since 2013, indicating that the current vaccination policy offers some control in this age group.

Key-words

Pertussis, Flanders, *Bordetella pertussis*, vaccination, whooping cough

Inleiding

Ziekte en verwekker

Kinkhoest, in de volksmond gekend als de “100 dagen hoest”, wordt klassiek beschreven als een trifasische aandoening, die ontstaat na een incubatieperiode van ongeveer 6 tot 20 dagen. De ziekte ontstaat na inhalatie van besmette druppels, die verspreid worden door hoesten en niezen. De mens is de enige gastheer, maar studies hebben aangetoond dat de verwekker van kinkhoest enkele dagen kan overleven op besmette oppervlakten en voorwerpen[1]. De eerste fase (catarrale fase) wordt vaak miskend, omdat deze zich presenteert als een banale verkoudheid met loopneus, milde koorts en beperkte hoest (1-2 weken), om dan over te gaan in een paroxysmale fase met salvo’s van onstopbare hoest, die soms eindigen met een typisch geluid en/of braken (1-10 weken). In de laatste fase (convalescente fase) neemt de intensiteit van de hoestbuien af, maar persisteren ze nog wel gedurende enkele weken. Zuigelingen, en dan voornamelijk diegenen die nog niet volledig gevaccineerd werden, lopen het hoogste risico op complicaties. In deze leeftijdscategorie is apneu (ademhalingstop) vaak het eerste symptoom en kan de hoest ontbreken. Kinkhoest bij kinderen, die reeds in het verleden werden gevaccineerd, presenteert zich meestal met een milder verloop en vooral aanhoudende hoest[2].

In 1900 identificeerden Jules Bordet en Octave Gengou de verwekker van kinkhoest, *Bordetella pertussis (B.pertussis)*. Het betreft een gram negatieve aerobe coccobacil, die moeilijk te isoleren is en waarvoor een speciaal kweekmedium dient gebruikt te worden[3]. Het volledig werkingsmechanisme van de manier waarop *B.pertussis* het respiratoir epitheel aantast, is nog niet helemaal gekend. Bordetella species produceren een aantal virulente factoren waaronder pertussis toxine (PT), filamenteus hemagglutinine (FHA), pertactine (PTN), fimbriae (FIM) type 2 en type 3, adenylaat cyclase (ACT), tracheaal toxine (TCT) en lipo-oligosaccharide (LPS). FHA, PRN en FIM zouden betrokken zijn bij de aanhechting aan het respiratoir epitheel en PT, TCT en ACT zouden verantwoordelijk zijn voor de invasie en destructie van epitheelcellen. Naast *B.pertussis* zorgt *B.parapertussis* eveneens voor een milde vorm van kinkhoest bij de mens[4].

Kinkhoest is een zeer besmettelijke aandoening met een basisreproductiegetal (R_0) van 12-17, dit is het gemiddeld aantal secundaire besmettingen in een bevolking zonder immuniteit en in afwezigheid van profylactische maatregelen. Om uitbraken van deze ziekte te vermijden en groepsimmuniteit te bekomen, wordt gesteld dat 92-94% van de doelpopulatie dient gevaccineerd te zijn[5].

Meldingsplicht

In Vlaanderen behoort kinkhoest tot de meldingsplichtige infectieziekten. Binnen de eerste 24uur na diagnose dient een casus gemeld te worden aan de Vlaamse overheid door de behandelend arts of door het hoofd van het laboratorium. Melden is belangrijk, gezien chemoprofylaxe (Tabel 1) aangewezen is in gezinnen met niet gevaccineerd of onvolledig gevaccineerde kinderen (<1jaar) en/of zwangere vrouwen (>34 weken)[6]. Deze gegevens worden eveneens gebruikt om het voorkomen van kinkhoest op te volgen en zo de richtlijnen voor vaccinatie bij te sturen. De criteria voor diagnose en gevalsdefinitie, die gebruikt worden in Vlaanderen, werden beschreven in de EU Commission Decision van 8 August 2012 en aangevuld met de criteria voor laboratoriumdiagnose (Tabel 2)[7-8].

Tabel 1: Richtlijnen voor chemoprofylaxe in Vlaanderen[6]

Chemoprofylaxe	
Eerste keuze	**Tweede keuze**
• **Azithromycine of neomacrolide:** • Volwassenen: 500 mg per dag gedurende 3 dagen • Kinderen: 10 mg/kg eerste dag, dan 5 mg/kg gedurende 4 dagen • **Clarithromycine:** • Volwassenen: 500 - 1000 mg per dag in 2 giften gedurende 7 dagen • Kinderen: 20 mg/kg in 2 giften gedurende 7 dagen • **Roxithromycine:** • Volwassenen: 300 mg per dag in 2 giften gedurende 7 dagen • **Azithromycine:** • Zwangeren: 500 mg gedurende 3 dagen	• **Co-trimoxazol:** • Volwassenen: 1600/320 mg in 2 giften gedurende 7 dagen • Kinderen: 40/8 mg/kg per dag in 2 giften gedurende 7 dagen

SYNAGIS	Ex-factory price	Co-payment
50 mg (lyo or liquid) vial	476,88€	11,90€ (or 7.90 € for OMNIO)
100 mg (lyo or liquid) vial	791,88€	11,90€ (or 7.90 € for OMNIO)

Synagis® nieuwe vorm kant-en-klaar*

In vergelijking met de gelyofiliseerde vorm, is Synagis oplossing voor injectie **kant-en-klaar** en **valt de reconstitutiestap dus weg**. Het voorbereidingsproces wordt dus **gemakkelijker**:

- **Minder voorbereidingsstappen**
- **Minder wachttijd**

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Synagis 100 mg/ml oplossing voor injectie/ Synagis 50 mg of 100 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** 1 ml Synagis-oplossing bevat 100 mg palivizumab*. Elke 0,5 ml injectieflacon bevat 50 mg palivizumab. Elke 1 ml injectieflacon bevat 100 mg palivizumab/ Elke injectieflacon bevat 50 mg of 100 mg palivizumab*, resulterend in 100 mg/ml palivizumab wanneer opgelost zoals aanbevolen. *Palivizumab is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam geproduceerd door middel van DNA technologie in muis myeloom gastcellen. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **FARMACEUTISCHE VORM:** Oplossing voor injectie. De oplossing is helder of licht opaalachtig/ Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het poeder is een witte tot gebroken witte koek. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** Synagis is bestemd voor de preventie van ernstige lagere luchtwegaandoeningen, waarbij ziekenhuisopname vereist is, veroorzaakt door respiratoir syncytieel virus (RSV) bij kinderen die risico lopen op RSV-ziekte: kinderen die geboren zijn na een zwangerschapsduur van 35 weken of minder en die bij het begin van het RSV-seizoen jonger waren dan 6 maanden; kinderen jonger dan twee jaar die in de voorafgaande 6 maanden een behandeling voor bronchopulmonale dysplasie nodig hadden; kinderen jonger dan 2 jaar die een congenitale hartaandoening hebben die hemodynamisch significant is. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING:** Dosering: De aanbevolen dosis palivizumab is 15 mg/kg lichaamsgewicht, eens per maand toegediend gedurende te verwachte periodes van RSV-risico in de samenleving. Het volume palivizumab (uitgedrukt in ml) dat maandelijks dient te worden toegediend = [patiëntgewicht in kg] vermenigvuldigd met 0,15. Waar mogelijk moet de eerste dosis worden toegediend voor het begin van het RSV-seizoen. Volgende doses dienen maandelijks gedurende het RSV-seizoen te worden toegediend. De werkzaamheid van palivizumab bij doses anders dan 15 mg per kg of doseringen anders dan maandelijks gedurende het RSV-seizoen is niet vastgesteld. Het grootste deel van de kennis, waaronder de cruciale fase III klinische studies met palivizumab, is opgedaan met 5 injecties per seizoen (zie rubriek 5.1). Gelimiteerde data zijn aanwezig over meer dan 5 doses (zie rubrieken 4.8 en 5.1), daarom is het profijt in de term van protectie voor meer dan 5 doses niet vastgesteld. Om het risico van een nieuwe ziekenhuisopname te verminderen, is het aan te bevelen om bij kinderen die behandeld worden met palivizumab en in het ziekenhuis opgenomen worden met RSV de behandeling voort te zetten met maandelijkse doses palivizumab, voor de duur van het RSV-seizoen. Bij kinderen die een cardiale-bypass ondergaan wordt geadviseerd een injectie van 15 mg/kg lichaamsgewicht van palivizumab toe te dienen zodra ze stabiel zijn na de operatie, om adequate serumconcentraties palivizumab te garanderen. Een maandelijkse dosis dient te worden vervolgd voor de rest van het RSV-seizoen voor kinderen die een hoog risico houden op RSV-ziekte (zie rubriek 5.2). Wijze van toediening: Palivizumab wordt intramusculair toegediend, bij voorkeur anterolateraal in de dij. De musculus gluteus dient niet routinematig als injectieplaats gebruikt te worden vanwege het risico op beschadiging van de nervus sciaticus. Bij het geven van de injectie moet een standaard aseptische techniek gebruikt worden. Injectiehoeveelheden groter dan 1 ml dienen in verdeelde doses te worden gegeven. Synagis 100 mg/ml oplossing voor injectie: Synagis-oplossing voor injectie is een gebruiksklaar preparaat. Voor instructies over speciale hanteringseisen, zie rubriek 6.6/ Synagis 50 mg of 100 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: Om er zeker van te zijn dat het correcte volume Synagis is gereconstitueerd, zie rubriek 6.6. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen), of voor andere gehumaniseerde monoklonale antilichamen. **BIJWERKINGEN:** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: De meest ernstige bijwerkingen die optreden bij gebruik van palivizumab zijn anafylaxie en andere acute overgevoeligheidsreacties. Vaak voorkomende bijwerkingen die optreden bij gebruik van palivizumab zijn koorts, uitslag en reactie op de injectieplaats. Getabelleerde lijst van bijwerkingen: Bijwerkingen op zowel klinisch gebied als laboratoriumbevindingen, zijn weergegeven per orgaansysteem en frequentie (zeer vaak ≥ 1/10; vaak ≥ 1/100, < 1/10; soms ≥ 1/1.000, < 1/100; zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000) en zijn afkomstig uit studies uitgevoerd bij premature en pediatrische patiënten met bronchopulmonaire dysplasie en bij pediatrische patiënten met congenitale hartaandoeningen. De bijwerkingen geïdentificeerd via postmarketingsurveillance zijn vrijwillig gemeld uit een populatie van onbekende grootte; het is niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting van hun frequentie te maken of om een causaal verband met palivizumabbloostelling aan te tonen. De frequentie van deze bijwerkingen, zoals weergegeven in de onderstaande tabel, werd geschat met de veiligheidsgegevens uit de twee klinische registratiestudies. De incidenties van deze gebeurtenissen in deze studies toonden geen verschil tussen de palivizumab- en de placebogroepen en de gebeurtenissen waren niet medicatiegerelateerd. **Bijwerkingenuitklinischestudies*enuitpostmarketingsurveillancebijpediatrischepatiënten:** -Bloed-enlymfestelselaandoeningen:soms,trombocytopenie#-Immuunsysteemaandoeningen: niet bekend; anafylaxie, anafylactische shock (in enkele gevallen is een fatale afloop gemeld.)# - Zenuwstelselaandoeningen: soms, convulsies# - Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: vaak, apneu# - Huid- en onderhuidaandoeningen: zeer vaak; uitslag, soms; urticaria# - Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: zeer vaak; koorts, vaak; reactie op de injectieplaats.* Voor een volledige beschrijving van de studie, zie rubriek 5.1 Klinische studies # Bijwerkingen bepaald uit postmarketingsurveillance. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: *Postmarketingervaring:* De postmarketing spontaan gemelde ernstige bijwerkingen van palivizumab behandelingen tussen 1998 en 2002, welke periode 4 RSV-seizoenen beslaat, zijn geëvalueerd. In totaal zijn er 1291 ernstige rapporten ontvangen waarbij palivizumab toegediend was zoals aangegeven en de duur van de therapie binnen één seizoen viel. Het begin van de bijwerkingen vond in slechts 22 van deze rapporten plaats na de zesde of hogere dosis (15 na de zesde dosis, 6 na de zevende dosis en 1 na de achtste dosis). Deze bijwerkingen zijn van aard vergelijkbaar met de bijwerkingen na de eerste 5 doses. Het palivizumab behandelingsschema en de bijwerkingen zijn gemonitord in een groep van bijna 20.000 kinderen die gevolgd zijn door een patiënten compliance register tussen 1998 en 2000. Van deze groep kregen 1250 kinderen 6 injecties, 183 kinderen kregen 7 injecties en 27 kinderen kregen 8 of 9 injecties. Waargenomen bijwerkingen in patiënten na de zesde of hogere dosis waren vergelijkbaar van aard en frequentie met de bijwerkingen na de eerste vijf doses. In een observationele, postmarketing, database-studie werd een kleine toename in de frequentie van astma waargenomen bij premature palivizumab-ontvangers; het causale verband is echter onzeker. Melding van vermoedelijke bijwerkingen: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: **België:** Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/ 40 B-1060 Brussel. Website: www.fagg.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Verenigd Koninkrijk **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/99/117/003 & EU/1/99/117/004; EU/1/99/117/001 & EU/1/99/117/002 **AFLEVERINGSWIJZE:** Op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 08/2017
Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).

AbbVie SA/NV - BESYN170398 – SEP17

* beschikbaar in België vanaf 1 september 2017

SYNAGIS® PALIVIZUMAB

abbvie

Publiekprijs België	86,52€

Bexsero®: het eerste vaccin tegen meningokokken van serogroep B.

Het enige geïndiceerd vanaf 2 maanden.[1,2]

BEXSERO®

Vaccin tegen meningokokken van groep B (rDNA, component, geadsorbeerd)

Gelieve de laatste versie van de Samenvatting van de Productkenmerken te raadplegen voor de meest recente informatie over mogelijke bijwerkingen en voorzorgen bij gebruik.

VERKORTE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN Gelieve de Samenvatting van de Produktkenmerken te raadplegen voor de volledige informatie over het gebruik van dit geneesmiddel. ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek "Bijwerkingen" voor het rapporteren van bijwerkingen. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Bexsero suspensie voor injectie in voorgevulde spuit Meningokokken groep B-vaccin (rDNA, component, geadsorbeerd) EU/1/12/812/001 Farmacotherapeutische categorie: meningokokkenvaccins, ATC-code: J07AH09 **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Een dosis (0,5 ml) bevat: Recombinant Neisseria meningitidis groep B NHBA-fusie-eiwit 1, 2, 3 50 microgram Recombinant Neisseria meningitidis groep B NadA-eiwit 1, 2, 3 50 microgram Recombinant Neisseria meningitidis groep B fHbp-fusie-eiwit 1, 2, 3 50 microgram Buitenmembraanvesikels (BMV) van Neisseria meningitidis groep B-stam NZ98/254, gemeten als hoeveelheid totaal eiwit dat PorA P1.4 bevat 2 25 microgram [1]Geproduceerd in *E. coli*-cellen door recombinant-DNA-technologie [2]Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide (0,5 mg Al^{3+}) [3]NHBA (Neisseria heparine-bindend antigeen), NadA (Neisseria-adhesine A), fHbp (factor H-bindend eiwit) **THERAPEUTISCHE INDICATIES** Bexsero is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van personen van 2 maanden en ouder tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B. Bij het vaccineren moet rekening worden gehouden met het effect van invasieve ziekte bij verschillende leeftijdsgroepen, evenals met de variabiliteit van de epidemiologie van antigenen voor groep B-stammen in verschillende geografische gebieden. Zie rubriek 5.1 van de volledige SPK voor informatie over bescherming tegen specifieke groep B-stammen. Dit vaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met officiële aanbevelingen. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** Dosering

Tabel 1. Samenvatting van de dosering

Leeftijdsgroep	Primaire immunisatie	Intervallen tussen primaire doses	Booster
Zuigelingen van 2 tot en met 5 maanden	Drie doses, elk van 0,5 ml, de eerste dosis toegediend op een leeftijd van 2 maanden [a]	Niet minder dan 1 maand	Ja, één dosis tussen 12 en 15 maanden [b,c]
Niet-gevaccineerde zuigelingen van 6 tot en met 11 maanden	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 2 maanden	Ja, één dosis in het tweede levensjaar met een interval van minimaal 2 maanden tussen de primaire serie en de boosterdosis [c]
Niet-gevaccineerde kinderen van 12 tot en met 23 maanden	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 2 maanden	Ja, één dosis met een interval van 12 tot en met 23 maanden tussen de primaire serie en de boosterdosis [c]
Kinderen van 2 tot en met 10 jaar	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 2 maanden	Noodzaak niet vastgesteld [d]
Adolescenten (11 jaar of ouder) en volwassenen*	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 1 maand	Noodzaak niet vastgesteld [d]

[a] De eerste dosis moet worden gegeven op de leeftijd van 2 maanden. De veiligheid en werkzaamheid van Bexsero bij zuigelingen jonger dan 8 weken zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. [b] In geval van uitstel mag de booster niet later dan 24 maanden worden gegeven. [c] De noodzaak voor een boosterdosis na dit vaccinatieschema is niet vastgesteld [d] Zie rubriek 5.1 van de volledige SPK. * Gegevens over volwassenen ouder dan 50 jaar ontbreken. Wijze van toediening Het vaccin wordt toegediend via een diepe intramusculaire injectie, bij voorkeur in het anterolaterale gedeelte van de dij bij zuigelingen, of in de streek van de deltaspier van de bovenarm bij oudere personen. Als meer dan één vaccin tegelijk wordt toegediend, moeten afzonderlijke injectieplaatsen worden gebruikt. Het vaccin mag niet intraveneus, subcutaan of intradermaal worden toegediend, en mag niet worden gemengd met andere vaccins in dezelfde spuit. Voor instructies over het hanteren van het vaccin voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 van de volledige SPK. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de hulpstof(fen). **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK** Zoals dat voor alle vaccins geldt, dient ook toediening van Bexsero te worden uitgesteld bij personen die lijden aan een acute, ernstige, met koorts gepaard gaande ziekte. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals verkoudheid, mag echter niet leiden tot uitstel van vaccinatie. Niet intravasculair injecteren. Zoals dat voor alle injecteerbare vaccins geldt, dienen passende medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar te zijn voor het geval zich na toediening van het vaccin een anafylactische reactie voordoet. Reacties die verband houden met angst, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen in relatie met vaccinatie voorkomen als psychogene reactie op de naaldinjectie (zie rubriek "Bijwerkingen"). Het is belangrijk dat er passende procedures zijn om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen. Dit vaccin mag niet worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een bloedstollingsstoornis die een contra-indicatie voor intramusculaire injectie vormt, tenzij het mogelijke voordeel duidelijk opweegt tegen het risico van toediening. Zoals dat voor alle vaccins geldt, beschermt vaccinatie met Bexsero mogelijk niet alle gevaccineerden. Bexsero wordt niet geacht bescherming te bieden tegen alle circulerende meningokokken B-stammen. Zoals dat voor veel vaccins geldt, moet het medisch personeel zich ervan bewust zijn dat een temperatuursstijging kan optreden na vaccinatie van zuigelingen en kinderen (jonger dan 2 jaar). Profylactische toediening van antipyretica gelijktijdig met en meteen na vaccinatie kan de incidentie en intensiteit van koortsreacties na vaccinatie verminderen. Antipyretische medicatie dient te worden gestart volgens de lokale richtlijnen bij zuigelingen en kinderen (jonger dan 2 jaar). Individuen met een immunodeficiëntie, door het gebruik van immunosupressieve therapie, een genetische stoornis, of door een andere oorzaak, kunnen een verlaagde antilichaamrespons hebben bij actieve immunisatie. Immunogeniciteitsgegevens zijn beschikbaar van individuen met complement deficiëntie, asplenie of miltdisfuncties. Er zijn geen gegevens over het gebruik van Bexsero bij personen ouder dan 50 jaar en beperkte gegevens bij patiënten met chronische medische aandoeningen. **Wanneer de primaire immunisatieserie aan zeer premature zuigelingen (geboren na ≤ 28 weken zwangerschap) wordt toegediend, moet rekening worden gehouden met een potentieel risico op apneu en de noodzaak van controle van de ademhaling gedurende 48-72 uur, vooral bij zuigelingen met een voorgeschiedenis van onvolgroeide longen. Aangezien het voordeel van vaccinatie groot is bij deze groep zuigelingen, moet vaccinatie niet worden onthouden of uitgesteld.** De dop van de injectiespuit bevat mogelijk natuurlijk rubber (latex). Hoewel het risico op het ontwikkelen van allergische reacties zeer klein is, moet het medisch personeel de voor- en nadelen goed afwegen voordat dit vaccin wordt toegediend aan personen met een bekende voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor latex. Kanamycine wordt aan het begin van het productieproces gebruikt en wordt in latere productiestadia verwijderd. Indien aanwezig, bedraagt het kanamycineniveau in het uiteindelijke vaccin minder dan 0,01 microgram per dosis. Veilig gebruik van Bexsero bij personen die gevoelig zijn voor kanamycine is niet vastgesteld. **BIJWERKINGEN** Overzicht van het veiligheidsprofiel De veiligheid van Bexsero is geëvalueerd in 14 onderzoeken, inclusief 10 gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies met 8.776 proefpersonen (vanaf de leeftijd van 2 maanden) die minimaal één dosis Bexsero toegediend kregen. Van de personen die Bexsero toegediend kregen, waren 5.849 zuigelingen en kinderen (jonger dan 2 jaar), 250 kinderen (van 2 tot 10 jaar) en 2.677 adolescenten en volwassenen. Van de proefpersonen die de primaire immunisatieserie voor zuigelingen van Bexsero toegediend kregen, kregen 3.285 een boosterdosis in het tweede levensjaar. Gegevens van nog eens 207 kinderen die Bexsero toegediend kregen in een later onderzoek, zijn eveneens geëvalueerd. De meest voorkomende lokale en systemische bijwerkingen bij zuigelingen en kinderen (jonger dan 2 jaar) die in klinische studies zijn waargenomen, waren gevoeligheid en erytheem op de injectieplaats, koorts en prikkelbaarheid. In klinische onderzoeken bij zuigelingen gevaccineerd op de leeftijd van 2, 4 en 6 maanden, is bij 69% tot 79% van de proefpersonen melding gemaakt van koorts (≥ 38°C) wanneer Bexsero gelijktijdig werd toegediend met standaardvaccins (die de volgende antigenen bevatten: 7-valent pneumokokkenconjugaat, difterie, tetanus, acellulair pertussis, hepatitis B, geïnactiveerde poliomyelitis en *Haemophilus influenzae* type b) in vergelijking met 44% tot 59% van de proefpersonen die alleen de standaardvaccins kregen toegediend. Bij zuigelingen die Bexsero en standaardvaccins toegediend kregen, is ook vaker melding gemaakt van het gebruik van antipyretica. Wanneer alleen Bexsero werd toegediend, kwam koorts bij zuigelingen even vaak voor als bij standaardzuigelingenvaccins die tijdens klinische studies werden toegediend. Eventuele koorts volgde in het algemeen een voorspelbaar patroon, waarbij de meeste koortsgevallen de dag na de vaccinatie over waren. De meest voorkomende lokale en systemische bijwerkingen waargenomen bij adolescenten en volwassenen waren pijn op de injectieplaats, malaise en hoofdpijn. Er is geen toename waargenomen in de incidentie of ernst van bijwerkingen bij opeenvolgende doses in de vaccinatiereeks. Tabel met bijwerkingen Bijwerkingen (na primaire immunisatie of boosterdosis) die ten minste als mogelijk gerelateerd aan de vaccinatie kunnen worden beschouwd, zijn naar frequentie ingedeeld. De frequentie is als volgt geclassificeerd: Zeer vaak: (≥1/10) Vaak: (≥1/100, <1/10) Soms: (≥1/1.000, <1/100) Zelden: (≥1/10.000, <1/1.000) Zeer zelden: (<1/10.000) Niet bekend: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) De bijwerkingen worden binnen elke frequentiegroep gerangschikt in aflopende volgorde van ernst. Naast de meldingen uit klinische onderzoeken, zijn ook de wereldwijd ontvangen vrijwillige meldingen over bijwerkingen van Bexsero sinds de introductie op de markt in de volgende lijst opgenomen. Aangezien deze bijwerkingen vrijwillig zijn gemeld door een populatie van onbekende omvang, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting van de frequentie te geven en worden ze daarom hier vermeld met de frequentie Niet bekend. **Zuigelingen en kinderen (tot en met 10 jaar)** Immuunsysteemaandoeningen Niet bekend: allergische reacties (waaronder anafylactische reacties) Voedings- en stofwisselingsstoornissen Zeer vaak: eetstoornissen Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak: slaperigheid, ongewoon huilen, hoofdpijn Soms: insulten (inclusief febriele insulten) Niet bekend: hypotoon – hyporesponsieve episode Bloedvataandoeningen Soms: bleekheid (zelden na booster) Zelden: ziekte van Kawasaki Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: diarree, braken (soms na booster) Huid- en onderhuidaandoeningen Zeer vaak: huiduitslag (kinderen van 12 tot en met 23 maanden) (soms na booster) Vaak: huiduitslag (zuigelingen en kinderen van 2 tot en met 10 jaar) Soms: eczeem Zelden: urticaria Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak: artralgie Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: koorts (≥38°C), gevoeligheid op de injectieplaats (inclusief ernstige gevoeligheid op de injectieplaats, gedefinieerd als huilen wanneer geïnjecteerde ledemaat wordt bewogen), erytheem op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, verharding op de injectieplaats, prikkelbaarheid Soms: koorts (≥40°C) Niet bekend: blaren op of rondom de injectieplaats **Adolescenten (van 11 jaar en ouder) en volwassenen** Immuunsysteemaandoeningen Niet bekend: allergische reacties (waaronder anafylactische reacties) Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak: hoofdpijn Niet bekend: syncope of vasovagale reacties op injectie Maagdarmstelselaandoeningen Zeer vaak: misselijkheid Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Zeer vaak: myalgie, artralgie Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Zeer vaak: pijn op de injectieplaats (inclusief ernstige pijn op de injectieplaats, gedefinieerd als niet in staat normale dagelijkse activiteiten uit te voeren), zwelling op de injectieplaats, verharding op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, malaise Niet bekend: koorts, blaren op of rondom de injectieplaats Melding van vermoedelijke bijwerkingen Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: België Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel Website: www.fagg.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxemburg Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** GSK Vaccines S.r.l, Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italië **DATUM VAN DE GOEDKEURING VAN DE TEKST** 02/2017 (v03) **AFLEVERINGSWIJZE** Op medisch voorschrift

De elementen in donkerblauw maken deel uit van een update van de patiëntenbijsluiter met vermelding van mogelijke nevenwerkingen zoals: minder reactief dan gebruikelijk of gebrek aan besef, en bleekheid of blauwachtige huidverkleuring bij jonge kinderen.

1. Bexsero SMPC **2.** Medini D, Stella M, Wassil J, Vaccine 2015; 33; 2629-2636

Februari 2017 - BE/BEX/0011/16

gsk

MEDINFO +32 10 85 52 00 be.medinfo@gsk.com gezondheid.gsk.be

Tabel 2: Criteria voor diagnose en gevalsdefinitie[7-8]

Criteria
Klinische criteria: • aanhoudende hoestbuien > 2 weken EN minstens één van de volgende: • paroxysmale hoest (expiratoire hoeststoten) • piepende inhalatie • braken na hoest OF • apnoe episodes bij kind < 1 jaar
Epidemiologische criteria: • contact met bevestigd geval (binnen de 3 weken)
Laboratoriumcriteria: • Mogelijk labocriterium - éénmalige titer tussen 50-125 IE/ml < 4 weken na begin hoesten bij persoon die niet binnen het jaar gevaccineerd werd • Laboratoriumconfirmatie: - isolatie van *B. pertussis* OF - positieve PCR voor *B. pertussis* OF - éénmalige titer >125 IE/ml bij persoon die niet binnen het jaar gevaccineerd werd tegen kinkhoest OF - titerstijging tot >125 IE/ml bij een tweede bloedname afgenomen minstens 4 weken na het begin van de hoest
Gevalsdefinitie
• **Mogelijk:** patiënt met klinische criteria EN mogelijk labocriterium • **Waarschijnlijk:** patiënt met klinische criteria EN epidemiologische criteria • **Bevestigd:** patiënt met klinische criteria EN laboratoriumconfirmatie

Diagnostiek

Er bestaan drie technieken om kinkhoest te diagnosticeren: 1) kweek van nasofaryngeaal materiaal, 2) polymerase chain reaction (PCR) op een staal uit de nasofarynx en 3) serologie. In de praktijk wordt de kweek weinig toegepast, gezien dit een zeer labiel en moeilijk te kweken micro-organisme betreft, dat een speciale kweekbodem, een aangepast transportmedium en specifiek afnamemateriaal vereist. Desondanks blijft dit een belangrijke techniek in de opvolging van de verschillende circulerende stammen. PCR draagt de voorkeur in de diagnostiek, gezien de hoge sensitiviteit (70-99%), hoge specificiteit (86-100%) en de mogelijkheid tot snelle diagnostiek. De sensitiviteit en specificiteit zijn sterk afhankelijk van het uitvoerend laboratorium en het type van PCR, dat werd toegepast[9-10]. Nasofaryngeaal materiaal kan bekomen worden via een swab of door aspiratie. Verschillende studies hebben het gebruik van de nasofaryngeale swab vergeleken met de techniek en resultaten, die bekomen werden na afname van een nasofaryngeaal aspiraat. Over het algemeen kan gesteld worden dat de twee technieken gelijkwaardig zijn voor detectie van *B. pertussis*, indien de stalen op een correcte manier worden verkregen, namelijk door staalname ter hoogte van de posterieure nasofarynx. Een nasofaryngeale swab wordt vaak iets beter verdragen dan een nasofaryngeaal aspiraat[11]. Het materiaal voor kweek en PCR wordt best in de eerste 3 weken van het ziekteverloop afgenomen, gezien de sensitiviteit van beide testen hierna daalt. Bij kinderen <1 jaar is het steeds zinvol om nasofaryngeaal materiaal af te nemen, gezien zowel de kweek als PCR langer positief kunnen blijven. Vaak wordt niet meteen gedacht aan kinkhoest en houden de klachten reeds langer dan drie weken aan. In dergelijke gevallen kan serologie gebruikt worden voor diagnostiek. Meestal volstaat een éénpuntsserologie, met bepaling van de antistoftiter voor PT. Indien de waarde van het eerste staal onder de grens ligt voor een recente infectie, dan dient enkele weken later een tweede staal te worden bekomen. Vaccinatie binnen het voorafgaande jaar, bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten, gezien dit eveneens een sterke antistofrespons kan induceren, ook hier wordt een tweepuntsserologie aangeraden[7]. In België zijn er twee Nationale Referentie Centra (NRC) voor kinkhoest, namelijk het laboratorium van het Universitair Ziekenhuis Brussel, referentiecentrum voor respiratoire monsters en het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV), referentiecentrum voor serumstalen[12].

Types vaccins

In de preventie van kinkhoest worden twee types vaccins gebruikt: whole-cell vaccins (wP-vaccin) en acellulaire vaccins (aP-vaccin). Whole-cell vaccins worden gemaakt van suspensies van geïnactiveerde *B.pertussis* cellen en bevatten veel antigenen. Dit type van vaccin wordt vaak geassocieerd met verschillende lokale bijwerkingen (roodheid, zwelling, pijn…) en milde systemische effecten (koorts, sufheid…). Meer ernstige bijwerkingen zoals convulsies en episodes van hypotoniciteit/hyporesponsiviteit komen minder frequent voor. Gezien de bezorgdheden omtrent de veiligheid en de bijwerkingen van wP-vaccins, werd gezocht naar een vaccin met minder nevenwerkingen, maar dat wel even efficiënt zou zijn in de preventie van kinkhoest. Acellulaire kinkhoestvaccins bevatten 1-5 gepurificeerde, gedetoxifieerde toxins en/of adhesines en zouden minder neveneffecten uitlokken dan wP-vaccins. Deze toxines en adhesines worden onschadelijk gemaakt door chemische dan wel moleculair genetische technieken. Er bestaan verschillende aP-vaccins van diverse fabrikanten. Ze bevatten verschillende componenten, maar als gemeenschappelijk onderdeel bevatten ze allemaal een gedetoxificeerd pertussis toxine[13-14].

Kinkhoestvaccinatie

In de meeste Europese landen werd in de jaren vijftig een algemene vaccinatie met een wP-vaccin ingevoerd. Kinkhoest maakt deel uit van de originele zes (tuberculose, difterie, tetanus, kinkhoest, poliomyelitis en mazelen), door vaccinatie vermijdbare aandoeningen, van het Expanded Program on Immunization (EPI) van de World Health Organization (WHO). Dit programma werd in mei 1974 geïntroduceerd met als doel om vaccinatie mogelijk te maken voor alle kinderen wereldwijd[15-16]. In 1959 werd in Vlaanderen gestart met vaccinatie tegen kinkhoest gebruikmakende van een wP-vaccin. Sindsdien werd het vaccinatieschema meermaals bijgestuurd, met als belangrijkste wijziging, de invoering van acellulaire kinkhoestvaccins in 1999. Een samenvatting hiervan kan aangetroffen worden in Tabel 3[5,7].

Tabel 3: Vaccinatieaanbevelingen voor kinkhoest in Vlaanderen, chronologisch[5-7]

Jaar	Vaccin	Aanbevolen leeftijd	Gratis?
1959	DTwP	4m+5m+6m; 18-24 maand	Tot 1974 enkel gratis <1 jaar
1964	DTwP	3m+4m+5m; 13-15 maand	Gratis <1 jaar
1999	DTaP	12-15 maand	Gratis in Vlaanderen
2001	IPV-DTaP	2m+3m+4m; 13-18 maand	Gratis
2004	IPV-DTaP-Hib-HBV	2m+3m+4 maand	Gratis
2004	IPV-DTaP	Booster in het 1ste leerjaar	Gratis
2009	dTap	Booster in het 3de jaar secundair onderwijs	Gratis
2009	dTap	1-malige booster voor volwassenen in contact met zuigelingen	Deels terugbetaald (75-85%): ouders van een zuigeling of bij kinderwens
2013	dTap	Booster tijdens elke zwangerschap tussen 24-32 weken	Gratis vanaf 1 juli 2014
2014	dTap	Booster voor alle volwassenen	Gratis vanaf 1 juli 2014

m=maand; wP= whole-cell pertussis; aP= acellulair pertussis; D of d= difterie, T of t= tetanus; IPV= geïnactiveerd poliovirus, Hib= *Haemophilus influenzae type b*; HBV= hepatitis B virus

Vaccinatiegraad in Vlaanderen

Voor de meeste pediatrische vaccins ligt de vaccinatiegraad in Vlaanderen boven de 90%. Informatie hierover wordt bekomen door vaccinatiegraadstudies, die uitgevoerd worden volgens de EPI-methode aanbevolen door de WHO[17]. De meest recente studie werd uitgevoerd in 2016. Vorige metingen dateren van 1999, 2005, 2008 en 2012[18-22] (Tabel 4).

Tabel 4: Overzicht vaccinatiegraad in Vlaanderen bij peuters en adolescenten in 2005, 2008, 2012 en 2016, uitgedrukt in procenten (met 95% betrouwbaarheidsinterval)[18-22]

Vaccin (leeftijdsgroep)	2005	2008	2012	2016
DTaP (4de dosis) (15 maanden)	92.9 (91.6-94.2)	95.2 (93.6-96.4)	93.0 (91.1-94.5)	93.0 (90.5-95.0)
DT(P) (6jaar: 1ste leerjaar lager onderwijs)	-	91.1 (89.6-92.7)	90.8 (89.0-92.5)	92.8 (91.1-94.5)
dTap (14jaar: 3de jaar secundair onderwijs)	-	-	-	87.4 (85.0-89.8)

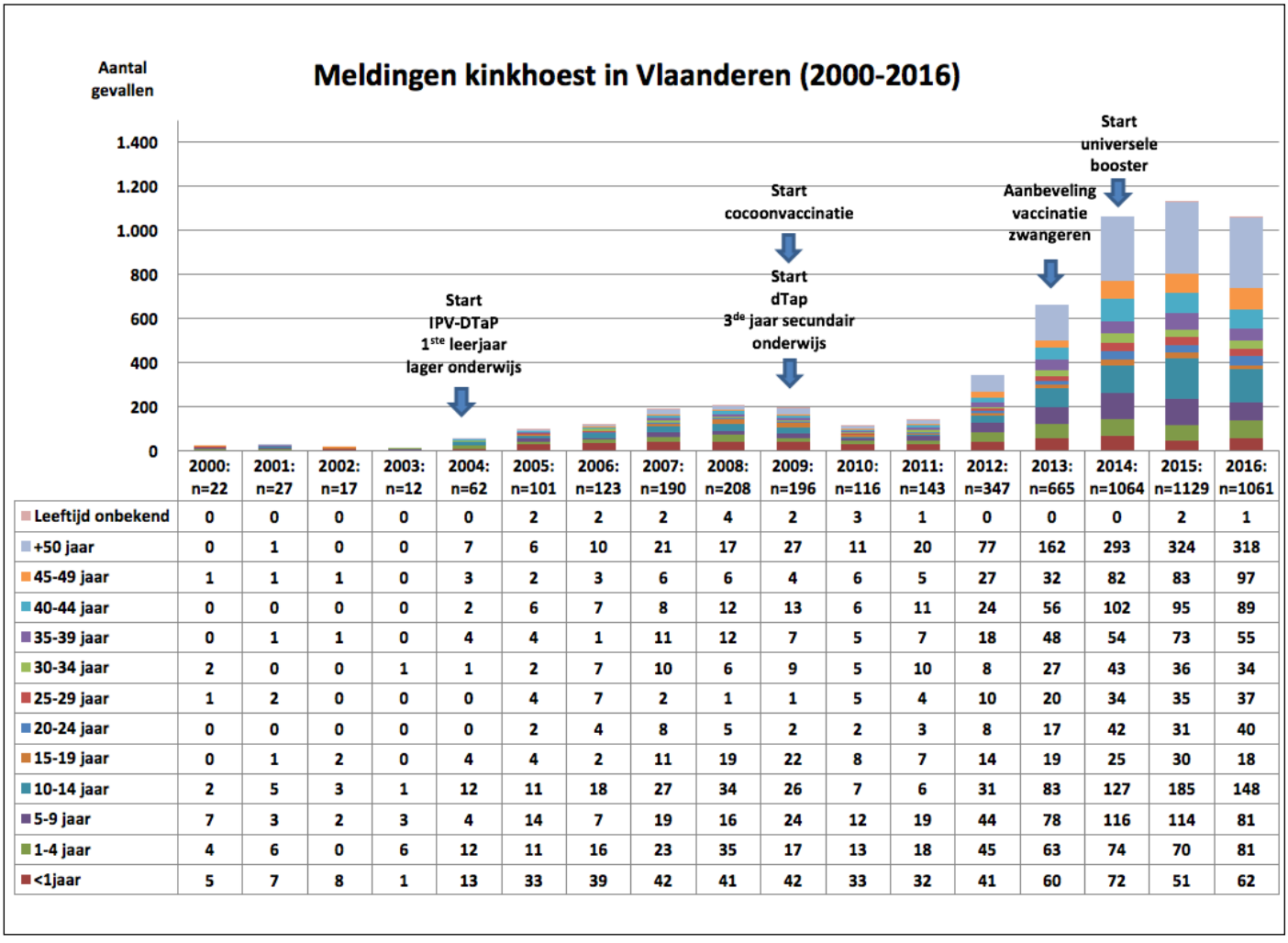
Methode en data

Het doel van dit overzichtsartikel is, om een idee te krijgen van de epidemiologische evolutie van kinkhoest in Vlaanderen, en om de impact van vaccinatie hierop te bekijken. Er werd gebruik gemaakt van alle geconfirmeerde en waarschijnlijke kinkhoestgevallen, zoals gedefinieerd in Tabel 2, van januari 2000 tot en met december 2016, die gemeld werden aan de teams infectieziektebestrijding van Zorg en Gezondheid in Vlaanderen, in het kader van de verplichte melding van infectieziekten[6].

Resultaten en tabellen

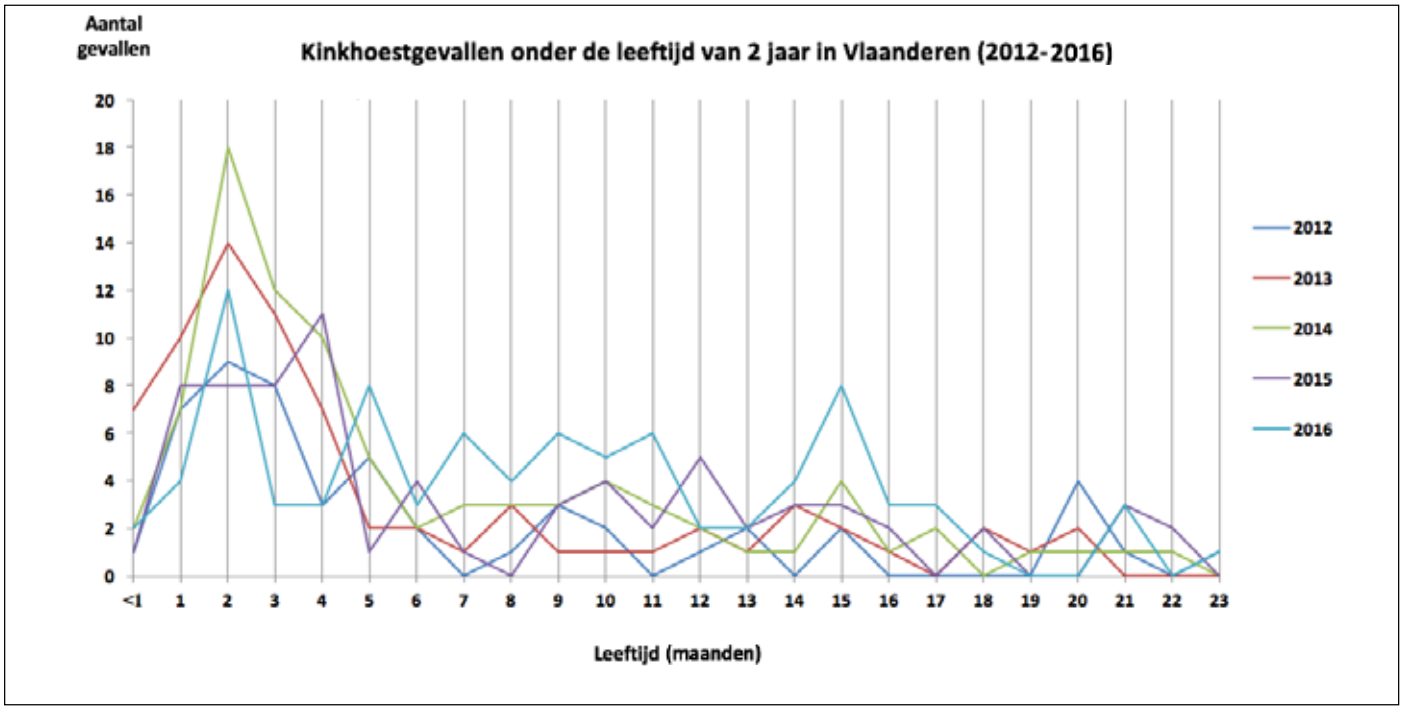
In 2000 werden 22 gevallen van kinkhoest gemeld in Vlaanderen. Over de jaren heen werd er een progressieve toename van dit aantal gezien, met een exponentiële stijging sinds 2012. In deze jaren werden respectievelijk 347 (2012), 665 (2013), 1064 (2014), 1129 (2015) en 1061 (2016) gevallen gemeld (Figuur 1). In de leeftijdscategorie 0-2 jaar blijft de piekleeftijd op 2 maanden over de afgelopen jaren behouden met respectievelijk 9 (2012), 14 (2013), 18 (2014), 8 (2015) en 12 (2016) gevallen. In 2016 wordt een 2de piek waargenomen rond 5 maanden en vervolgens een 3de piek op 15 maanden (Figuur 2). Bij de beschrijving van de gegevens voor kinderen en jong volwassenen van 0 jaar tot 25 jaar wordt vastgesteld dat in 2016 de piek op 5 jaar verplaatst wordt naar 4 jaar. Sinds 2013 wordt er eveneens een leeftijdspiek gezien in de groep 8-14 jaar (Figuur 3). Wanneer de meldingsgegevens van alle leeftijdsgroepen in 2012 met de gegevens van 2016 worden vergeleken, laat dit twee opvallende pieken zien, namelijk deze tussen 10-14 jaar en vervolgens bij volwassenen rond de 4de levensdecade (Figuur 4). Het aantal kinkhoestgevallen onder de leeftijd van 6 maanden nam toe tot 2014 en daalde vervolgens naar 37 gevallen in 2015 en 32 gevallen in 2016 (Figuur 5). Wanneer het totaal aantal kinkhoestgevallen wordt bekeken van 2000 tot 2016 en hetzelfde wordt gedaan voor kinderen onder de leeftijd van 1 jaar, kan geconcludeerd worden dat het totaal aantal kinkhoestgevallen exponentieel toeneemt, maar dat opvallend genoeg het aantal gevallen onder de leeftijd van 1 jaar slechts gestaag toeneemt en zelfs quasi ongewijzigd blijft sinds 2013 (Figuur 6).

Figuur 1. Meldingen kinkhoest in Vlaanderen: 2000-2016

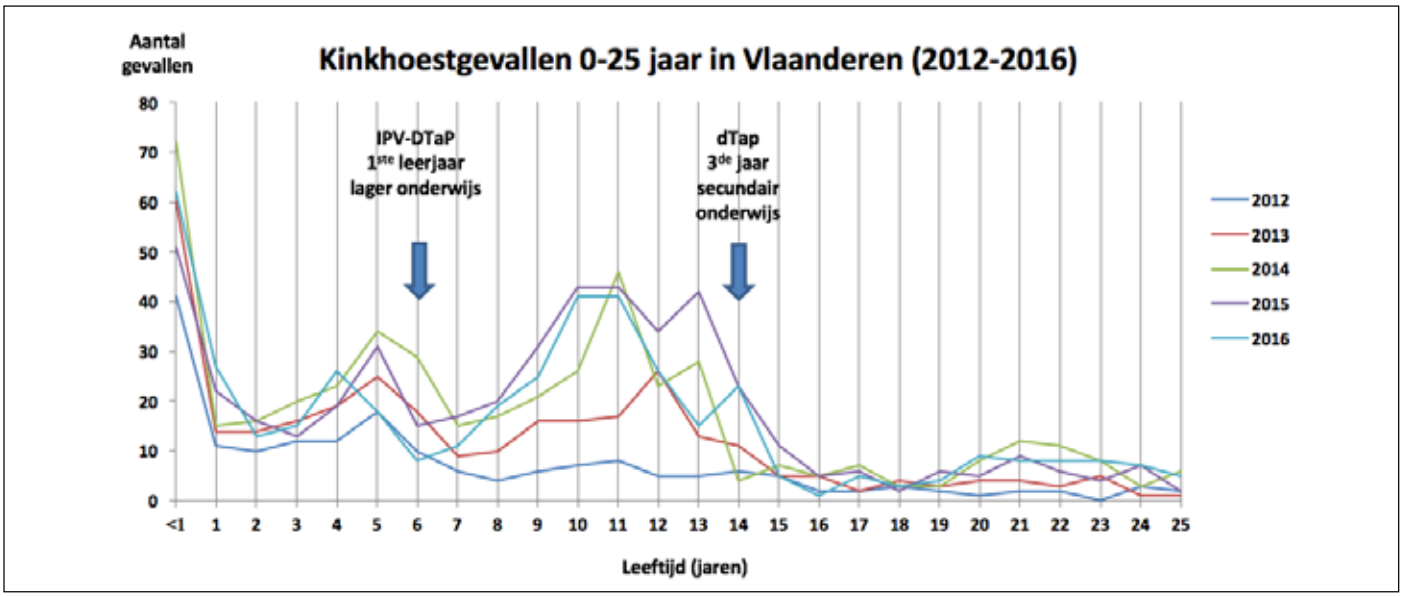


	2000: n=22	2001: n=27	2002: n=17	2003: n=12	2004: n=62	2005: n=101	2006: n=123	2007: n=190	2008: n=208	2009: n=196	2010: n=116	2011: n=143	2012: n=347	2013: n=665	2014: n=1064	2015: n=1129	2016: n=1061
Leeftijd onbekend	0	0	0	0	0	2	2	2	4	2	3	1	0	0	0	2	1
+50 jaar	0	1	0	0	7	6	10	21	17	27	11	20	77	162	293	324	318
45-49 jaar	1	1	1	0	3	2	3	6	6	4	6	5	27	32	82	83	97
40-44 jaar	0	0	0	0	2	6	7	8	12	13	6	11	24	56	102	95	89
35-39 jaar	0	1	1	0	4	4	1	11	12	7	5	7	18	48	54	73	55
30-34 jaar	2	0	0	1	1	2	7	10	6	9	5	10	8	27	43	36	34
25-29 jaar	1	2	0	0	0	4	7	2	1	1	5	4	10	20	34	35	37
20-24 jaar	0	0	0	0	0	2	4	8	5	2	2	3	8	17	42	31	40
15-19 jaar	0	1	2	0	4	4	2	11	19	22	8	7	14	19	25	30	18
10-14 jaar	2	5	3	1	12	11	18	27	34	26	7	6	31	83	127	185	148
5-9 jaar	7	3	2	3	4	14	7	19	16	24	12	19	44	78	116	114	81
1-4 jaar	4	6	0	6	12	11	16	23	35	17	13	18	45	63	74	70	81
<1jaar	5	7	8	1	13	33	39	42	41	42	33	32	41	60	72	51	62

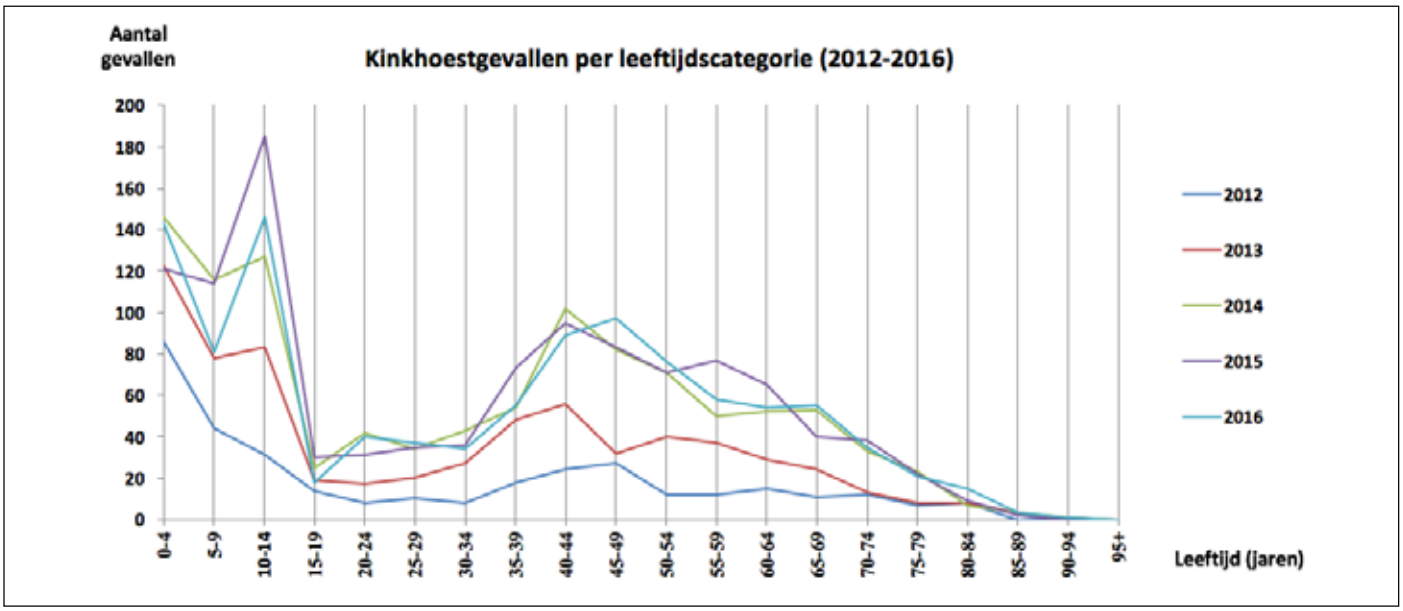
Figuur 2. Kinkhoestgevallen onder de leeftijd van 2 jaar in Vlaanderen: 2012-2016



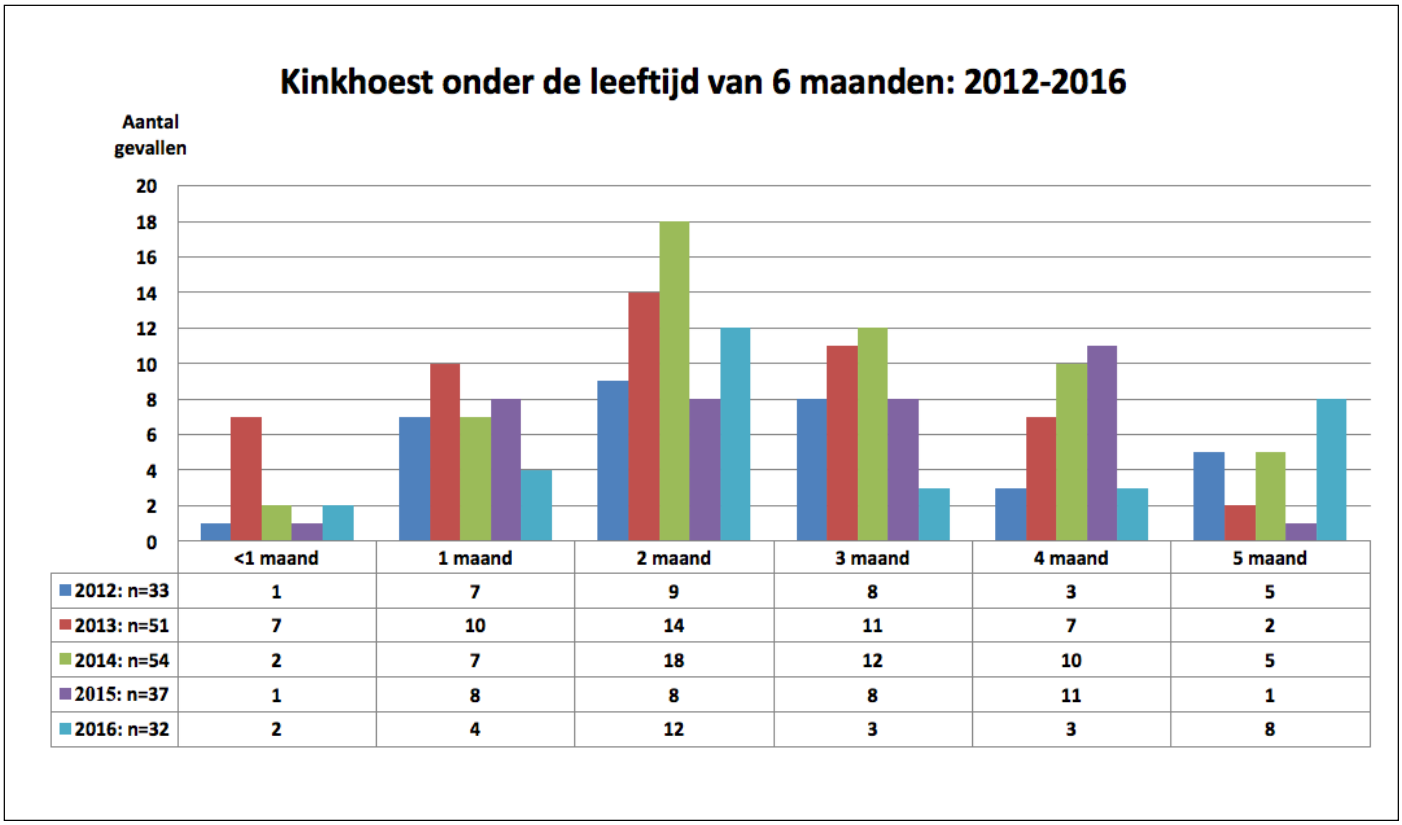
Figuur 3. Kinkhoestgevallen in de leeftijdsgroep 0-25 jaar in Vlaanderen: 2012-2016



Figuur 4. Kinkhoestgevallen per leeftijdscategorie: 2012-2016

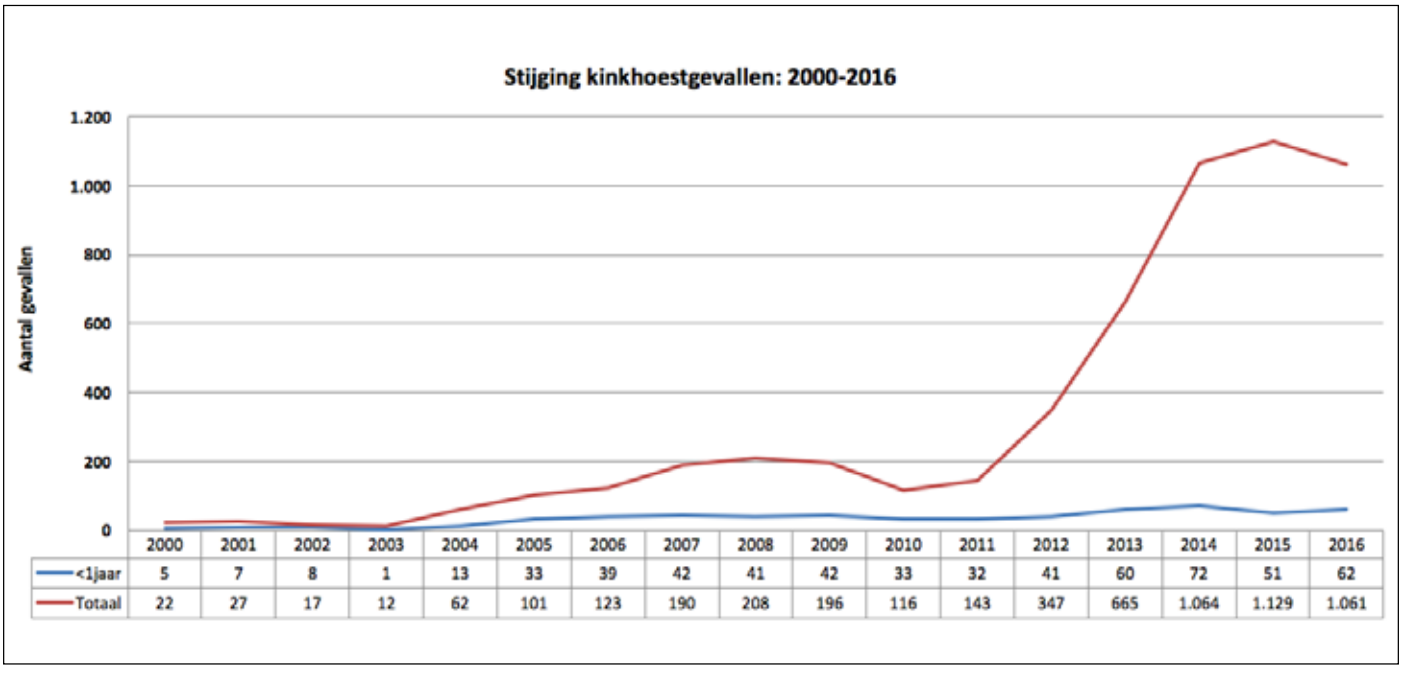


Figuur 5. Kinkhoest onder de leeftijd van 6 maanden: 2012-2016



	<1 maand	1 maand	2 maand	3 maand	4 maand	5 maand
2012: n=33	1	7	9	8	3	5
2013: n=51	7	10	14	11	7	2
2014: n=54	2	7	18	12	10	5
2015: n=37	1	8	8	8	11	1
2016: n=32	2	4	12	3	3	8

Figuur 6. Stijging kinkhoestgevallen in Vlaanderen: 2000-2016



	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<1jaar	5	7	8	1	13	33	39	42	41	42	33	32	41	60	72	51	62
Totaal	22	27	17	12	62	101	123	190	208	196	116	143	347	665	1.064	1.129	1.061

Discussie

De start van vaccinatieprogramma's heeft een enorme impact gehad op het publieke welzijn en heeft gezorgd voor de eliminatie of tenminste een controle van een aantal door vaccinatie vermijdbare aandoeningen. Sommige infectieziekten blijven echter nog steeds moeilijk te controleren, waaronder kinkhoest. Voor 1950 was dit een veel voorkomende kinderziekte met een cyclisch voorkomen om de 2-5 jaar. Predictiemodellen van de WHO voorspelden wereldwijd meer dan 1,3 miljoen pertussis gerelateerde sterfte in 2001, indien er nooit was gestart met vaccinatie[15-16]. Het aantal gevallen in Vlaanderen daalde eveneens drastisch met slechts 12 meldingen van kinkhoest in 2003 (Figuur 1). In 1999 werd het wP-vaccin vervangen door een aP-vaccin voor de 4de herhalingsdosis op de leeftijd van 12-15 maanden. De laatste cohorte, die werd gevaccineerd met het wP-vaccin werd geboren in 2000. Deze kinderen zijn momenteel adolescenten en behoren tot de groep die een booster hebben ontvangen op de leeftijd van 14-16 jaar. Tegen 2001 werden alle wP-vaccins, die deel uitmaken van het basisvaccinatieschema, vervangen door aP-vaccins[7].

Sinds de introductie van dit aP-vaccin wordt een gestage toename gezien van het totaal aantal kinkhoestgevallen in Vlaanderen, met een sterke toename sinds

Les bons choix
commencent tôt

Faire de l'eau la première des boissons,
c'est déjà bien.

Boire Spa Reine, c'est opter
pour la pureté d'une eau unique,
idéale dès le plus jeune âge,
et même avant...

SPA® A la vie

2003. Het aantal gevallen bedroeg op dat moment slechts 12 meldingen, maar in 2004 vervijfvoudigde dit aantal tot een totaal van 62 meldingen. Ondanks introductie van een boosterdosis IPV-DTaP in het 1ste leerjaar in 2004, werd in de jaren volgend op deze aanpassing van het vaccinatiebeleid geen daling gezien in het totaal aantal gemelde gevallen. In 2009 werd vervolgens gestart met boostervaccinatie van adolescenten in het 3de jaar secundair onderwijs met dTap. In het jaar hierop volgend zag men wel een daling van het totaal aantal kinkhoestgevallen, met 196 meldingen in 2009 en 116 gevallen in 2010. Bij het uitzetten van het aantal kinkhoestmeldingen in functie van de leeftijd wordt na boostervaccinatie in het 1ste leerjaar lager onderwijs en 3de jaar secundair onderwijs wel telkens een daling gezien van het aantal kinkhoestgevallen in de leeftijdscategorie die daarop volgt. Dit bevestigt de werking van aP-vaccins, maar blijkbaar is deze bescherming van relatief korte duur en neemt het aantal kinkhoestgevallen na enkele jaren terug toe (Figuur 3).

Gezien vooral zuigelingen het meeste risico lopen op een ernstig verloop, werd in 2009 de aanbeveling door de Hoge Gezondheidsraad (HGR) uitgeschreven om volwassenen in nauw contact met jonge kinderen te vaccineren (cocoonvaccinatie). Ondanks al deze voorgaande inspanningen steeg het totaal aantal kinkhoestgevallen opnieuw in 2011. Een gedeelte hiervan zou kunnen kaderen in het cyclisch voorkomen van deze aandoening, maar dit verklaart niet de exponentiële stijging, die sinds 2012 wordt waargenomen. Als verklaring hiervoor worden verschillende oorzaken naar voren geschoven, waaronder verbetering van de diagnostische mogelijkheden met introductie van PCR, verbeterde alertheid voor de diagnose, vervagen van immuniteit zowel na natuurlijk doorgemaakte infectie als na vaccinatie, introductie van aP-vaccins (primair vaccinfalen of niet in staat zijn om transmissie van infectie te blokkeren…), vaccinatie gedreven evolutie van de bacterie, terughoudendheid van de populatie ten opzichte van vaccins en geleidelijke accumulatie van vatbare individuen door incomplete vaccinatie in het verleden[14,16,23,24].

Jonge kinderen beschikken over een immatuur immuunsysteem. Onder de leeftijd van 6 weken slagen zij er vaak niet in om een adequate antistofrespons na vaccinatie te induceren[14,23]. Hierdoor ontstond het idee om deze zuigelingen te beschermen via passieve immunisatie, door middel van antilichamen die transplacentair van de moeder naar het nog ongeboren kind worden doorgegeven. Op deze manier hoopt men de kritieke periode te overbruggen tussen de geboorte en het moment waarop deze zuigelingen gevaccineerd kunnen worden. Sinds augustus 2013 wordt, overeenkomstig het advies van de HGR, kinkhoestvaccinatie aangeraden bij elke zwangerschap tussen 24-32 weken[7,25]. In Vlaanderen werd beslist dit op te nemen in het vaccinatieprogramma voor zwangeren. Sedert 1 juli 2014 worden combinatievaccins tegen tetanus, difterie en kinkhoest gratis ter beschikking gesteld voor alle volwassenen als deel van een universele boosterstrategie[7]. Boostervaccinatie blijft noodzakelijk gezien zowel na natuurlijke infectie als na vaccinatie geen levenslange bescherming ontstaat. Gemiddeld biedt de antistofrespons een bescherming gedurende 4-10 jaar. Verminderde natuurlijke boosting door een gedaalde circulatie van het pathogeen maakt boostervaccinatie eveneens noodzakelijk[26-27].

De jaarlijkse incidentie van kinkhoest blijft, ondanks alle getroffen maatregelen, sinds 2014 quasi ongewijzigd. Bij analyse van het aantal kinkhoestgevallen op zuigelingenleeftijd blijkt echter dat het aantal gevallen in deze leeftijdscohorte vrij stabiel blijft. Het totaal aantal gevallen onder de leeftijd van 6 maand neemt sinds 2014 zelfs af, wat aangeeft dat de geïmplementeerde vaccinatiemaatregelen toch enigszins een controle bieden in deze groep (Figuur 5 en 6). In 2016 worden leeftijdspieken voor kinkhoest gezien <1 jaar, op 10-14 jaar en rond de 4de leeftijdsdecade. De piek tussen 10-14 jaar sinds 2012 wordt mogelijk verklaard door een relatief kortdurende bescherming door de aP-vaccins en doordat deze groep van kinderen niet meer geprimed werd met wP-vaccin. Om deze hypothese verder te bevestigen of te ontkrachten is verder sero-epidemiologisch onderzoek noodzakelijk. Voor de piek rond de 4de decade geldt vermoedelijk een samenspel van factoren waaronder verhoogde alertheid in deze deelgroep door de verschillende vaccinatiecampagnes, onvolledige vaccinatie in het verleden en vervagen van immuniteit na vaccinatie of natuurlijk doorgemaakte infectie[16,27]. Bijzonder is de afwezigheid van een duidelijke piek bij jonge ouders en grootouders. Enerzijds is dit mogelijk te wijten aan een goede implementatie van het huidige vaccinatiebeleid, die net deze specifieke leeftijdsgroepen als doelpopulatie stelt. Anderzijds is dit misschien deels te verklaren door uitstel van de kinderwens bij een deel van de ouders. Uitstel kan ontstaan door een hogere opleiding of carrière van variabele duur. Als er een groep blijft bestaan, die kinderen krijgt op jonge leeftijd, en daarnaast een populatie ontstaat die de kinderwens eerder uitstelt, dan ontstaat er mogelijks een spreiding over de verschillende leeftijdsgroepen. Om hier een duidelijker antwoord op te bieden, is er nood aan verder epidemiologisch onderzoek, met in het bijzonder het vergaren meer concrete informatie over ondermeer de primaire bron van besmetting, wat in de huidige meldingsgegevens vaak ontbreekt.

De WHO adviseert om een vaccinatiegraad van >90% te beogen. In Vlaanderen wordt dit streefdoel bereikt voor de 4de dosis van het DTaP-vaccin, maar voor de booster op 14-16 jaar wordt deze grens net niet behaald (Tabel 3). In de meest recente vaccinatiegraadstudie werd eveneens gekeken naar de vaccinatie van moeders tijdens de zwangerschap. Bij zwangeren wordt een vaccinatiegraad van 69,3% (63,9-74,3) bereikt. Voor partners van deze kersverse moeders worden cijfers genoteerd van 48,1% (42,8-53,4), voor vaccinatie < 1 jaar geleden en 61,7% (55,5-67,7), voor vaccinatie in de afgelopen 10 jaar[22]. Vaccinatiegraadstudies uitgevoerd volgens de EPI-methode bij andere bevolkingsgroepen (grootouders, personeel van de kinderopvang, zorgvertrekkers…) ontbreken momenteel in Vlaanderen. Een mogelijk alternatief voor dit type van studies is een betrouwbare registratie van alle vaccinatiegegevens in een centrale databank, en dit voor zowel kinderen als volwassenen. In Vlaanderen bestaat er reeds een dergelijke databank onder de naam Vaccinnet. Momenteel zijn nog niet alle zorgverstrekkers vertrouwd met deze vorm van databeheer en worden vooral gegevens van kinderen geregistreerd. Hierdoor zijn de cijfers nog niet volledig, maar dit zou zeker mogelijk moeten zijn in de toekomst[29].

Sinds de stijging van het aantal kinkhoestgevallen wereldwijd, werden er in verscheidene landen onderzoeksgroepen samengesteld om hiervoor een verklaring te zoeken. Gezien de toename zich voordeed na de introductie van aP-vaccins werd logischerwijs gesteld dat deze mogelijks hiervoor verantwoordelijk zouden zijn. Hierover bestaat echter nog te weinig concrete informatie en is verder onderzoek noodzakelijk. Gezien de onzekerheid hieromtrent, luidt het advies om in landen waar het wP-vaccin nog deel uitmaakt van het basisvaccinatieschema, om niet over te schakelen naar het aP-vaccin voor alle vaccins. In landen waar reeds aP-vaccins worden gebruikt, wordt aangeraden om een hoge vaccinatiegraad na te streven en voorlopig nog niet terug te keren naar wP-vaccins. Een mogelijk alternatief voor de toekomst is de ontwikkeling van een volledig nieuw type vaccin. Priming met wP-vaccin, om dan vervolgens te boosteren met een aP-vaccin, zou eveneens een optie kunnen zijn[16,30].

Conclusie

Wereldwijd wordt een toename van het totaal aantal kinkhoestgevallen vastgesteld, wat toegeschreven wordt aan verschillende factoren[13,16,24]. Analyse van de data in Vlaanderen laat eveneens een gelijkaardige evolutie zien. Er bestaat momenteel nog te weinig evidentie om te besluiten dat aP-vaccins hiervoor verantwoordelijk zijn, waardoor aangeraden wordt om voorlopig niet terug te keren naar het gebruik van het whole-cell vaccin[16,30]. Tijdens de analyse van de beschikbare data werd opgemerkt dat er weinig concrete informatie beschikbaar is over de primaire bron van besmetting, de ziekte-evolutie en mogelijke sterftegevallen na een besmetting met kinkhoest. Deze informatie kan belangrijk zijn om de cohorte van kinderen te bestuderen, die na maternele immunisatie toch kinkhoest doormaken. Als aandachtspunt wordt gesteld om blijvend alert te zijn voor kinkhoest in alle leeftijdscategorieën en dit niet te beschouwen als een ziekte uit het verleden. Een goede surveillance start bij deze alertheid, in combinatie met een goede registratie van de gevallen en een uitgebreide opvolging. Meer concrete informatie, samen met een consequente implementatie van het vaccinatie- en preventiebeleid. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen welke aanpassingen in de toekomst noodzakelijk zullen zijn, zowel qua aanpak als qua type vaccin, dat best gebruikt wordt voor priming en als booster.

REFERENCES:

1. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis. 2006;130:1-8.
2. Einat Y, Yafe-Zimerman Y, Schwartz SB, Slater PE, Shvartzman P, Andoren N, et al. Clinical Manifestations of Bordetella pertussis Infection in Immunized Children and Young Adults. Chest. 1999;115:1254-8.
3. Bordet J, Gengou O. Le microbe de la coqueluche. Annales de l'Institut Pasteur. 1906;20:731-41.
4. Baron S. Medical microbiology. 4th ed. Texas: The University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
5. Theeten H (University of Antwerp, Center for Evaluation of Vaccination, Antwerp, BE). Assessment of immunization programs throughout serological surveys and immunization coverage studies. Implications for vaccination policy in Flanders, Belgium. Antwerp (BE); 2011 May.
6. Agentschap Zorg en Gezondheid Vlaanderen [Internet]. Meldingsplichtige infectieziekten: richtlijnen voor de praktijk [geraadpleegd 2017 Jan 1]. Beschikbaar op: https://www.zorg-en-gezondheid.be.
7. Agentschap Zorg en Gezondheid Vlaanderen [Internet]. Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen Pertussis: kinkhoest [geraadpleegd 2017 Jan 6]. Beschikbaar op: https://www.zorg-en-gezondheid.be.
8. European Commission. Commission implementing decision of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council. Official Journal of The European Union. 2012;262:1-57.
9. WHO. Laboratory Manual for the diagnosis of Whooping Cough caused by Bordetella pertussis/Bordetella parapertussis. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland; 2014.
10. Wendelboe AM, Van Rie A. Diagnosis of pertussis: a historical review and recent developments. Expert Rev Mol Diagn. 2006;6(6):857-64.
11. Nunes MC, Soofie N, Downs S, Tebeila N, Mudau A, de Gouveia L et al. Comparing the Yield of Nasopharyngeal Swabs, and Induced Sputum for Detection of Bordetella pertussis in Hospitalized Infants. Clin Infec Dis. 2016;63:181-6.
12. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid-Institut Scientific de Santé Publique [Internet]. Bordetella pertussis [geraadpleegd 2017 Mei 15]. Beschikbaar op: https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labo /bordetella_pertussis/default.aspx.
13. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Scientific panel on childhood immunisation schedule: Diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination [cited 2017 Feb 18] Available from: http://ecdc.europa.eu/ en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Child hood.
14. Guiso N. Bordetella pertussis and Pertussis Vaccines. Clin Infect Dis. 2009;49(10):1565-9.
15. Cherry JD. The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of Bordetella pertussis infection. Pediatrics. 2005;115(5):1422–7.
16. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2015;35(90):433-60.
17. WHO. The EPI coverage survey, training for mid level managers. Geneva: World Health Organization Press; 2008. 90p.
18. Vellinga A, Depoorter AM, Van Damme P. Vaccination coverage estimates by EPI cluster sampling survey of children (18-24months) in Flanders, Belgium. Acta Pediatr. 2002;91(5):599-603.
19. Theeten H, Hens N, Vandermeulen C, Depoorter AM, Roelants M, Aerts M, et al. Infant vaccination coverage in 2005 and predictive factors for complete or valid vaccination in Flanders, Belgium: an EPI-survey. Vaccine. 2007;25(26):4940-8.
20. Vandermeulen C, Roelants M, Theeten H, Depoorter AM, Van Damme P, Hoppenbrouwers K. Vaccination coverage in 14-year-old adolescents documentation, timeliness and sociodemagraphic determinants. Pediatrics. 2008;121(3):428-34.
21. Agentschap Zorg en Gezondheid Vlaanderen [Internet]. Studie van de vaccinatiegraad in Vlaanderen 2012 [geraadpleegd 2017 Jan 6]. Beschikbaar op: https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default /files/atoms/files/Vaccinatiegraadstudie%202012.pdf.
22. Agentschap Zorg en Gezondheid Vlaanderen [Internet]. Studie van de vaccinatiegraad in Vlaanderen 2016 [geraadpleegd 2017 Jan 6]. Beschikbaar op: https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default /files/ atoms/files/Vaccinatiegraadstudie%202016.pdf.
23. Heininger U. Pertussis: What the Pediatric Infectious Disease Specialist Should Know. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(1):78-9.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert consultation on pertussis – Barcelona, 20 November 2012. Stockholm: ECDC; 2014.
25. Martens K, Vermeiren S, Top G, Van Damme P, Leuridan E. Kinkhoestvaccinatie tijdens de zwangerschap: rationale voor de huidige aanbevelingen in België. Tijdschr. voor Geneeskunde. 2015;71(8):497-505.
26. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, Bernatowska E, Guiso N, Roord J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. Lancet Infect Dis. 2011;11(7):557-70.
27. Wendelboe AM, Van RA, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(5):58–61.
28. Kimman TG, Boot HJ, Berbers GA, Vermeer-de Bondt PE, Ardine de Wit G, de Melker HE. Developing a vaccination evaluation model to support evidence-based decision making on national immunization programs. Vaccine. 2006;24(22):4769-78.
29. Braeckman T, Lernout T, Top G, Paeps A, Roelants M, Hoppenbrouwers K et al. Assessing vaccination coverage in infants, survey studies versus the Flemish immunization register: Achieving the best of both worlds. Vaccine. 2014;32:345-9.
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Shortage of acellular pertussis-containing vaccines and impact on immunisation programmes in the EU/EEA – 2 February 2016. Stockholm: ECDC; 2016.

The evolution of Escherichia coli resistance to commonly used antibiotics in Belgian febrile children with urinary tract infection.

Hong Phuoc DUONG[1]; Elise HENNAUT[1]; Benedetta CHIODINI[1]; Brigitte ADAMS[1]; Ksenija LOLIN[1]; Georges MASCART[2]; Philippe LEPAGE[3]; Karl Martin WISSING[4]; Khalid ISMAILI[1].

[1] Department of Pediatric Nephrology, Hôpital Universitaire des Enfants – Reine Fabiola. Université Libre de Bruxelles (ULB).
[2] Department of Microbiology, Hôpital Universitaire Brugmann. Université Libre de Bruxelles (ULB).
[3] Department of Infectious Diseases, Hôpital Universitaire des Enfants – Reine Fabiola. Université Libre de Bruxelles (ULB).
[4] Department of Nephrology, UZ Brussel-VUB. Vrije Universiteit Brussel (VUB).
Brussels, Belgium.

khalid.ismaili@huderf.be

Abstract

Introduction: Antibiotic resistance of Gram-negative bacteria causing UTI has increased dramatically in recent years. The aim of this study was to examine the changing pattern of causative organisms involved in febrile UTI within a Belgian pediatric population and to evaluate the changing resistance patterns of commonly used antibiotics, in particular for Escherichia coli (E. coli).

Methods: We prospectively collected data on 394 children treated for UTI during two periods in a pediatric hospital in Brussels. (Period 1: 2006-2008; 198 children) and (period 2: 2013-2015; 196 children). Antibiotic resistance was analyzed within the positive urine isolates.

Results: E. coli caused 86% and 88% of the infections in the first and second period, respectively. The resistance rates of E. coli to ampicillin and co-trimoxazole were high in both periods, but did not increase over time: 63% versus 59% and 40% versus 33%, respectively. The resistance rates of E. coli to amikacin, temocillin and cephalosporins of second and third generation remained low and stable (0%, 0% and 3% for period 1, versus 0%, 2% and 4% for period 2). No major change was observed in the resistance rates to ciprofloxacin and amoxi-clavulanate (4% and 7% for period 1, versus 3% and 11%, for period 2).

Conclusions: Over a 10-year period, the susceptibility of E. coli responsible for febrile UTI in Belgian children has remained stable.

Key-words

Urinary tract infection; children; uropathogens; *Escherichia coli*; antibiotic resistance; urine culture

Introduction

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common infections diagnosed in outpatients as well as in hospitalized pediatric patients [1]. Early treatment with appropriate antibiotics is important to reduce the potential risk of renal scarring which may be associated with long term complications [2]. Epidemiological and resistance patterns of bacterial pathogens in UTIs show large inter-regional variability, and rates of bacterial resistance are continuously changing due to different local antibiotic treatment regimens [3,4]. Empirical antimicrobial treatment is usually initiated before the laboratory results of urine culture are available, potentially increasing the risk of resistance related to inappropriate antibiotic choice [5]. In order to reduce the number of treatment failures and the emergence of bacterial resistant strains, empirical UTI treatment should be tailored according to the surveillance data on frequency and resistance patterns of common uropathogens.

In a previous study, we reported high resistance rates of *Enterobacteriaceae* to ampicillin and trimethoprim/sulfamethoxazole in children with febrile UTI in Belgium between 2006 and 2008 [6]. However, there is a lack of information about the current situation, as more recent data on the resistance rates of uropathogens are not available yet.

The aim of this study was to examine the changing pattern of causative organisms involved in febrile UTI within a Belgian pediatric population. Moreover, we have evaluated the changing resistance patterns of commonly used antibiotics, in particular for *Escherichia coli (E. coli)*. Two periods have been compared: 2006-2008 and 2013-2015.

Methods

We prospectively collected data on children diagnosed with a clinically proven UTI at the emergency department of our hospital during two periods (Period 1: from July 2006 to July 2008 and period 2: from October 2013 to October 2015). The epidemiological and clinical data of these two cohorts of patients were analyzed and compared.

During those periods, urine samples were collected from all febrile children admitted to the emergency department with suspicion of UTI.

UTI was suspected in the presence of fever (≥ 38°C) and at least a combination of 2 of the following criteria: leukocytosis ≥ 15,000/mm³; CRP ≥ 40 mg/L; known uropathy; signs of systemic infection with deteriorated general condition; vomiting and poor feeding in infants; and back pain and chills in older children.

For every child screened for UTI, a fresh urine sample was sent to the local laboratory for a dipstick and automated flow cytometer analyses as well as quantitative urine culture. The laboratory staff was blinded to clinical information. For children younger than 24 months, urine samples were obtained by supra-pubic aspiration or bladder catheterization. For older children, samples were obtained by clean catch or bladder catheterization.

UTI was confirmed in the presence of ≥ 50,000 colony-forming units/ml of a single pathogen. In urine samples obtained by supra-pubic aspiration, any growth of enteric Gram-negative pathogens was considered as significant [7]. Characterization of the pathogens and antibiotic susceptibility testing were performed according to standardized procedures in the laboratory of the Department of Microbiology of our institution.

All febrile patients with UTI were treated according to a predefined local antibiotic protocol [6]. Treatment was thereafter adapted to results of antibiotic sensitivity testing. The total duration of treatment was 14 days.

The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of our institution. The study was designed as a monitoring of local antibiotic resistance used in routine laboratory practice in all urine samples analyzed in our institution with a suspicion of UTI. Written informed consent was therefore not required from the parents of children included in the present study. To guarantee data confidentiality, data were anonymized, birthdates deleted after the age had been calculated and the data file conserved on a password protected laptop computer.

Categorical data are shown as proportions and expressed as percentage. Continuous data are shown as medians with interquartiles (IQ). For categorical data, comparisons were made using the Fisher's exact test or Pearson's chi-square test, as appropriate. Mann-Whitney U test was used for continuous variables without normal distribution.

Results

Demographic data

During both prospective two-year inclusion periods, 394 consecutive febrile children (429 episodes) were treated for proven UTI at our hospital in Brussels. Of them, 198 children (221 episodes) were diagnosed in period 1 and 196 children (208 episodes) in period 2.

Age and sex distributions are shown in Table 1. Among all children with febrile UTI, 270 (69%) were girls and 124 (31%) were boys. There was no significant difference in median age and gender between the two studied periods.

Tabel 1: Demographics and clinical data of febrile UTI during the two periods studied (Period 1: 2006-2008 and Period 2: 2013-2015)

Data	Total Patients=394 Episodes=429	Period 1 Patients=198 Episodes=221	Period 2 Patients=196 Episodes=208	P
Gender				
Male	124 (31%)	68 (34%)	56 (29%)	0.2
Female	270 (69%)	130 (66%)	140 (71%)	
Type of episodes of UTI				
First	356 (83%)	198 (90%)	158 (76%)	<0.001
Recurrent	73 (17%)	23 (10%)	50 (24%)	
Age distribution (months)				
<3	59 (15%)	27 (14%)	32 (16%)	0.05
3-36	244 (62%)	134 (68%)	110 (56%)	
>36	91 (23%)	37 (19%)	54 (28%)	
Age months (Median, IQ)	13 (5-46)	13 (6-46)	13.5 (4-46)	0.6
Temperature °C (Median, IQ)	39 (38.6-39.7)	39 (39-39.9)	38.9 (38.5-39.5)	0.003
CRP mg/L (Median, IQ)	70 (25-120)	88 (41-134)	49 (16.5-103)	<0.001

Uropathogens

In both periods, the most common pathogen isolated during UTI episodes was *E. coli*, which grew in 375 (87%) of all positive cultures. The frequencies of other pathogens were as follows: *Klebsiella pneumoniae* (n=19; 4%); *Proteus mirabilis* (n=16; 4%); *Pseudomonas aeruginosa* (n=5; 1%); *Enterococcus faecalis* (n=5; 1%); *Enterobacter spp* (n=3; 1%); *Staphyloccocus* (n=3; 1%); *Citrobacter spp* (n=2; 0.5%) and *Streptococcus agalactiae* (n=1; 0.5%). For each period, the frequencies of causative organisms are presented in Table 2.

As regards as the first episodes of UTI, *E. coli* was responsible for 88% and 92% of the cases for period 1 and 2, respectively (Table 3). The difference is not statistically significant (p=0.2).

On the contrary, the percentage of non-*E.coli* pathogens was significantly higher in children with recurrent UTI when compared to those with a first UTI episode (30% versus 12% during period 1; p= 0.02; and 24% versus 8% during period 2; p=0.002). The frequency of non *E. coli* pathogens did not vary significantly between the two periods.

Resistance spectrum of E. coli to antibiotics

Table 4 shows the resistance among *E. coli* isolates to selected antibiotics. Resistance to ampicillin and co-trimoxazole among *E. coli* isolates during period 1 was of 63% and 40%, respectively. During period 2, the resistance rate was 59% and 33%, respectively. The difference between the two periods was not statistically significant.

In all *E. coli* isolates, amikacin and temocillin were the most active agents (0% and 1% resistant isolates, respectively), followed by cephalosporins of second and third generation (3%), ciprofloxacin (3%), and amoxicillin/clavulanic acid (9%). The resistance spectrum of *E. coli* to antibiotics did not change between the two periods of the study (Table 4).

Tabel 2: Distribution of uropathogens responsible for febrile UTI during the two periods studied (Period 1: 2006-2008 and Period 2: 2013-2015)

	Total N=429	Period 1 N=221	Period 2 N=208	P
Escherichia coli	375 (87%)	191 (86%)	184 (88%)	0.5
Klebsiella pneumoniae	19 (4%)	12 (5%)	7 (3%)	0.3
Proteus mirabilis	16 (4%)	9 (4%)	7 (3%)	0.8
Pseudomonas aeruginosa	5 (1%)	3 (1%)	2 (1%)	1
Enterococcus faecalis	5 (1%)	2 (1%)	3 (1.5%)	0.6
Staphylococcus	3 (1%)	1 (0.5%)	2 (1%)	0.6
Enterobacter spp	3 (1%)	1 (0.5%)	2 (1%)	0.6
Citrobacter spp	2 (0.5%)	2 (1%)	0 (0%)	1
Streptococcus agalactiae	1 (0.5%)	0 (0%)	1 (0.5%)	0.2

Tabel 3: Frequency of uropathogens in first and recurrent febrile UTIs during the two periods studied (Period 1: 2006-2008 and Period 2: 2013-2015)

	First UTI			Recurrent UTI		
	Period 1 N=198	Period 2 N=158	P	Period 1 N=23	Period 2 N=50	P
Escherichia coli	175 (88%)	146 (92%)	0.2	16 (70%)	38 (76%)	0.6
Klebsiella pneumoniae	9 (5%)	3 (2%)	0.2	3 (13%)	4 (8%)	0.7
Proteus mirabilis	6 (3%)	6 (4%)	0.8	3 (13%)	1 (2%)	0.09
Pseudomonas aeruginosa	2 (1%)	0 (0%)	0.5	1 (4%)	2 (4%)	1
Enterococcus faecalis	2 (1%)	1 (1%)	1	0 (0%)	2 (4%)	1
Citrobacter spp	2 (1%)	0 (0%)	0.5	0 (0%)	0 (0%)	
Enterobacter spp	1 (0.5%)	1 (1%)	1	0 (0%)	1 (2%)	1
Staphylococcus	1 (0.5%)	1 (1%)	1	0 (0%)	1 (2%)	1
Streptococcus agalactiae	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (2%)	1

In children with a first episode of UTI, *E. coli* showed high resistance rates to ampicillin (62% in period 1 versus 60% in period 2) and co-trimoxazole (40% in period 1 versus 34% in period 2), with no significant variation in resistance rates among the 2 periods. Amikacin remained the most active agent against *E. coli* (0% resistant isolates) for both periods; followed by temocillin (0% during period 1 and 1% during period 2; p=0.2). The resistance rates to cephalosporins of second and third generation remained low during period 1 and 2 (2% versus 3%; p=1). No major change was observed in the resistance rates to ciprofloxacin (4% in period 1 versus 3% in period 2; p=1) and amoxi-clavulanate (5% in period 1 versus 10% in period 2; p=0.08).

In children with recurrent UTI, the resistance rates of *E. coli* to ampicillin and co-trimoxazole have decreased from the first to the second period, though the

Tabel 4: Resistance rates of E. coli responsible for febrile UTI to selected antibiotics in the two periods studied (Period 1: 2006-2008 and Period 2: 2013-2015)

	Total N=375	Period 1 N=191	Period 2 N=184	P
Ampicillin	230 (61%)	121 (63%)	109 (59%)	0.4
Amoxi-clavulanate	35 (9%)	14 (7%)	21 (11%)	0.2
Co-trimoxazole	136 (36%)	76 (40%)	60 (33%)	0.2
Nitrofurantoin	4 (1%)	4 (2%)	0 (0%)	0.1
Cefuroxime	13 (3%)	6 (3%)	7 (4%)	0.8
Ceftazidime	13 (3%)	6 (3%)	7 (4%)	0.8
Cefotaxime	13 (3%)	6 (3%)	7 (4%)	0.8
Ceftriaxone	13 (3%)	6 (3%)	7 (4%)	0.8
Ciprofloxacin	13 (3%)	7 (4%)	6 (3%)	1
Amikacin	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Temocillin	3 (1%)	0 (0%)	3 (2%)	0.1

Tabel 3: Frequency of uropathogens in first and recurrent febrile UTIs during the two periods studied (Period 1: 2006-2008 and Period 2: 2013-2015)

	First UTI			Recurrent UTI		
	Period 1 N=175	Period 2 N=146	P	Period 1 N=16	Period 2 N=38	P
Ampicillin	108 (62%)	88 (60%)	0.8	13 (81%)	21 (55%)	0.1
Amoxi-clavulanate	9 (5%)	15 (10%)	0.08	4 (25%)	6 (16%)	1
Co-trimoxazole	70 (40%)	49 (34%)	0.2	6 (38%)	11 (29%)	0.5
Nitrofurantoin	3 (2%)	0 (0%)	0.1	1 (6%)	0 (0%)	0.3
Cefuroxime	4 (2%)	4 (3%)	1	2 (13%)	3 (8%)	0.6
Ceftazidime	4 (2%)	4 (3%)	1	2 (13%)	3 (8%)	0.6
Cefotaxime	4 (2%)	4 (3%)	1	2 (13%)	3 (8%)	0.6
Ceftriaxone	4 (2%)	4 (3%)	1	2 (13%)	3 (8%)	0.6
Ciprofloxacin	7 (4%)	5 (3%)	1	0 (0%)	1 (3%)	1
Amikacin	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Temocillin	0 (0%)	2 (1%)	0.2	0 (0%)	1 (3%)	1

differences are not significant (81% versus 55%; p=0.1; 38% versus 29%; p=0.5) (Table 5). Similar trend has been observed with amoxi-clavulanate (25% during period 1 to 16% during period 2; p=1). Amikacin was again the most active agents against *E. coli* for both periods (0% resistance).

E. coli producing Extended-spectrum beta-lactamase (*ESBL*)

Among all 375 *E. coli* isolates, 13 (3%) were reported as *ESBL* producers; 6/191 (3%) of isolates during period 1 and 7/184 (4%) isolates during period 2 (p=1). The *ESBL* producing *E. coli* were mainly isolated in children aged under 6 months (8 cases (62%)). Before entry, none of the patients with multiresistant isolates had received previous antibiotic therapy.

Discussion

Ten percent of girls and 3% of boys are expected to present a UTI by 16 years of age [8]. Over recent decades, the importance of UTI has been ever more recognized, in particular, the role of UTI as a cause of febrile illness in young children with a cumulative risk estimated at 3% [9].

In Belgium, most children with febrile UTI are treated with initial short course of parenteral antibiotics. Treatment is then adapted according to antibiotic sensitivity testing results and switched to oral route after 48 hours of apyrexia [6]. UTI in children is increasingly encountered by primary care practitioners, and orally administered antibiotics have been recently considered as effective as intravenous antibiotic therapy [10,11]. Recommendations for oral treatment have been published by the American Academy of Pediatrics (AAP) [7] and the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [12]. However, the sensitivity patterns to antibiotics shows significant geographical variation, therefore guidelines from individual countries might not be applicable to all regions.

Most UTIs in children are caused by Gram-negative aerobic bacilli. *E. coli* is the most common organism isolated, accounting for up to 80% of infections [13]. This comprehensive data analysis in children with UTIs in a pediatric hospital setting in Brussels shows that *E. coli* remains the predominant organism causing UTIs and was isolated in almost 90% of cases through the whole study period. This is in line with the pattern of bacterial strains isolated from patients with community-acquired UTIs reported in other regions of the world in recent years [14, 15].

In the last couple of decades, worldwide prevalence of antimicrobial resistance has increased at a startling rate. An increasing trend of antibiotic resistance within *E. coli* UTI, has been especially identified in Europe and North America [16, 17].
Several factors could explain this increasing drug resistance. However, the main driver remains antibiotic overuse. Many studies have demonstrated strong correlation between local prescription habits, antibiotic consumption and the development of antibiotic resistance in uropathogens [16, 18]. A pan-European study demonstrated that the consumption of broad-spectrum penicillins correlates with an increasing resistance to ampicillin, and there is a clear association between quinolone consumption and resistance to ciprofloxacin [16]. The strong correlations between prescription practices and increasing resistance to antibiotics emphasize the need of controlling antibiotic usage and providing local prescribing guidelines [18]. The World Health Organization (WHO) and the European Union (EU) have recognized the importance of studying the emergence and causes of antibiotic resistance and the need for strategic development to control this public health issue [19,20].

In our study, resistance in *E. coli* occurred most frequently to ampicillin (63% in period 1 and 59% in period 2), co-trimoxazole (40% in period 1 and 33% in period 2) and amoxi-clavulanate (7% in period 1 and 11% in period 2); and it was low to nitrofurantoin, amikacin and temocillin (all<3%). We have also identified similar low rates of resistance for second and third-generation cephalosporins (3% in period 1 and 4% in period 2). In Belgium, national public campaigns to promote prudent use of antibiotics have been undertaken for several years [21]. These actions might have played a positive role, as resistance rates fortunately did not increase between the two periods of our study.

A cutoff point of 20% has been suggested as the threshold of resistance at which an agent should no longer be used empirically [3]. As a consequence, amoxicillin and co-trimoxazole are inappropriate empirical agents in our patients. Amoxi-clavulanate with a resistance rate of almost 10% (Table 4) tends to this 20% cutoff, suggesting that caution in its prescription is advised.

ESBLs are plasmid-mediated enzymes that mediate resistance to extended-spectrum third-generation cephalosporins and monobactams but do not affect cephamycins or carbapenems [22]. These enzymes disrupt the ß-lactam antibiotics through hydrolysis, resulting in an opening of the ß-lactam ring, rendering these antibiotics inactive. *ESBLs* are most commonly encountered in organisms belonging to the *Enterobacteriaceae* family, as the *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* [23]. It is well known that UTIs caused by these resistant organisms are associated with poor outcomes. The reason is the initial use of antimicrobial agents to which the

infecting organisms are resistant, leading to a delay in the initiation of effective therapy [24]. It is clear that the prevalence of antibiotic resistance in Gram-negative uropathogens varies considerably across the world [25]. For example, urinary *E. coli* expressing *ESBLs* from China, India and Vietnam has been reported to be as high as 60% [26,27]. This finding contrasts with the situation in countries such as Australia, where resistance rates are significantly lower. In a 2012 national survey, 4.2% of *E. coli* causing community-onset infections were resistant to third-generation cephalosporins and 6.9% were resistant to fluoroquinolones [28]. In our series, the frequency of *ESBL* producing *E. coli* was low and stable through time. While one of the main risk factors for infection with an *ESBL*-producing organism is recent antibiotic consumption, none of our patients with this kind of infection did receive prior antibiotic therapy for any reason.

Although not investigated in our study, the decision to use antibiotic prophylaxis in children after UTI remains a clinical dilemma. Historically, antibiotic prophylaxis has been used to prevent recurrence in children after UTI, especially when Vesicoureteral Reflux (VUR) was detected. The recently published Randomized Intervention for Children with VUR (RIVUR) trial involved 607 children with grade I to IV VUR, diagnosed after UTI. Patients were randomized into two groups, either prophylaxis with co-trimoxazole or placebo for 2 years [29]. An increased risk of antibiotic resistance was found in the antibiotic group. Among children with a first recurrence caused by E. coli, the proportion of isolates that were resistant to co-trimoxazole was 63% in the prophylaxis group and 19% in the placebo group. Actually, authors think that the lack of protection against scarring combined to the increased risk of resistance do not justify the routine use of prophylaxis [30].

Conclusion

The study demonstrates that *E. coli* remains the leading uropathogen responsible for febrile UTI in Belgian children, and no change in its prevalence among all Gram-negative uropathogens was observed. In an era of increased antibiotic resistance in general and Gram-negative uropathogens in particular, our study demonstrates that over a 10-year period the susceptibility of *E. coli* responsible for febrile UTI has remained stable. However, knowledge of local antimicrobial susceptibility patterns of most common uropathogens remains essential for the optimal empiric therapy pending culture results.

Acknowledgments

The authors declare that they have no conflict of interest.
Drs. Duong and Hennaut contributed equally to the article.

REFERENCES:

1. Sood A, Penna FJ, Eleswarapu S, Pucheril D, Weaver J, Abd-El-Barr AE, et al. Incidence, admission rates, and economic burden of pediatric emergency department visits for urinary tract infection: Data from the nationwide emergency department sample, 2006 to 2011. J Pediatr Urol 2015; 11: 246.e1-8
2. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? Pediatrics 2007; 120: e922-e928.
3. Gupta K. Addressing antibiotic resistance. Am J Med 2002; 113: 29S–34S.
4. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. Arch Dis Child 2003; 88: 444-5.
5. Edlin RS, Copp HL. Antibiotic resistance in pediatric urology. Ther Adv Urol 2014; 6: 54-61
6. Ismaili K, Wissing KM, Lolin K, Le PQ, Christophe C, Lepage P, et al. Characteristics of first urinary tract infection with fever in children: a prospective clinical and imaging study. Pediatr Infect Dis J 2011; 3: 371-4.
7. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of initial urinary tract infections in febrile infants and children 2 to 24 months of age. Pediatrics 2011; 128: 595-610
8. Hutchings F, Jadresic L. GPs should evaluate all children following UTI. Practitioner 2010; 254 :17-9
9. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, Yakscoe NM, Schwartz JS. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. Pediatrics 1998; 102: e16
10. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. Pediatrics 1999; 104: 79-86
11. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, Dall'Amico R, Gobber D, Calderan A, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. BMJ 2007; 335: 386.
12. Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. BMJ 2007; 335: 395-7
13. Honkinen O, Lehtonen OP, Ruuskanen O, Huovinen P, Mertsola J. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. BMJ 1999; 318: 770-1
14. Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2007; 6: 4
15. Farrell DJ, Morrissey I, De Rubeis D, Robbins M, Felmingham D. A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. J Infect 2003; 46: 94 –100.
16. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe: the ECO.SENS study. Int J Antimicrob Agents 2003; 22: 49–52
17. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B, et al. Antibiotic resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). Int J Antimicrob Agents 2006; 27: 468–75
18. Kahlmeter G, Menday P, Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired Escherichia coli urinary tract infection. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 1005–10
19. Community European COUNCIL RESOLUTION of 8 June on antibiotic resistance: a strategy against the microbial threat. Off J Eur Commun 1999; C195:01
20. World Health Organization report on infectious diseases 2000: overcoming antimicrobial resistance: http://apps.who.int/iris/handle/10665/66672. Accessed 23 Sept 2016
21. Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee and Federal Public Service of Public Health, Food Chain Safety and Environment: http://www.correctuseantibiotics.be/. Accessed 23 Sept 2016
22. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 657–86
23. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase- producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis 2008; 8: 159–66
24. Boyle DP, Zembower TR. Epidemiology and management of emerging drug-resistant Gram-negative bacteria. Extended-Spectrum ß-lactamase and beyond. Urol Clin N Am 2015; 42: 493-505
25. Zowawi HM, Harris PN, Roberts MJ, Tambyah PA, Schembri MA, Pezzani MD, et al. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. Nat Rev Urol 2015;12: 570-84
26. Duong HP, Mong Hiep TT, Hoang DT, Janssen F, Lepage P, De Mol P, et al. [Practical problems related to the management of febrile urinary tract infection in Vietnamese children]. Arch Pediatr 2015; 22: 848-52
27. Hackel M, Badal R, Lob D, Hoban DJ. Susceptibility and Multidrug Resistance among E. coli from Urinary Tract Infections in Asia/Pacific—SMART 2012–2013. Abstract from the 15th Asia-Pacific Congress for Clinical Microbiology and Infection (APCCMI), Kuala Lumpur, 28th November 2014.
28. Turnidge, JD, Gottlieb T, Mitchell DH, Coombs GW, Daley DA, Bell JM. Australian Group on Antimicrobial Resistance. Community-onset Gram-negative Surveillance Program annual report, 2012. Commun Dis Intell Q Rep 2014; 38, E54–E58.
29. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, Kropp BP, Skoog SJ, Nelson CP, Moxey-Mims M, Chesney RW, Carpenter MA. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. N Engl J Med 2014; 370: 2367–76.
30. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. Pediatr Nephrol 2016; 31: 1253-65.

Osteomyelitis of the os ischium and os sacrum – a rare cause of osteomyelitis in children: a case report and literature review.

Karen Van Mechelen M.D.[1], Marek Wojciechowski M.D.[1], Karolien De Moerloose M.D.[2]

[1] University of Antwerp, Antwerp University Hospital, department of Pediatrics, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, Belgium.
[2] General Hospital Sint-Jozef Malle, department of Pediatrics, Oude Liersebaan 4, 2390 Malle, Belgium.

karen.v.mechelen@gmail.com

Abstract

Pelvic osteomyelitis is relatively uncommon and diagnosis can be challenging. Nevertheless early therapy is important to prevent complications. A high index of suspicion of pelvic osteomyelitis is required in children with limping and pain referred to the hip, thigh or abdomen, particularly when laboratory and radiologic findings are nonspecific or normal. We present clinical and radiographic data of a ten-year-old Caucasian girl with osteomyelitis of the os ischium and os sacrum and a review of current literature on pelvic osteomyelitis.

Key Words

Osteomyelitis. Os ischium. Os sacrum. Pediatrics. Child.

Introduction

Pelvic osteomyelitis is relatively uncommon [1,2] with an incidence between 2% and 11% of all paediatric bone infections.[1,3-5] The iliac bone is the most commonly affected,[1,3,4,6,7] followed by the os ischium, the os pubis and the os acetabulum.[7] It is rare in children [4,7] and even rarer in adults. As we illustrate in this case report the diagnosis of pelvic osteomyelitis can be challenging.[1,2]

Methods

We present clinical and radiographic data of a ten-year-old Caucasian girl with osteomyelitis of the os ischium and os sacrum and a review of current literature on pelvic osteomyelitis.

Results: Case report

A ten-year-old Caucasian girl presented with chilling fever since two days and pain in the posterior right upper leg. There was no history of trauma but she started horse-riding a few weeks ago.

Physical examination revealed tenderness over the right upper leg but no calor nor rubor. Range of movement of the hip and knee were normal. Further clinical and neurological examination was also normal.

Blood examination showed a C-reactive protein (CRP) of 54 mg/l (normal < 10 mg/l) which increased to 200 mg/l within three days. There was no leucocytosis. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 54 mm/h (normal < 10 mm/h). The ANA-titre was 1/320 (normal < 1/80) and showed a positive anti-DFS-70 antibody test, what suggested the absence of auto-immune disorders. Throat culture, urine examination and blood culture were negative. Ultrasound of the abdomen, hips and muscles of the upper leg was negative. X-ray of the femur showed no fractures nor osteolytic lesions. A computed tomography (CT) of the femur was also negative. 99^{m} Technetium bone scintigraphy showed no foci of increased uptake in the pelvis or spine. Because of the clinical presentation and increasing inflammatory parameters, an empiric therapy consisting of intravenous cefotaxime and flucloxacillin was started. However there was no improvement of fever nor pain 48 hours after the start of antibiotics. So, further imaging was required. Magnetic resonance imaging (MRI) of the thoracolumbar spine and pelvis showed edema of the bone marrow of the os sacrum and os ischium on the right side with periosteal reaction, compatible with osteomyelitis (Fig. 1).

Antibiotics were switched to cefotaxime and clindamycin resulting in a favourable clinical and biochemical evolution. As blood cultures remained sterile cefotaxime was stopped after five days. After nine days the CRP dropped below 20 mg/l and the patient could leave the hospital with oral clindamycin during three weeks. A control of the MRI ten days after the start of therapy did not show any complications or progression of the lesions. The MRI after six weeks showed resolution.

Figure 1

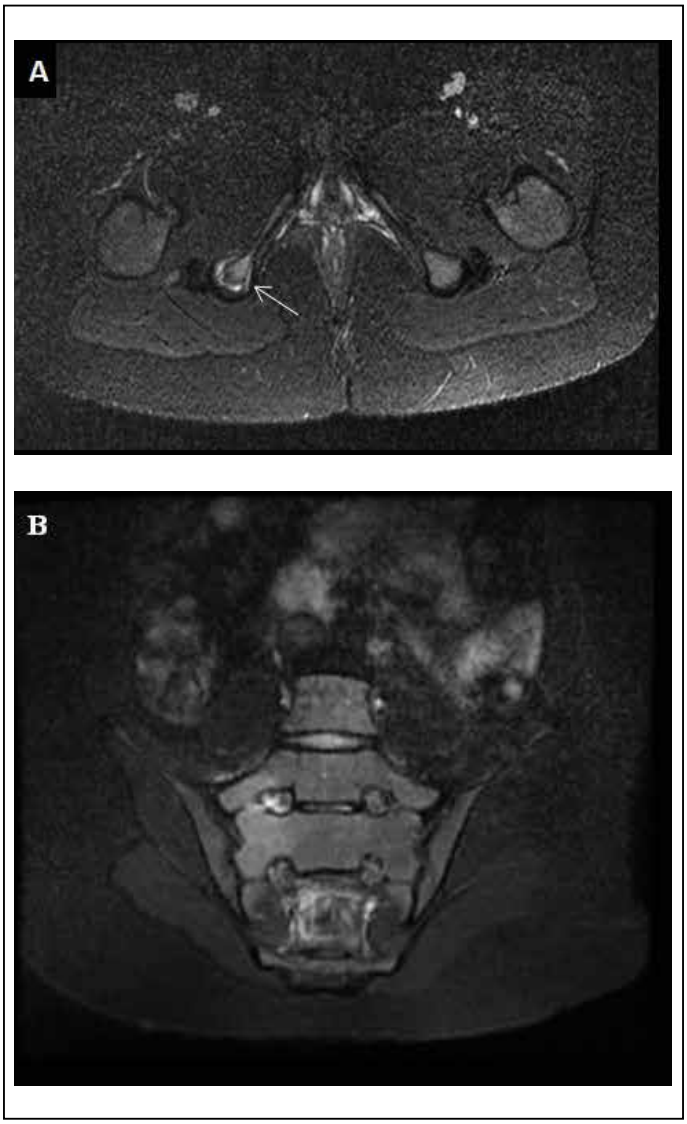


Figure 1A: Transversal STIR image showing local periosteal reaction and increased signal in the bone marrow of the os ischium on the right side.

Figure 1B: Coronal T2-weighted MRI-scan showing increased signal in the bone marrow of the os sacrum on the right side.

Discussion

As we illustrate with this case report the diagnosis of pelvic osteomyelitis can be challenging and has led to a diagnostic delay of four days in our case. In the literature there is a mean delay of twelve days.[2] The average age of presentation is between seven and fourteen years,[1] which is older than for acute haematogenous osteomyelitis in general.[8] The pathophysiology is the same as in osteomyelitis of the long tubular bones,[8] which are the most common sites of bone infections.[4,7,8] Blood-borne organisms lodge and proliferate in highly vascular regions with looping arterial vessels and venous sinusoids in which flow is sluggish.[8] This vascular anatomy predominates in the metaphysis of the long tubular bones[2,8] and in the flat bones of the pelvis.[8] The iliac bone is the most commonly affected,[1,3,4,6,7] due to its rich blood supply,[3,6] followed by the os ischium, the os pubis and the os acetabulum.[7] The aetiology is usually obscure with mild trauma[1,3,7] and urinary tract infection as possible causes.[1,3] Crohn's disease is also known to be associated with pelvic osteomyelitis,[1,3] mostly of the right ilium.[3]

Clinical picture

The chief complaints, such as pain, fever, limping and decreased weight bearing, are variable and nonspecific.[1,4] Pain may be referred to the hip, thigh or abdomen and thus imitate other diseases which makes diagnosis of pelvic osteomyelitis difficult.[1,7] The classification of osteomyelitis of the pelvis into clinical syndromes clarifies a condition of recognized diagnostic difficulty (Table 1).[6] Another difficulty is that the classical signs of osteomyelitis, such as tenderness and limitation of motion, are missing because the pelvic bones are deeply placed.[3] So the typical profile of a patient with pelvic osteomyelitis is an area worthy of further research.[5]

Table 1: Classification of pelvic osteomyelitis into clinical syndromes.[6]

Clinical syndrome	Clinical features
Septicaemia[6]	**Symptoms and signs of toxaemia, usually with positive blood culture but without an obvious infective nidus.**
Hip joint syndrome[6]	**Clinical features like those of septic arthritis of the hip but without knee reference. With pelvic osteomyelitis there is some degree of fixed flexion and loss of full internal rotation, but free movement in other directions. With septic arthritis there is limited hip movement in all directions.**
Abdominal syndrome[1,6]	**Clinical features similar to those of acute appendicitis on the right side or paracolic abscess on the left side.**
Buttock syndrome[1,6]	**Buttock pain, sometimes with radiation down the back of the thigh down to the knee. Hip movements are normal in early stages but with osteomyelitis of the ischium there could be pain on abduction of the hip.**
Sciatic syndrome or lumbar syndrome[1,6]	**Pain along the distribution of the sciatic nerve associated with systemic signs of infection and localized tenderness over the sacro-iliac joint.**

Diagnosis

Laboratory tests can be misleading as normal results do not exclude pelvic osteomyelitis.[1,3] The white blood cell count can be only slightly elevated or normal.[1,3,6] The ESR can be within the normal ranges,[1,3] but is mostly increased.[6] CRP is increased in 81% of children with osteomyelitis at the time of presentation, peaks on the second day, and normalizes over one week after start of antibiotics.[2] It is more sensitive than ESR or white blood cell count in reflecting the effectiveness of therapy and predicting recovery.[7] Osteomyelitis is rarely diagnosed with radiography because osseous manifestations are not evident radiographically till 7-21 days after the onset of infection[2,3,5,6,8,9] or they could be so slight that they only can be detected retrospectively.[3] But radiographs are essential for the exclusion of other diseases.[2,9] Ultrasound of the hip is helpful in the differential diagnosis with septic arthritis[5,9] but it cannot visualize any bony changes associated with osteomyelitis, nor can it detect associated surrounding soft tissue infection.[5] As in our case technetium bone scintigraphy, which is the most sensitive indicator for osteomyelitis, can be false negative in pelvic osteomyelitis.[3] MRI is more useful[2,3] as it has an higher sensitivity (93% versus 82%) and specificity than bone scan (96% versus 65%).[1,5,7,9] Evidence of marrow edema and, with the use of gadolinium contrast, hyperaemia, in an infected bone can be shown within 24-48 hours after symptom onset.[8] Acute osteomyelitis shows a low signal in the bone marrow on T1-weighted images and appears as a high signal on T2-weighted images and short inversion time Short T1 inversion recovery images.[5,9] MRI can also reveal intraosseous, subperiostal and soft-tissue abscesses which are frequently associated with pelvic osteomyelitis.[5,8,9] When MRI and bone scan are not available, CT can be useful as a second choice examination.[5] Single positron emission computed tomography (SPECT)/CT helps to identify the location of osteomyelitis foci in the skeleton and differentiates between osteomyelitis, soft tissue infection and septic arthritis.[9]

Once the site of osteomyelitis is localized, bone or abscess aspirates and blood cultures can identify the causative organism in 50% to 67% of children.[7] Staphylococcus aureus is the most frequent causative organism of pelvic osteomyelitis.[1,2,4,7] Other organisms are group A streptococcus,[2,7] group B streptococcus,[1,2] Streptococcus pneumonia,[1,2,7] Salmonella,[1,2,4,7] Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae,[4] Kingella kingae[2,4] and Escherichia coli.[2] But failure to isolate an organism does not exclude the diagnosis of pelvic osteomyelitis.[1]

The diagnosis of pelvic osteomyelitis is difficult because of its relative rarity, its difficulty to localize the site of infection and the tendency for the presentation to mimic other diseases.[1] Because of these diagnostic challenges, delay and misdiagnosis are common.[1] But early diagnosis is important to prevent complications like sepsis,[8] chronic infection, avascular necrosis or growth abnormalities.[7,8]

The most important differential diagnoses are septic arthritis, eosinophilic granuloma, Ewing sarcoma and an acute abdomen.[1]

Treatment

The principles of treatment of pelvic osteomyelitis do not differ from those of osteomyelitis of other bones.[6] It consists of intravenous antibiotics, followed by oral antibiotics, with appropriate sensitivity studies if possible.[1] If cultures are negative, an antibiotic treatment against S. aureus with e.g. flucloxacillin is recommended as this is the most frequent causative organism.[2,7] In another study cephalosporins, followed by clindamycin were the most frequently used antibiotics.[4] The duration and route of antibiotic treatment are debatable.[2] In acute uncomplicated osteomyelitis a short course of intravenous antibiotics followed by three weeks of oral antibiotics is recommended.[2] Clinical improvement, specifically lack of tenderness, a normal temperature and a decreasing CRP, are good indicators for conversion to oral antibiotics.[2] Indicators that a longer course of antibiotics will be needed are: requirement for surgical debridement, limited clinical response, Methicillin-resistant- and Panton-Valentine leucocidin-positive

S. aureus, radiological abnormalities (like abscesses < 1 cm), poor compliance, underlying additional medical conditions and failure of haematological markers to improve.[2] Indications for operative intervention are: a suspected neoplasm, an atypical presentation, failure to resolve with antibiotics and abscess drainage for abscesses greater than 2 cm.[1]

The long-term outcome of pelvic osteomyelitis appears to be good if prompt treatment has been instituted.[1]

Conclusion

Pelvic osteomyelitis is a relatively uncommon infection and diagnosis can be challenging.[1] A high index of clinical suspicion is required, particularly if laboratory and radiologic findings are nonspecific or normal.[1] It is important to consider pelvic osteomyelitis in children with limping and pain referred to the hip, thigh or abdomen[7] as the diagnosis may be missed during the early stage when treatment is most beneficial.[6] Even if the diagnosis of pelvic osteomyelitis is made an MRI should be considered, to exclude the frequently associated abscesses.[5,8]

REFERENCES:

1. Davidson D, Letts M, Khoshhal K. Pelvic osteomyelitis in children: a comparison of decades from 1980-1989 with 1990-2001. J Pediatr Orthop. 2003; 23:514-521.
2. Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. J Bone Joint Surg Br. 2012; 94:584-595. doi: 10.1302/0301-620X.94B5.28523.
3. Rand N, Mosheiff R, Matan Y, Porat S, Shapiro M, Liebergall M. Osteomyelitis of the pelvis. J Bone Joint Surg Br. 1993; 75:731-733.
4. Klein JD, Leach KA. Pediatric pelvic osteomyelitis. Clin Pediatr (Phila). 2007; 46:787-790.
5. McPhee E, Eskander JP, Eskander MS, Mahan ST, Mortimer E. Imaging in pelvic osteomyelitis: support for early magnetic resonance imaging. J Pediatr Orthop. 2007; 27:903-909. doi: 10.1097/bpo.0b013e31815a6616.
6. Morgan A, Yates AK. The diagnosis of acute osteomyelitis of the pelvis. Postgrad Med J. 1966; 42:74-78.
7. Weber-Chrysochoou C, Corti N, Goetschel P, Altermatt S, Huisman T.A.G.M., Berger C. Pelvic osteomyelitis: a diagnostic challenge in children. J Pediatr Surg. 2007; 42:553-557.
8. Connolly SA, Connolly LP, Drubach LA et al. MRI for detection of abscess in acute osteomyelitis of the pelvis in children. AJR Am J Roentgenol. 2007; 189:867-872.
9. Pineda C, Vargas A, Rodríguez AV. Imaging of osteomyelitis: current concepts. Infect Dis Clin North Am. 2006; 20(4):789-825.

Prix public Belgique	86,52€
Prix public Luxembourg	84,07€

Bexsero® : premier vaccin contre le méningocoque de sérogroupe B.

Le seul indiqué dès l'âge de 2 mois.[1,2]

BEXSERO®
Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé)

Se référer à la notice la plus récente pour la mise à jour des effets secondaires possibles et des précautions.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets Indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Bexsero suspension injectable en seringue préremplie Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé) EU/1/12/812/001 Classe pharmacothérapeutique : vaccins méningococciques, Code ATC : J07AH09 **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Une dose (0,5 ml) contient : Protéine de fusion recombinante NHBA de *Neisseria meningitidis* groupe B [1, 2, 3] 50 microgrammes Protéine recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* groupe B [1, 2, 3] 50 microgrammes Protéine de fusion recombinante fHbp de *Neisseria meningitidis* groupe B [1, 2, 3] 50 microgrammes Vésicules de membrane externe (OMV) de *Neisseria meningitidis groupe* B, souche NZ98/254 mesurée en tant que proportion de l'ensemble des protéines contenant l'antigène PorA P1.4 [2] 25 microgrammes [1] produite dans des cellules d'*E. coli* par la technique de l'ADN recombinant [2] adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al^{3+}) [3] NHBA (antigène de liaison à l'héparine de Neisseria), NadA (adhésine A de Neisseria), fHbp (protéine de liaison du facteur H) **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Bexsero est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B. L'impact de l'infection invasive à différentes tranches d'âge ainsi que la variabilité épidémiologique des antigènes des souches du groupe B dans différentes zones géographiques doivent être pris en compte lors de la vaccination. Voir rubrique 5.1 du RCP complet pour plus d'informations sur la protection contre les souches spécifiques au groupe B. Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie

Tableau 1. Résumé de la posologie

Tranche d'âge	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel
Nourrissons de 2 à 5 mois	Trois doses de 0,5 ml chacune, avec une première dose administrée à l'âge de 2 mois [a]	1 mois minimum	Oui, une dose entre 12 et 15 mois [b, c]
Nourrissons non vaccinés de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel [c]
Enfants non vaccinés de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel [c]
Enfants de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Besoin non établi [d]
Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes*	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Besoin non établi [d]

[a] La première dose doit être administrée à l'âge de 2 mois. La sécurité et l'efficacité de Bexsero chez les nourrissons de moins de 8 semaines n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. [b] En cas de retard, la dose de rappel ne doit pas être administrée au-delà de 24 mois. [c] La nécessité et le moment d'administration d'une dose de rappel n'ont pas encore été déterminés. [d] Voir rubrique 5.1 du RCP complet * Il n'existe aucune donnée chez les adultes de plus de 50 ans Mode d'administration Le vaccin est administré par une injection intramusculaire profonde, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson ou dans la région du muscle deltoïde du haut du bras chez les sujets plus âgés. Des sites d'injection distincts doivent être utilisés si plusieurs vaccins sont administrés simultanément. Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ni intradermique et ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue. Pour les instructions concernant la manipulation du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP complet **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Comme pour les autres vaccins l'administration de Bexsero doit être reportée chez des sujets souffrant de maladie fébrile sévère aiguë. Toutefois, la présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas entraîner le report de la vaccination. Ne pas injecter par voie intravasculaire. Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié et une surveillance adéquate doivent toujours être disponibles en cas de réaction anaphylactique consécutive à l'administration du vaccin. Des réactions en rapport avec l'anxiété, y compris des réactions vaso-vagales (syncope), de l'hyperventilation ou des réactions en rapport avec le stress peuvent survenir lors de la vaccination comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille (voir rubrique « Effets indésirables »). Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement. Ce vaccin ne doit pas être administré aux patients ayant une thrombocytopénie ou tout autre trouble de la coagulation qui serait une contre-indication à une injection par voie intramusculaire, à moins que le bénéfice potentiel ne soit clairement supérieur aux risques inhérents à l'administration. Comme tout vaccin, la vaccination avec Bexsero peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés. Il n'est pas attendu que Bexsero assure une protection contre la totalité des souches de méningocoque B en circulation. Comme pour de nombreux vaccins, les professionnels de santé doivent savoir qu'une élévation de la température corporelle peut survenir suite à la vaccination des nourrissons et des enfants (de moins de 2 ans). L'administration d'antipyrétiques à titre prophylactique pendant et juste après la vaccination peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions fébriles post-vaccinales. Un traitement antipyrétique doit être mis en place conformément aux recommandations locales chez les nourrissons et les enfants (de moins de 2 ans). Les personnes dont la réponse immunitaire est altérée soit par la prise d'un traitement immunosuppresseur, une anomalie génétique ou par d'autres causes, peuvent avoir une réponse en anticorps réduite après vaccination. Des données d'immunogénicité sont disponibles chez les patients présentant un déficit en complément, une asplénie ou une dysfonction splénique. Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Bexsero chez les sujets de plus de 50 ans et il existe des données limitées chez les patients atteints de maladies chroniques. **Le risque potentiel d'apnée et la nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent soigneusement être pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez des grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins), en particulier chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.** Le capuchon de la seringue peut contenir du latex de caoutchouc naturel. Bien que le risque de développer des réactions allergiques soit très faible, les professionnels de santé doivent évaluer le rapport bénéfices/risques avant d'administrer ce vaccin à des sujets présentant des antécédents connus d'hypersensibilité au latex. La kanamycine est utilisée au début du procédé de fabrication et est éliminée au cours des étapes ultérieures de la fabrication. Les taux de kanamycine éventuellement détectables dans le vaccin final sont inférieurs à 0,01 microgramme par dose. L'innocuité de Bexsero chez les sujets sensibles à la kanamycine n'a pas été établie. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité La sécurité de Bexsero a été évaluée lors de 14 études, dont 10 essais cliniques randomisés contrôlés portant sur 8776 sujets (âgés de 2 mois minimum) ayant reçu au moins une dose de Bexsero. Parmi les sujets vaccinés par Bexsero, 5849 étaient des nourrissons et des enfants (de moins de 2 ans), 250 étaient des enfants (entre 2 et 10 ans) et 2677 étaient des adolescents et des adultes. Parmi les nourrissons ayant reçu les doses de primovaccination de Bexsero, 3285 ont reçu une dose de rappel au cours de leur deuxième année de vie. En outre, les données d'une étude ultérieure portant sur 207 enfants exposés à Bexsero ont été évaluées. Chez les nourrissons et les enfants (de moins de 2 ans), les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées lors des essais cliniques étaient : sensibilité et érythème au site d'injection, fièvre et irritabilité. Dans les études cliniques menées chez les nourrissons vaccinés à 2, 4 et 6 mois, la fièvre (≥ 38 °C) était rapportée chez 69% à 79 % des sujets lorsque Bexsero était co-administré avec des vaccins de routine (contenant les antigènes suivants : pneumococcique heptavalent conjugué, diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, hépatite B, poliomyélite inactivée et *Haemophilus influenzae* de type b), contre 44% à 59 % des sujets recevant les vaccins de routine seuls. Une utilisation plus fréquente d'antipyrétiques était également rapportée chez les nourrissons vaccinés avec Bexsero et des vaccins de routine. Lorsque Bexsero était administré seul, la fréquence de la fièvre était similaire à celle associée aux vaccins de routine administrés aux nourrissons pendant les essais cliniques. Les cas de fièvre suivaient généralement un schéma prévisible, se résolvant généralement le lendemain de la vaccination. Chez les adolescents et les adultes, les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées étaient : douleur au point d'injection, malaise et céphalée. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions indésirables n'a été constatée avec les doses successives du schéma de vaccination. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables (consécutifs à la primovaccination ou à la dose de rappel) considérés comme étant au moins probablement liés à la vaccination ont été classés par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent : (≥ 1/10) Fréquent : (≥ 1/100 à < 1/10) Peu fréquent : (≥ 1/1 000 à < 1/100) Rare : (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) Très rare : (< 1/10 000) Fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante. Outre les événements rapportés lors des essais cliniques, les réactions spontanées rapportées dans le monde pour Bexsero depuis sa commercialisation sont décrites dans la liste ci dessous. Comme ces réactions ont été rapportées volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence. Ces réactions sont, en conséquence, listées avec une fréquence indéterminée. **Nourrissons et enfants (jusqu'à l'âge de 10 ans)** Affections du système immunitaire Fréquence indéterminée : réactions allergiques (y compris réactions anaphylactiques) Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : troubles alimentaires Affections du système nerveux Très fréquent : somnolence, pleurs inhabituels, céphalée Peu fréquent : convulsions (y compris convulsions fébriles) Fréquence indéterminée : **épisode d'hypotonie-hyporéactivité** Affections vasculaires Peu fréquent : pâleur (rare après le rappel) Rare : syndrome de Kawasaki Affections gastro-intestinales Très fréquent : diarrhée, vomissements (peu fréquents après le rappel) Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : rash (enfants âgés de 12 à 23 mois) (peu fréquent après le rappel) Fréquent : rash (nourrissons et enfants âgés de 2 à 10 ans) Peu fréquent : eczéma Rare : urticaire Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : arthralgies Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : fièvre (≥ 38 °C), sensibilité au niveau du site d'injection (y compris sensibilité sévère au site d'injection définie par des pleurs lors d'un mouvement du membre ayant reçu l'injection), érythème au site d'injection, gonflement du site d'injection, induration au site d'injection, irritabilité Peu fréquent : fièvre (≥ 40 °C) Fréquence indéterminée : vésicules au point d'injection ou autour du site d'injection **Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes** Affections du système immunitaire Fréquence indéterminée : réactions allergiques (y compris réactions anaphylactiques) Affections du système nerveux Très fréquent : céphalée Fréquence indéterminée : syncope ou réaction vaso-vagale à l'injection Affections gastro-intestinales Très fréquent : nausées Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : myalgies, arthralgies Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : douleur au point d'injection (y compris douleur sévère au point d'injection définie par une incapacité à mener à bien des activités quotidiennes normales), gonflement du site d'injection, induration au point d'injection, érythème au site d'injection, malaise. Fréquence indéterminée : **fièvre**, vésicules au point d'injection ou autour du site d'injection Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GSK Vaccines S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Sienne, Italie **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 02/2017 (v03) **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale

« Les éléments indiqués blue foncé font partie d'une mise à jour de la notice patient. Celle-ci indique également des effets secondaires possibles tels que : moins réactif que la normale ou manque de sensibilisation, et pâleur ou coloration bleutée de la peau chez les jeunes enfants. »

1. Bexsero SMPC **2.** Medini D, Stella M, Wassil J, Vaccine 2015; 33; 2629-2636

Février 2017 - BE/BEX/0011/16

gsk

MEDINFO
+32 10 85 52 00
be.medinfo@gsk.com
sante.gsk.be

New therapies for Cystic Fibrosis

K De Boeck, MD PHD
KU Leuven, CF centre Leuven
christiane.deboeck@uzleuven.be

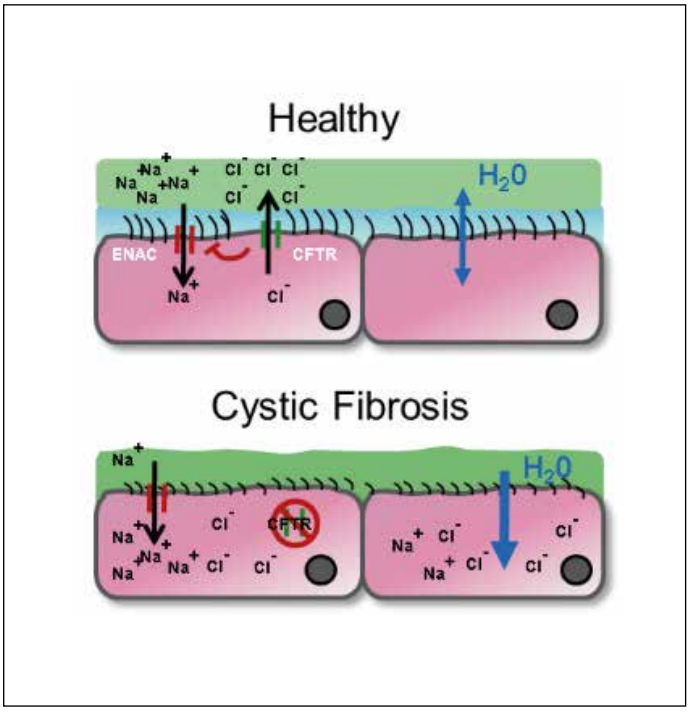
Abstract

Cystic Fibrosis is a disease of ion channels. The primary is defect in the CFTR gene that codes for the CFTR protein and functions as an ion channel in the epithelial cell membrane. But the CFTR channel is also a strong inhibitor of the epithelial sodium channel (ENaC). Strategies to improve the basic CF defect therefore include therapies aimed at correcting the CFTR defect as well as therapies aimed at decreasing the hyperactive ENaC channel or activate alternative chloride channels. This article gives a high-level overview of gene therapy and small molecules to improve CFTR function. For the latter, depending on the underlying problem in the CFTR protein, there is need for correctors to increase CFTR expression at the cell membrane and/or potentiators to increase the function of the CFTR channel. In addition, therapies with read-through molecules that overcome premature stop codon mutations and CFTR stabilizers as well as amplifiers are being explored. Therapies to bypass the CFTR defect are in an earlier stage of development. These include direct ENaC blockers, ENaC regulators (SPLUNC like molecules) and activators of the alternative chloride channels.

The CFTR defect in the lung in a nutshell.

CF is a disease of ion channels (Fig.1). The primary defect is in the *CFTR* gene that codes for the CFTR protein and functions as an anion-channel in the epithelial cell membrane. But this anion channel also strongly inhibits the epithelial sodium channel (ENaC). CF can thus be seen as a disease with an imbalance between anion and cation channels: insufficient secretion of chloride and bicarbonate to the extracellular compartment and an excessive absorption of sodium to the intracellular compartment. Since water passively follows the ion currents this leads to a decreased height of the airway surface liquid layer, impaired ciliary mobility, defective mucociliary clearance, airway obstruction and infection. But also, the mucus is abnormal because bicarbonate secretion through the CFTR channel is defective. Before secretion, mucins are stacked in dense granules, formed at high calcium and low pH levels. Upon secretion mucin expansion occurs when calcium is removed and pH increased by bicarbonate. CF mucus is thus very dense and sticky. Insufficient secretion of bicarbonate is also the reason of a more acid airway milieu with inactivation of defensines, part of our 'innate immunity', and SPLUNC (soft palate lung and nasal cell), the natural inhibitor of ENaC.

Figure 1: In CF, absent chloride secretion and hyperabsorption of sodium leads to a depleted periciliary liquid layer. The abnormal dense and sticky mucus contributes to the defective mucociliary transport.



Therapies that improve the CFTR defect.

Gene therapy

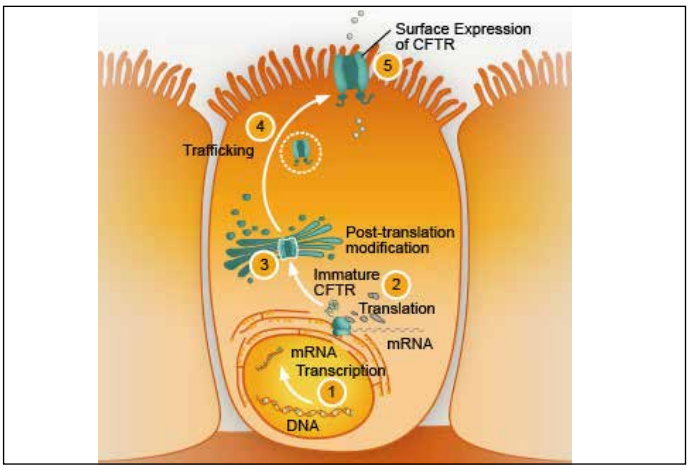
After discovery of the *CFTR* gene –in the meantime already more than 25 years ago- it was expected that gene therapy would follow soon. However, the large size of the *CFTR* gene, the difficulty in crossing the mucus barrier in the lung and the production of antibodies to the viral vectors used made gene therapy more challenging than anticipated. In the meantime, gene therapy with non-viral vectors was tested. After a long and tedious preparatory phase, the rather disappointing results from the clinical trial with a non-viral vector in UK were published: only a stabilization of lung function in treated patients compared to slight loss of lung function in non-treated patients. But the search for more efficient vectors continues: in UK, trials continue with a pseudo-lentivirus; in the USA work with AAV viral vector is ongoing. Although at present there is no great breakthrough, gene therapy continues to be an ideal treatment because it can help patients with CF regardless of their specific *CFTR* mutations.

CFTR modulators: systemic therapy to improve the CFTR defect

Background information

In the cell nucleus, the normal *CFTR* gene is transcribed to a messenger mRNA that travels to the cytoplasm where it is translated to the CFTR protein (Fig. 2). Already during translation, the complex folding into a very compact and stable protein starts. During transport to the cell membrane, the CFTR protein acquires carbohydrate side chains and passes several check-points. Insufficiently folded protein is broken down in the proteasome. Only correctly folded CFTR protein

Figure 2: The entire process of CFTR protein synthesis can be broken down into five main steps: 1. Transcription: copying the CFTR gene to messenger RNA 2. Translation and protein folding 3. Post-translational modification 4. Protein trafficking via several control stations; 5. Surface expression (Source: www.cftr.info)

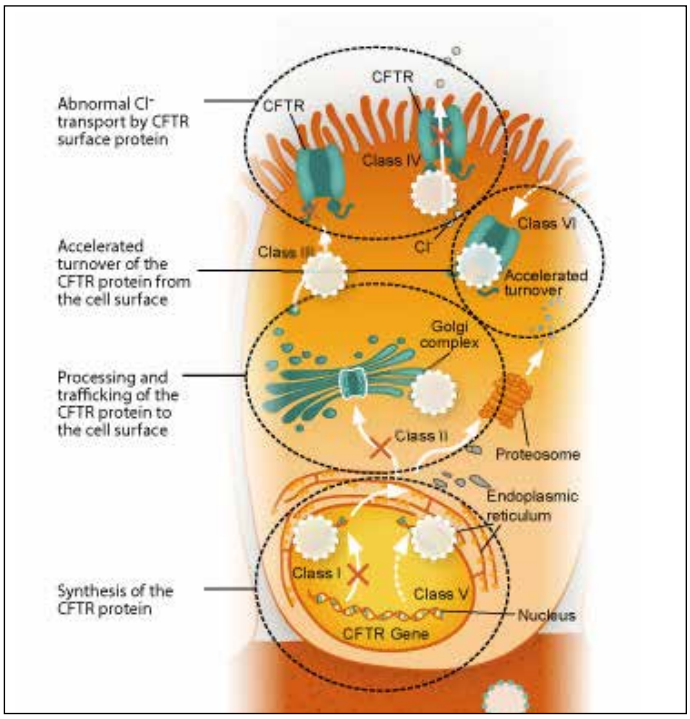


In the meantime, more than 2000 different *CFTR* mutations in the *CFTR* gene have been reported. CF is an autosomal recessive disease. People with CF –in contrast with carriers such as parents of patients with CF- have a mutation in both of their *CFTR* genes, but these are not necessarily identical. Some patients are homozygous e.g. homozygous F508del/F508del; others are compound heterozygous and have two different *CFTR* mutations e.g. F508del/N1303K or F808del/G542X or S1251N/G85E.

CFTR gene mutations are grouped in 'classes', according to how the *CFTR* mutation will lead to defective production or function of the CFTR protein (Fig. 3). In class I mutations (stopcodon mutations e.g G542X, but also frameshift mutations and larger deletions e.g. CFTRdel2,3) only a small fragment of the CFTR protein is made. In class II mutations (usually missense mutations e.g. N1303K, but also small in-frame deletions like F508del) an entire protein is synthetized but the error leads to improper protein folding. This unfolded protein is tagged with ubiquitin and broken down in the proteasome, the recycling system of the cell. In class I and II mutations there is hardly any CFTR channel in the cell membrane. In class III mutations (e.g. G551D, S1251N) an entire protein is being produced, folded and built into the cell membrane, but upon activation the channel does not open. In class IV mutations (e.g. R117H) the channel is structurally abnormal and transports less anions per time unit. In class V mutations (e.g. A455E) too few ion channels are being made. In class VI mutations the CFTR channel does not remain stable in the cell wall and is too quickly internalized. *CFTR* mutations can have characteristics of more than one mutation class e.g. a combination of class II and class III.

The total CFTR channel function can be expressed as the product of the number of CFTR channels, the open probability of the channel and the conductance of the channel. To improve CFTR function, different interventions or combinations of interventions can thus be considered. The number of the CFTR channels at the cell membrane can be increased by stopcodon read-through for stop codon mutations (class 1), correctors (for class II), antisense oligonucleotides, CFTR stabilizers, CFTR amplifiers. Improving channel opening better can be done by potentiators.

Figure 3: CFTR mutations are divided into mutation classes. Class I: only a small part of the protein is made; class II: the abnormal CFTR protein is marked for degradation and broken down in the proteasome; class III: defective CFTR channel opening; class IV: the CFTR channel is too narrow and transports too few anions per time unit; class V: decreased CFTR channel synthesis; Class VI: the CFTR channel, once at the cell membrane is unstable. (Source: www.cftr.info)



The 'pipeline' of medicines in the search to improve CFTR function (Fig. 4)

The long list of products demonstrates how many different compounds and companies are working to improve the basic defect of patients with CF. In addition, this list is regularly updated because of the speed of development in this area. The length of the line per product shows how far this medicine has advanced in its cycle from preclinical (only tests in cells or other models), over phase 1 (is the drug safe in healthy volunteers or after testing in just a few patients with CF?), phase 2 (in a low patient number: proof of concept that the medicine does what it should do; find the right dose; collect more information on safety) and then phase 3 (proving in hundreds of patients that the medicine really brings an improvement in the treatment and is safe). Only after this phase 3 can the medicine be evaluated for approval by the European Medicines Agency (the equivalent body in US is the FDA, Food and Drug Agency). It can then be approved for use in patients. Per country reimbursement is then being decided. Tests with new medicines usually begin in adults. When safety and efficacy have been proven in adults, the drug will progressively be tested in children from the age of 12 years on, from 6 to 11 years, 2 to 5 years and eventually in children younger than 2.

Major breakthroughs have been made with small molecules that improve CFTR folding (correctors) and improve the opening of the CFTR channel (potentiators). Correctors increase the number of the CFTR protein available at the cell membrane. Potentiators improve channel opening so that more transport through the channel can occur. Combined we call these types of medicines CFTR modulators. Most of these, with a few exceptions, have been designed for a specific mutation class or even a specific mutation. At present these new therapies are certainly not to cure, since they only partially improve CFTR channel function. They are to be used on top of existing treatment and lifelong. They are very expensive.

So far 2 medicines have been approved for use in people: the potentiator ivacaftor (™Kalydeco) and the combination of ivacaftor plus the corrector lumacaftor (™Orkambi). Kalydeco is approved for patients with at least one mutation of class III mutation down to the age of 6 years (2 years in the US). Unfortunately, this only concerns a minority of patients i.e. 3 to 5 % worldwide. In them Kalydeco leads an enormous improvement: $FEV_{1,}$ the forced expired volume in 1 second (a parameter that correlates well with survival) improves by 10%, sweat chloride drops by a mean of 50 mmol/L, patients feel better, have less pulmonary exacerbations, marked weight gain, less Pseudomonas infection. In the meantime, the long-term advantages become apparent: patients have less loss of lung function from year to year, less need for transplant and improved survival. Kalydeco is also approved for patients with the R117H mutation, belonging to class IV. In US it has recently been approved for patients with specific residual function mutations of class IV and V. In these other indications, the drug effect is more modest. Orkambi is approved for patients who are homozygous for class II mutation F508del (around 50% of the CF cohort of most European countries, especially in the north). In Europe, this medicine is approved from the age of 12 years, in the US from the age of 6 years on. In most European countries, this medicine is not yet reimbursed. Compared to Kalydeco, the improvement in lung function is modest: only 3%. Orkambi also leads to a decrease in the number of pulmonary exacerbations. The medicine has also been tested in children homozygous for F508del who are 6-11 years old. In them it improves the lung clearance index (a measure of ventilation inhomogeneity) with 1 unit, the FEV_1 with 2.4 % and sweat chloride drops on average by around 20 mmol/L.

Tezacaftor (a 'lumacaftor variant' with less interference with other medicines) plus ivacaftor is under development for the same group of patients. The medicines we discussed so far have been developed by the company Vertex. A whole range of alternatives (correctors FDL169, GLPG2222 and potentiators CTP-656 and QBW251) are being tested by other companies. They are in the early clinical testing phase.

INFANTIEL HEMANGIOOM

Hemangiol®

PROPRANOLOL

De nieuwe behandelingsnorm

De eerste en enige orale oplossing voor kinderen, goedgekeurd voor infantiel hemangioom*

Publieksprijs	195,53 €
Remgeld gewoon	11,80 €
Remgeld voorkeur	7,80 €

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: HEMANGIOL 3,75 mg/ml, drank **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** 1 ml oplossing bevat 4,28 mg propranolol hydrochloride equivalent aan 3,75 mg propranololbase. **FARMACEUTISCHE VORM:** Drank. Heldere, kleurloze tot lichtgele drank met een fruitgeur. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** HEMANGIOL is geïndiceerd voor de behandeling van prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische therapie vereist is: levens- of functiebedreigend hemangioom, geülcereerd hemangioom met pijn en/of gebrek aan respons op eenvoudige maatregelen voor wondverzorging, hemangioom met een risico op blijvende littekens of ontsiering. De behandeling moet gestart worden bij kinderen in de leeftijd van 5 weken tot 5 maanden. **DOSERING EN WIJ-ZE VAN TOEDIENING:** Een behandeling met HEMANGIOL moet worden gestart door artsen met ervaring in de diagnose, behandeling en aanpak van infantiel hemangioom en in een gecontroleerde ziekenhuisomgeving waar geschikte apparatuur aanwezig is voor het behandelen van bijwerkingen, met inbegrip van bijwerkingen die een spoedprocedure vereisen. Dosering: De dosering wordt uitgedrukt in propranololbase.De aanbevolen startdosis is 1 mg/kg/dag die over twee afzonderlijke doses van 0,5 mg/kg wordt verdeeld. Het wordt aanbevolen om de dosis onder medisch toezicht tot de therapeutische dosis als volgt te verhogen: 1 mg/kg/dag gedurende 1 week, dan 2 mg/kg/dag gedurende 1 week en dan 3 mg/kg/dag als onderhoudsdosis. De therapeutische dosis bedraagt 3 mg/kg/dag, die ook in 2 afzonderlijke doses van elk 1,5 mg/kg moet worden toegediend, één 's morgens en één in de late namiddag, met een tijdsinterval van minstens 9 uur tussen twee innamen. Het geneesmiddel moet tijdens of onmiddellijk na een voeding worden ingenomen.Het wordt aanbevolen om de dosis over te slaan als het kind niet eet of als hij/zij braakt. Als het kind een dosis teruggeeft of niet al het geneesmiddel ingenomen heeft, mag geen andere dosis gegeven worden tot de volgende geplande dosis.Tijdens de titratiefase moet elke dosisstijging door een arts gecontroleerd en gemonitord worden volgens dezelfde voorwaarden als het toedienen van de startdosis. Na de titratiefase zal de dosis door de arts opnieuw aangepast worden volgens de gewichtsveranderingen van het kind. Klinische monitoring van de toestand van het kind en dosisaanpassing moeten minstens elke maand uitgevoerd worden. Duur van de behandeling: HEMANGIOL moet toegediend worden gedurende een periode van 6 maanden. Het stoppen van de behandeling vereist geen geleidelijke dosisverlaging. Bij een minderheid van de patiënten bij wie de symptomen opnieuw optreden na het stopzetten van de behandeling, mag de behandeling opnieuw gestart worden onder dezelfde omstandigheden met een bevredigende respons. Speciale populaties: Door de afwezigheid van klinische werkzaamheids en veiligheidsgegevens mag HEMANGIOL niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 5 weken oud. Er zijn geen klinische werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beschikbaar uit de klinische studies die zijn uitgevoerd met HEMANGIOL om het starten van deze behandeling bij kinderen ouder dan 5 maanden aan te bevelen. Kinderen jonger dan 1 jaar met een lever- of nierfunctiestoornis: Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt toediening van het middel aan kinderen jonger dan 1 jaar met een lever- of nierfunctiestoornis niet aanbevolen. Wijze van toediening. Voor oraal gebruik. HEMANGIOL moet tijdens of onmiddellijk na een voeding gegeven worden om het risico op hypoglykemie te vermijden. Het moet rechtstreeks in de mond van het kind toegediend worden met behulp van een gegradueerde doseerspuit voor orale toediening, gekalibreerd in mg propranololbase, die bij de fles met drank is meegeleverd (zie instructies voor gebruik in rubriek 3 van de bijsluiter). De fles niet schudden vóór gebruik. Indien nodig, mag het geneesmiddel verdund worden met een kleine hoeveelheid babymelk en/of appel- of sinaasappelsap dat aangepast is aan de leeftijd van het kind. Het geneesmiddel mag niet in de volle fles gedaan worden. Voor kinderen tot 5 kg mag het geneesmiddel gemengd worden met één theelepel (ongeveer 5 ml) melk. Voor kinderen die meer dan 5 kg wegen, mag het gemengd worden met een eetlepel (ongeveer 15 ml) melk of vruchtensap. Dit mengsel wordt dan in de zuigfles aan het kind gegeven. Het mengsel moet binnen 2 uur gebruikt worden. HEMANGIOL en de voeding moeten door dezelfde persoon worden gegeven om het risico op hypoglykemie te vermijden. Als verschillende personen betrokken zijn, is een goede communicatie noodzakelijk voor de veiligheid van het kind. **CONTRA-INDICATIES:** Premature kinderen jonger dan 1 jaar bij wie de gecorrigeerde leeftijd van 5 weken niet bereikt is (de gecorrigeerde leeftijd wordt berekend door het aantal weken prematuriteit af te trekken van de reële leeftijd) • Kinderen jonger dan 1 jaar die borstvoeding krijgen, als de moeder behandeld wordt met geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn met propranolol • Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen • Astma of een voorgeschiedenis van bronchospasme • Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok • Sicksinussyndroom (inclusief sinoatriaal blok) • Bradycardie onder de volgende grenzen: Leeftijd: 0-3 maanden/ 3-6 maanden/ 6-12 maanden - Hartslag (slagen/min.): 100/90/80. Lage bloeddruk onder de volgende grenzen: Leeftijd: 0-3 maanden/ 3-6 maanden/ 6-12 maanden - Bloeddruk (mmHg): 65/45 / 70/50 / 80/55. Cardiogene shock • Hartfalen dat niet onder controle is met medicatie • Prinzmetal-angina • Ernstige verstoringen van de perifere arteriële bloedsomloop (fenomeen van Raynaud) • Kinderen die vatbaar zijn voor hypoglykemie • Feochromocytoom. **BIJWERKINGEN:** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: In klinische studies voor prolifererend infantiel hemangioom waren de meest gemelde bijwerkingen bij kinderen jonger dan 1 jaar behandeld met HEMANGIOL slaapstoornissen, verergerde luchtweginfecties zoals bronchitis en bronchiolitis in combinatie met hoesten en koorts, diarree en braken. Globaal hadden de bijwerkingen gemeld bij het gebruiksprogramma in schrijnende gevallen en in de literatuur betrekking op hypoglykemie (en gerelateerd voorval zoals hypoglykemisch insult) en verergerde luchtweginfecties met ademnood. Tabel van bijwerkingen: De volgende tabel geeft de bijwerkingen, ongeacht de dosis en de duur van de behandeling, die gemeld werden in drie klinische studies waaraan 435 patiënten deelnamen die behandeld werden met HEMANGIOL 1 mg/kg/dag of 3 mg/kg/dag gedurende een maximale behandelperiode van 6 maanden. De frequentie wordt gedefinieerd aan de hand van de volgende afspraak: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Omwille van de omvang van de database van de klinische studie worden de categorieën zelden en zeer zelden niet gegeven. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Infecties en parasitaire aandoeningen: Zeer vaak (Bronchitis) - Vaak (Bronchiolitis). Voedings- en stofwisslingsstoornissen: Vaak (Verminderde eetlust). Psychische stoornissen: Zeer vaak (Slaapstoornis-sen) - Vaak ((Agitatie, Nachtmerries, Prikkelbaarheid). Zenuwstelselaandoeningen: Vaak (Somnolentie) - Niet gekend (Hypoglykemisch insult). Hartaandoeningen: Soms (AV-blok) - Niet gekend (Bradycardie). Bloedvataandoeningen; Vaak (Perifere koude) - Niet gekend (Hypotensie, Vasoconstrictie, Fenomeen van Raynaud). Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: Vaak (Bronchospasme). Maagdarmstelselaandoeningen: Zeer vaak (Diarree, Braken) - Vaak (Obstipatie, Abdominale pijn). Huid- en onderhuidaandoeningen: Vaak (Erytheem) - Soms (Urticaria, Alopecia). Onderzoeken: Vaak (Bloeddruk verlaagd) - Soms (Bloedglucose verlaagd - Hartfrequentie verlaagd - Neutropenie) - Niet gekend (Agranulocytose - Hyperkaliëmie). Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen. Wat betreft de onderste luchtweginfecties, zoals bronchitis of bronchiolitis, werd er een verergering van de symptomen (met inbegrip van bronchospasme) gezien bij patiënten die behandeld werden met HEMANGIOL vanwege het bronchoconstrictieve effect van propranolol. Deze effecten leidden zelden tot definitieve stopzetting van de behandeling. Slaapstoornissen komen overeen met insomnia, een slaap van slechte kwaliteit en hypersomnie. Andere aandoeningen van het centraal zenuwstelsel werden hoofdzakelijk waargenomen in de vroege perioden van de behandeling. Diarree werd frequent gemeld en was niet altijd geassocieerd met een gastro-intestinale infectieziekte. Het optreden van diarree lijkt dosisafhankelijk te zijn tussen 1 en 3 mg/kg/dag. Bij geen van de gevallen was de intensiteit ernstig of leidde tot stopzetting van de behandeling. Cardiovasculaire gebeurtenissen die tijdens klinische studies werden gemeld waren asymptomatisch. In de context van de cardiovasculaire monitoring gedurende 4 uur tijdens de titratiedagen werd na de toediening van het geneesmiddel een daling van de hartslag (ongeveer 7 bpm) en van de systolische bloeddruk (minder dan 3 mmHg) gezien. Eén geval van tweedegraads atrioventriculair blok bij een patiënt met een onderliggende geleidingsstoornis leidde tot definitieve stopzetting van de behandeling. In de literatuur werden geïsoleerde gevallen van symptomatische bradycardie en hypotensie gemeld. De dalingen van het bloedglucosegehalte die tijdens klinische studies werden waargenomen, waren asymptomatisch. Niettemin werden tijdens het gebruiksprogramma in schrijnende gevallen en in de literatuur verschillende gevallen van hypoglykemie met een gerelateerd hypoglykemisch insult gemeld, vooral tijdens een vastenperiode bij een intercurrente ziekte. Gelijktijdige behandeling met systemische corticosteroïden kan het risico op hypoglykemie verhogen. In de literatuur werd bij enkele patiënten met groot geülcereerd hemangioom hyperkaliëmie gemeld. Melding van vermoedelijke bijwerkingen: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via België : Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/ 40 B-1060 Brussel Site internet: www.fagg.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** PIERRE FABRE DERMATOLOGIE - 45 place Abel Gance - F- 92100 Boulogne. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN.** EU/1/14/919/001. **DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING.** Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2014. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST.** 09/2014. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu). **AFLEVERWIJZE.** Op medisch voorschrift.

04/2017

20170205

Pierre Fabre
DERMATOLOGIE

* waarvoor systemische behandeling vereist is

We have learned that the combination of 1 corrector plus 1 potentiator is insufficient to obtain robust correction of folding of the F508del-CFTR protein. To achieve this, the combination with a second type corrector (C2) is needed that has additive or synergic activity with the first type corrector(C1) lumacaftor or tezacaftor. Combinations of 2 correctors (C1 corrector tezacaftor plus C2 correctors VX-152 or VX-440) plus the potentiator ivacaftor are now being tested in patients homozygous for F508del and even patients heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation. In human bronchial epithelial cells the 'rescue' of the CFTR-F508del protein to the cell membrane by this combination is so efficient, that clinical benefit can be expected not only in patients who are homozygous but also in patients who are heterozygous for F508del. And indeed, the results of the phase 2 trial with 4 weeks intake of VX-440 plus ivacaftor and tezacaftor, show a 10 to 12% improvement in FEV_1 in heterozygous patients taking the triple combination compared to those taking placebo. Homozygous F508del patients were first treated with iva/teza and on addition of VX 440 a further 10% improvement in FEV_1 was seen. Patients reported a marked improvement in wellbeing, and sweat chloride dropped significantly. The combination treatment was overall well tolerated and safe. Vertex has an alternative C2 correctors in the preclinical pipeline e.g. VX-659. Given the overwhelming results, it is expected that several of these combinations will progress to phase 3 trials in early 2018. The good news is that several other companies (including Galapagos, Flatley discovery labs) also have a pipeline of C1 and C2 correctors and potentiators that are also under clinical development. Other companies are developing classic CFTR modulators (Genzyme/Sanofi, Pfizer, Reata) but their work is in the preclinical phase.

QR-010 has a different mechanism of action compared to other modulators and it has been tested in patients with the F508del mutation. QR-010 is an 'antisense oligonucleotide', a short nucleotide that mirrors the genetic code of the normal messenger mRNA of the region flanking F508 and containing the three base pairs absent in F508del mRNA. The mechanism of action of this product is however not entirely known. In a first evaluation QR-010 was administered to the nose. This improved the function of the CFTR protein as measured by changes in the nasal potential test difference test, in patients homozygous for F508del. The product is now being tested for safety and efficacy after administration via aerosol. Of particular interest, the 'antisense oligonucleotide' strategy can in theory be designed to improve any mistake in the messenger mRNA code.

It is more difficult to correct class I mutations. Some work has been done in the subgroup with a premature stopcodon. In Europe around 10% of the patients with CF have at least 1 premature stopcodon, but the frequency differs very much between southern Europe (up to 30-40% of patients) versus north western Europe (hardly a few %). In these patients, translation of CFTR protein will stop at the premature stopcodon and the short protein strand will be broken down by the cell's nonsense mediated decay mechanism. Stopcodon mutations can be recognized by an X at the end of the notation (e.g. E60X, G542X of W1282X). The efficacy of 'ataluren', a medicine aimed at over-reading the premature stopcodon, has been examined. This medicine is not disease-specific. In theory, all genetic disorders caused by a premature stopcodon can be improved by this type of drug. Ataluren has been approved for use in patients with Duchenne muscular dystrophy. The conditional approval however implies that the company provides additional approve of efficacy in patients with Duchenne. The first phase 3 study in CF did not meet its primary endpoint of improving lung function. But in the subgroup of patients who were not taking inhaled aminoglycosides the primary efficacy parameter was met. It was then hypothesized that aminoglycosides compete with the binding place for ataluren on the ribosome. Eventually however, the results of the second phase 3 trial exclusively in patients not taking aminoglycosides was negative. New and more efficient 'read-through' drugs are being evaluated in the preclinical pipeline by Southern Research Institutes. In addition, a whole number of licensed drugs have been tested for read-through capacity in pre-clinical models. A few compounds seem to be effective. So far, no clinical trials have been done with these drugs in patients with CF.

Riociguat is also an existing medicine licensed for patients with heart and lung disease. Based on pre-clinical findings that the compound improves CFTR function in F508del cells, the company Bayer now examines whether riociguat has a clinical benefit in patients with CF

The last 3 products in the pipeline are all in an early stage of development and are not mutation specific. Cavosonstat is a molecule that increases the stability of the CFTR channel at the cell wall, at least when tested in tissue culture. It is thus a 'CFTR stabilizer' that can be used in combination with other CFTR modulators. A first clinical trial with this compound however did not provide any additional benefit on top of intake of Orkambi. Therefore, the development line has been stopped temporarily. Indeed, not all products in the pipeline will make it to the patients. Also unique is PTI-428, a CFTR 'amplifier'. PTI-428 stabilizes the CFTR mRNA so that more is available for translation and can then be corrected and/or potentiated. This medicine is thus designed to be used together with other CFTR modulators. The first clinical trials are ongoing.

Last but not least, the company Editas is exploring CRISPR/Cas technology for use in CF. In very general terms: with precise 'molecular scissors' the defective part in the genetic code is cut out and replaced by the correct code using a 'guide DNA'. This technology has already been proven successful in tissue culture and in organoids. We can call it 'designed correction'. The difficulty will be to introduce the entire technology into the clinical setting.

Therapies that decrease the ENaC function or activate alternative chloride channels

The big advantage of these therapies is that they are applicable to patients with CF, regardless of their *CFTR* mutation. On the other hand, these therapies are being developed for use via inhalation. They can thus only treat the lung disease, not other organ disease, in contrast with systemic therapies. Of course, there is the option to combine these strategies with CFTR modulators. (See also VX-371). Two different types of products are being tested to decrease ENaC function: replacement of defective SPLUNC, the natural inhibitor of ENAC and direct ENaC blockers. SPX-101 is an acid resistant version of the SPLUNC protein. This protein binds irreversibly the alpha, beta and gamma sub-unit of the ENaC channel. That way ENaC is being internalized. Inhalation with SPX-101 led to improved survival in the CF mouse. Tests in healthy volunteers and in patients with CF are ongoing. Previous ENaC blockers all caused intolerable side effects (e.g. pulmonary oedema, hyperkalaemia) because of systemic absorption. The ENaC blocker VX-371 is not absorbed and has been proven safe in healthy volunteers. VX-371 via inhalation is at present being tested in patients homozygous for F508del on top of treatment with Orkambi.

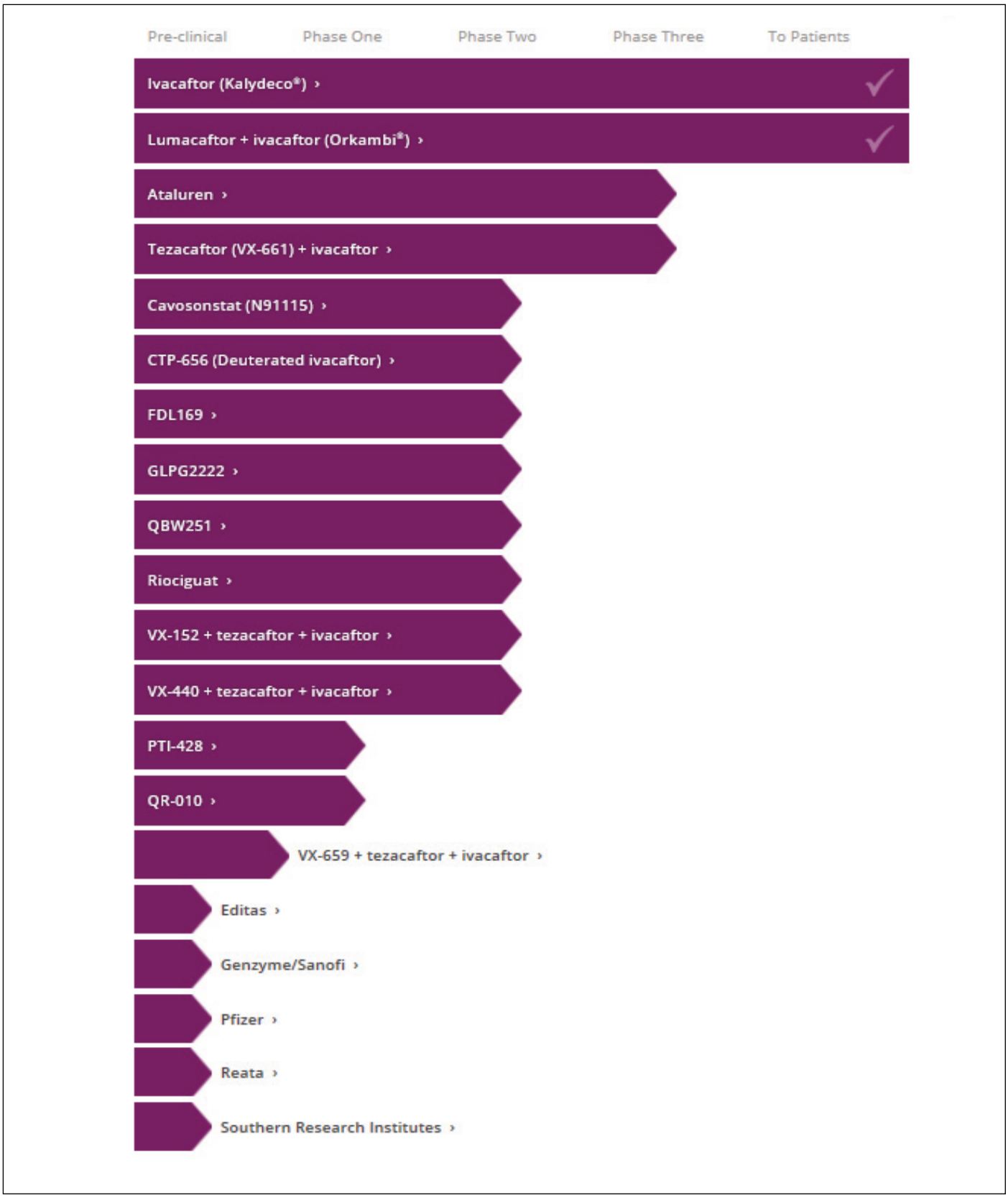
The strategy to stimulate alternative chloride channels had already been tested with 'denufosol'. Success in phase 2 clinical trials was however not confirmed in phase 3 studies. Insufficient stability of denufosol in CF sputum was one of the explanations. In recent years, the alternative chloride channels (anoctamines) have been much better characterized. Of this large group of channels ANO1 and ANO6 are expressed in the airway. The search for stimulators is ongoing.

Conclusion

The pipeline to correct the basic defect in patients with CF is very busy. Great progress has been made. In the short term, we expect most benefit from the combination of 2 correctors plus 1 potentiator. In the long term, a wide range of therapeutic strategies are being developed. Combinations of these treatments can also be tested.

With a combined approach of early diagnosis of CF via newborn screening, meticulous follow-up and intensive symptomatic treatment in CF reference centres from diagnosis on, these new therapies will improve the life expectancy and the quality of life of children and adults with CF. At present in most Western style countries more than 50% of patients with CF are adults; their number is increasing every year.

Figure 4: The pipeline of drugs to improve the CFTR defect (www.cff.org)



REFERENCES

Bosch B, De Boeck K. Searching for a cure for cystic fibrosis. A 25-year quest in a nutshell. Eur J Pediatr 2016;175(1):1-8

De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014;13(4):403-9

Fajac I, De Boeck K. New horizons for cystic fibrosis treatment. Pharmacol Ther. 2017;170:205-211.

De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. Lancet Respir Med 2016;4(8):662-74

Bell SC, De Boeck K, Amaral MD. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. Pharmacol Ther 2015;145:19-34

Jong geleerd
is oud gedaan

Hoofdzakelijk water drinken,
dat is alvast een goed begin!

Spa Reine drinken, dat is kiezen voor
de zuiverheid van een uniek water,
ideaal van jongs af aan en
zelfs al vóór de geboorte...

SPA

Op het leven

Non-operative management of intussusception: practical experience and review of the literature

Khalid Al Anbuqy, Martine Dassonville, Henri Steyaert

Department of Paediatric Surgery, Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola (HUDERF)
Université Libre de Bruxelles (ULB)

khalid.alanbuqy@huderf.be, henri.steyaert@huderf.be

Abstract

Intussusception is the most common abdominal emergency situation in infants and small children. Most cases (90%) are seen within the first 3 years of life. There has been great progress in diagnostic and therapeutic management of intussusception. Ultrasound has been shown to be the first-choice imaging technique in diagnosing intussusception for reasons of high accuracy, simultaneous exclusion of differential diagnoses, and disclosure of additional pathologies. Controversial opinions exist worldwide concerning the non-operative treatment of intussusception and also regarding outpatient management. Hydrostatic or pneumatic reduction under fluoroscopic guidance are the preferred techniques. The aim should be a success rate of at least 80% in idiopathic intussusception. Despite a growing body of literature supporting outpatient management of patients with successful enema reduction, it is still common practice to hospitalize patients for 24 to 48 hour of observation. This review summarizes different types of intussusception and outlines diagnostic aspects as well as several treatment concepts.

Introduction

Intussusception (ISS) remains one of the most common causes of bowel obstruction in infants and toddlers and is caused by the invagination of one part of the intestine into the other. Most cases (90%) are seen within the first 3 years of life, with the majority presenting between 3 and 9 months. Attempted radiologic reduction is the standard treatment for patients who are stable without clear indication for operative intervention (peritonitis, pneumoperitoneum). Several factors such as younger age, blood per rectum, and longer duration of symptoms have been previously shown to reduce the success rate of enema reduction, but none of these preclude an initial attempt in a stable patient. The preferred method of enema reduction is not standardized however, and the resultant practice variability has rendered the technical details of the procedure individual and/or institution specific. Both hydrostatic and air enemas can be used to reduce intussuscepted bowel, either under the guidance of fluoroscopy or, more recently shown, of ultrasonography. Which reduction method leads to a greater rate of success has been the subject of numerous studies; however, no clear consensus has been reached regarding the optimal reduction strategy[1].

Classification

ISS is categorized as idiopathic (95% of all cases) or secondary to a pathologic lead point like Meckel's diverticulum for example. The ileocolic form is the most common. In contrast to adult, small bowel Intussusception (SBI) in paediatrics is uncommon and self-reducing in most of the cases[2].

Clinical features

History

The patient with ISS is usually an infant, often one who has had an upper respiratory infection, who presents with the following symptoms:

Vomiting: Initially, vomiting is not bilious, but when the intestinal obstruction occurs, vomiting becomes bilious.

Abdominal pain: pain in ISS is colicky, severe, and intermittent.

Passage of blood and mucus: parents report the passage of stools, by affected children, that look like currant jelly; this is a mixture of mucus, sloughed mucosa, and shed blood; diarrhoea can also be an early sign of ISS.

Lethargy: this can be the sole presenting symptom of ISS, which makes the condition's a diagnostic challenge[3].

Physical examination

The hallmark physical findings in ISS are a right hypochondrium sausage-shaped mass and emptiness in the right lower quadrant (Dance sign). This mass is hard to detect and is best palpated between spasms of colic, when the infant is quiet[4].

Diagnosis

Imaging studies used in the diagnosis of ISS include the following:

1. Ultrasonography(US) showing the double intestinal walls (Target sign) and longitudinal (US) appearance which mimics a kidney (pseudo kidney sign).
2. Contrast enema: This is the traditional and most reliable way to make the diagnosis of intussusception in children.
3. Plain abdominal radiography is not recommended anymore since ultrasonography is becoming the gold standard for diagnosis.

Management

1. Non operative reduction

Therapeutic enemas include the hydrostatic with barium or water-soluble contrast or Pneumatic with air insufflation; the risk of major complications with these techniques is small[1,5].

2. Surgery

Indication for surgery is failure of reduction after one or several attempts, a clinically unstable patient or signs of complications detected by imaging studies. Traditionally a laparotomy through a right para umbilical incision is done. The ISS is delivered into the wound and manual reduction is attempted. Intussusceptum is milked out of intussuscipiens. If manual reduction is not possible or gangrenous segments are present, a segmental resection with an end to end anastomosis is undertaken. Recently laparoscopy has been added to the surgical armamentarium for ISS and can be performed in all cases of intussusception even in perforated ones[6].

The Queen Fabiola University Children's Hospital (HUDERF/UKZKF) experience

Trying to understand what is done in our hospital we reviewed all cases seen at our institution with the diagnosis of ISS between 2000 and 2010 retrospectively in which the results are summarized in figure 1.

Review of literature

We reviewed the literatures on paediatric ISS under 18 years of age using the Pub Med, Scopus and Cochrane databases through the key words: intussusception, surgery, children, infant, ultrasound, fluoroscopy.

We found 275 articles in the last 10 years with 3 meta-analysis and systematic reviews published respectively in 2013, 2014 and 2015 consecutively.

The first review was an institutional analysis and systematic review with meta-analysis of pneumatic versus hydrostatic reduction for paediatric ISS [1]. The

objective of this study was to evaluate results of pneumatic versus hydrostatic reduction. 19 articles /5,559 reduction episodes where included.

In this review authors found an overall success rates of 65.64% for hydrostatic reduction and overall success rate of 76.28% for pneumatic reduction.

The overall perforation rate was 0.74% for both groups.

Authors conclude that "Pneumatic reduction should be the method of choice for the treatment of ISS in children who are hemodynamically stable without signs of peritonitis".

The second review was a meta-analysis comparing the same both techniques[5] over a longer period of time from 1966 until 2013 and included 102 articles with 32,451 patients. The objective of this study was again to evaluate the effectiveness and safety of air versus liquid enema reduction.

This second review found a success rates of 69,6% for liquid enema and 82,7% for air enema with a perforation rate of 0.39% for air enema and 0.43% for liquid enema.

Recurrence rates were of 6% (3.1% within 48h) for air enema and 7.3% (3.2% within 48h) for liquid enema.

This study also concludes that air enema gives better results than liquid enema.

The third meta-analysis studied the recurrence rate after different techniques of enema reduction[7]. It included 69 articles. The objective of this study was to estimate the overall, 24 and 48-hour, recurrence rate.

Results showed an overall recurrence rates of 12.7% (24h:3.9% ,48h:5.4%) with contrast enema(CE), 7.5% (24h:3.9% ,48h:6.6%) with ultrasound-guided non contrast enema (UGNCE) and 8.5% (24h: 2.2%, 48h:2.7%) with fluoroscopy-guided air enema (FGAE).

The authors conclude that the risk of early (within 48 hours) recurrence rate is low whatever the technique used and that, therefore, an outpatient care basis should be considered in most patients.

Conclusion:

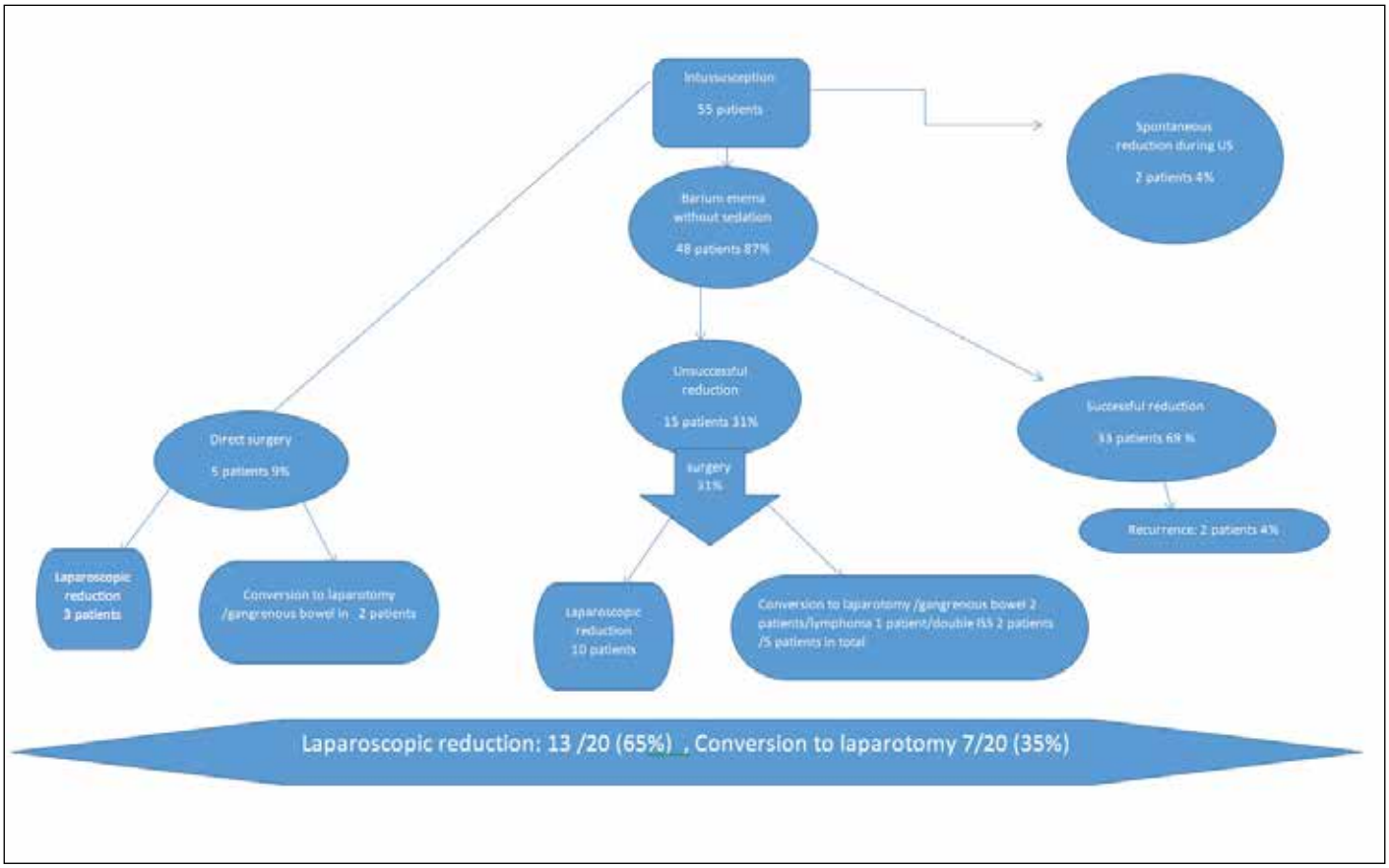
If initial reduction is not contra indicated, pneumatic reduction seems to achieve better results than hydrostatic enema. The low risk of early (within 48h.) recurrence after enema reduction suggests an outpatient management, in particular because parents are aware of the symptoms after a first episode.

In case of unsuccessful reduction, a laparoscopic approach must be proposed as second diagnostic and therapeutic option. In case of difficulty, for example necrotic intestinal loop a conversion to a standard laparotomy is always easy. In order to increase the success rate of radiologic reduction, sedation or general anaesthesia seems to be the way to go.

REFERENCES:

1. Beres AL, Baird R. An institutional analysis and systematic review with meta-analysis of pneumatic versus hydrostatic reduction for pediatric intussusception. Surgery. 2013;154(2):328-34
2. Ko SF, Lee TY, Ng SH, Wan YL, Chen MC, Tiao MM, et al. Small bowel intussusception in symptomatic pediatric patients: experiences with 19 surgically proven cases. World J Surg. 2002;26(4):438-43
3. d'Escrienne MM , Velin P, Filippigh P ,Steyaert H, Valla JS ,Perelman S, et al. Lethargic form of acute intestinal intussusception in an infant. Arch Pediatr 1996;3(1):44-6
4. O'Neil JA Jr, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG, Caldamone AA, editors. Principles of pediatric surgery. 2nd edition. London, Mosby, 2003
5. Sadigh G, Zou KH, Razavi SA, Khan R, Applegate KE. Meta-analysis of Air Versus Liquid Enema for Intussusception Reduction in Children. AJR Am J Roentgenol. 2015;205(5):W542-9
6. Bailey AK, Wales PW and Gerstle JT. Laparoscopic versus open reduction of intussusception in children: a single-institution comparative experience. J Pediatr Surg 2007; 42(5):845-8
7. Gray MP, Li SH, Hoffmann RG, Gorelick MH. Recurrence rates after intussusception enema reduction: a meta-analysis. Pediatrics. 2014;134(1):110-9

Figure 1: the HUDERF experience



(werkelijke grootte)

De enige luier ontworpen voor de kleinste baby's*

Pampers®
#LittleFightersBE

*Met trots schenken wij de opbrengsten van de verkoop van deze Preemie Protection producten (maat -3, -2, -1) aan de prematurenzorg.

Probiotics as a dietary supplement may relieve pain in children with recurrent abdominal pain.

In collaboration with Cebam, Cochrane Belgium (http://belgium.cochrane.org)

Bert Avau[1,2], Trudy Bekkering[1], Filip Cools[1]

[1] Belgian Centre for Evidence-Based Medicine (Cebam)
[2] Centre for Evidence-Based Practice (CEBaP) of the Belgian Red Cross-Flanders

Clinical question:

Which dietary or pharmacological interventions are effective to treat recurrent abdominal pain in children?

Context:

Recurrent abdominal pain, including irritable bowel syndrome, is a condition affecting 4 to 25% of school-age children at some stage, severe enough to interfere with their daily lives. A whole range of dietary and pharmacological interventions have been suggested to alleviate pain and improve functioning.
This Cochrane Corner gives an overview of two Cochrane reviews, addressing the effectiveness of either dietary or pharmacological interventions for recurrent abdominal pain, as defined by the Rome III criteria. Dietary interventions were compared against placebo or no intervention, while pharmacological interventions were compared against placebo, no intervention, patients on a waiting list or standard care. The primary outcomes of these reviews were frequency, intensity, duration and improvement in pain. School performance, social or psychological functioning and quality of daily life were defined as secondary outcomes.

Summary of the results:

The review on dietary interventions identified 19 trials, including 1453 participants. The studies were subdivided into four categories: Probiotics-based interventions (13 studies), fibre-based interventions (4 studies), low FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) diets (1 study) and fructose restriction diets (1 study). The review on pharmacological interventions found 16 trials (1024 participants), studying treatments with antidepressants, antibiotics, antihistamines, antispasmodics, a dopamine receptor antagonist and treatment with a hormone.

Children receiving probiotics were more likely to have an improvement in pain at 0 to 3 months postintervention (7 studies, 722 participants), compared to placebo (placebo: 421 per 1000 vs probiotics: 542 per 1000, 95%CI* 438 to 642). In addition, they appeared to experience a decrease in both pain frequency (6 studies, 523 participants) and intensity (7 studies, 575 participants) at this time interval.

In 2 studies (136 participants), interventions with fibre did not result in an increased likeliness to have an improvement of pain at 0 to 3 months postintervention (placebo: 391 per 1000 vs fibre: 541 per 1000, 95%CI 372 to 701). Furthermore, no decrease in pain intensity could be demonstrated (2 studies, 135 participants). For low FODMAP and fructose restriction diets only one study could be identified, from which no reliable conclusions could be drawn.
The trials involving pharmacological interventions were too heterogeneous to be combined. Although some single studies found positive results, all of these studies had important weaknesses. None of the positive results have been reproduced in subsequent studies. Therefore, no convincing evidence was found to support the use of medication in the treatment of recurrent abdominal pain in children.
Secondary outcomes were reported variably and inconsistently, for which no overall estimate could be made. Adverse events were monitored by most studies, but no adverse events were reported.

Remarks:

Evidence concerning the use of probiotics was of moderate (likeliness of pain improvement) to low quality (pain frequency and intensity), while outcomes on the use of fibre-based interventions were of low quality. Reasons to reduce our confidence in the reported outcomes are heterogeneity between studies, imprecise results and an unclear risk of bias due to incomplete outcome data and selective reporting.

Conclusion:

Probiotics may reduce pain in children with recurrent abdominal pain. The effectiveness of fibre supplements could not be demonstrated. There is too little evidence to make firm conclusions about low FODMAP diets, fructose restriction diets or drug treatments.

Implications for practice: In children with recurrent abdominal pain, prescription of probiotics can be considered. There is however no reliable evidence to support medication use in these patients.

Access the full text of these reviews via the Cebam Digital Library for Health (www.cebam.be/nl/cdlh or www.cebam.be/fr/cdlh)

* CI: confidence interval

REFERENCES

Newlove-Delgado TV, Martin AE, Abbott RA, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, Logan S. Dietary interventions for recurrent abdominal pain in childhood. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 23;3:CD010972.

Martin AE, Newlove-Delgado TV, Abbott RA, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, Logan S. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain in childhood. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 6;3:CD010973.

Editorial Policy

ISSN 2466-8907 (printed edition)
ISSN 2566-1558 (digital edition)

Aims and scope

The *Belgian Journal of Paediatrics* is published by the Belgian Society of Paediatrics.
The *Belgian Journal of Paediatrics* publishes original articles, special reports, review articles, short communications, case reports, letters to the editor, and commentaries on all aspects of paediatrics.
The *Belgian Journal of Paediatrics* is published quarterly.

Editors

Editors: S. Cadranel, M. Raes
Editorial board: S. Cadranel, M. Raes, N. Francotte, A. Rochtus, M. Wojciechowski
Editorial office: UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven
Publisher: H Consult, Chaussée de Bruxelles 94b, 1410 Waterloo
Owner: Belgische Vereniging voor Kindergeneeskunde – Société Belge de Pédiatrie

Instructions for authors

Submission information

Manuscripts must be submitted in Word (single-spaced) and sent by e-mail to the editor at BJ-Ped@hotmail.com. All manuscripts considered for publication undergo peer review. In order to be eligible for peer review manuscripts must comply with the guidelines described in the instructions for authors. Manuscripts not prepared according to the instructions for authors will be returned to the author(s) without review.

A submitted manuscript must be an original contribution not previously published (except as an abstract, as part of a published lecture or a thesis, or with authorization of the publisher). Each person listed as an author is expected to have participated in the study to a significant extent. Although the editors and reviewers make every effort to ensure the validity of published manuscripts, the final responsibility rests with the authors, not with the Journal, its editors, or the publisher.

Language: the preferential use of English (UK) is strongly encouraged. Papers can also be submitted in French or Dutch.

Title: should be in English. If the article is written in French or Dutch, a subtitle in the language of the article is added under the English title.

Abstracts should always be in English and limited to 250 words. Do not cite references in the abstract.

Text: Organize the manuscript into four main headings: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion, followed by a conclusion. Define abbreviations at first mention in text and in each table and figure.

Data Analysis: Description of data analyses should provide the specific methods used, their rationale, the underlying assumptions, whether data met those assumptions, and how any missing data were handled.

Abbreviations should be defined at first mention in the text and used consistently thereafter.

Units of measurement and laboratory values: measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (meter, kilogram, or liter) or their decimal multiples. Temperatures should be in degrees Celsius. Blood pressures should be in millimeters of mercury. Hematologic, clinical chemistry, and other measurements can be provided in local or International System of Units (SI) with normal values between brackets.

Drugs and other products: non-proprietary names of drugs or other products should be used, unless a specific trade name is essential for discussion.

Eponyms and acronyms: eponyms should be used in their non-possessive form (e.g. Down syndrome and not Down's syndrome). Acronyms should be avoided; if this is not possible they should be fully explained when first used.

Tables should be submitted as separate files in Word or embedded Excel. Each table must have a title. Screen captured tables are not allowed.

Figures should be submitted as separate files in JPEG format. The resolution should be preferably 600 DPI. Each figure must have a legend. Legends should be typed on a separate manuscript page, directly following the reference list.

Patient privacy and informed consent: it is the author's responsibility to ensure that a patient's privacy is carefully protected and to verify that any experimental investigation with human subjects reported in the manuscript was performed according to all the guidelines for experimental investigation with human subjects required by the institution(s) with which all the authors are affiliated.

Permissions: Authors must submit written permission from the copyright owner (usually the publisher) to use direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted form elsewhere, along with complete details about the source.

Footnotes can be used to give additional information. Footnotes should be numbered consecutively.

References: authors are responsible for the accuracy of the cited references. References must be numbered sequentially as they appear in the text. Reference numbers in the text must use superscript. Separate by a comma if more than one reference is cited, for example [1, 5, 8]. For sequences of consecutive numbers the first and last number of the sequence should be separated by a hyphen, for example [1-4]. Only published papers or papers in press should be included in the reference list. Personal communications or unpublished data must be cited in parentheses in the text with the author's names, the source and year.

The reference list, numbered in the order of mention in the text, must appear at the end of the manuscript. If there are 6 or fewer authors or editors they must all be listed; if there are 7 or more, the first 6 should be listed and 'et al.' added. Refer to the List of Journals Indexed in Index Medicus for abbreviations of journal names, or access the list at http://www.nlm.nih.gov/archive/20130415/tsd/serials/lji.html.
References must follow the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Examples can be found on the website of the U.S. National Library of Medicine: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Acknowledgements should be placed in a separate section after the conclusion.

Title page: a title page should accompany all submissions and provide following information:

a. Complete manuscript title
b. Authors' full names, in order first name (given name) then last name (family name), and affiliations
c. Name and address for correspondence, including fax number, telephone number, and e-mail address
d. Up to five keywords in English
e. The contribution of each author (see authorship criteria in the editorial policy)
f. The word count of the manuscript body (excluding abstract, keywords, references and figure legends), number of figures and number of tables
g. A statement that the manuscript has not been and will not be submitted to any other journal while it is under consideration by the Belgian Journal of Paediatrics
h. If the article reports a clinical trial: the registration number and the site of registry

Patient information: a written informed consent for publication of any information possibly identifying patients should be added as a separate page.

Disclosure of potential conflicts of interest: each author should submit a separate filled-in ICMJE form for disclosure of potential conflicts of interest (downloadable at http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/).

Article types

Original Articles: original articles are full-length reports of original research. Authors should aim for accuracy, clarity, and brevity. Long introductions, repetition of data among tables, figures, and the text, and unfocused discussions should be avoided. Include an abstract of no more than 250 words. No more than 30 references permitted.

Review Articles: review articles are usually solicited by the Editorial Board. However, unsolicited reviews of exceptional interest will also be considered. Reviews should be balanced and unbiased. Include an abstract of no more than 250 words.

Short Communications: brief reports on topics relevant to the Belgian Journal of Paediatrics reader and preliminary reports of original studies of relevant scientific importance. Short Communications must not exceed 1500 words (excluding the title, author names, abstract and references), 1 table and/or 1 figure, and no more than 8 references. Include an abstract of 100 words or less.

Case Reports: case reports must not exceed 1500 words (excluding the title, author names, abstract and references), and may include up to three tables and figures and no more than 8 references. Include an abstract of 100 words or less.

Letters to the Editor: letters should be brief (less than 250 words and 3 references), and will be published at the discretion of the editor.

Made in Belgium: summary of a PhD thesis in Belgium. The summary must not exceed 2000 words (excluding title, author names and references). The title of the PhD thesis must be followed by a subtitle "PhD thesis presented on [date¬] at [university or high school], [city], Belgium. The author is the PhD student.

After acceptance

Corresponding authors will receive electronic page proofs to check the copy-edited and typeset article before publication. Portable document format (PDF) files of the typeset pages and support documents will be sent to the corresponding author by e-mail. It is the author's responsibility to ensure that there are no errors in the proofs. Changes that have been made to conform to journal style will stand if they do not alter the authors' meaning. Only the most critical changes to the accuracy of the content will be made. The publisher reserves the right to deny any changes that do not affect the accuracy of the content. Proofs must be checked carefully and corrections returned within 1 week of reception.

Copyright: by accepting publication in the Belgian Journal of Paediatrics authors automatically transfer copyright to the journal. Authors will receive a PDF file for personal use only.

Reprints: reprints are available for members of the Belgische Vereniging voor Kindergeneeskunde – Société Belge de Pédiatrie from the website of the society at http://bvk-sbp.be.

Editorial policy

Editorship: the editors have full authority over the editorial content of the Journal and the timing of publication of that content.

Authorship criteria: Authors should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" available at www.icmje.org. Only persons that have substantially contributed to all of the following are considered as authors: conception and design, acquisition, analysis and interpretation of data; drafting the article or revising it critically; final approval of the version published. The first and, if different, the corresponding author should declare on the title page that these criteria have been satisfied.
Persons who have contributed to the study or manuscript but who do not fulfil the criteria for authorship are to be listed under a heading 'acknowledgments'. Financial and material support should also be acknowledged.
Any change in authors after initial submission must be approved by all authors and must be explained to the Editor. The Editor may contact any of the authors and / or contributors to verify whether they agree to any change.
The authors are fully responsible for the propositions and statements in their article. Neither the editors, editorial board and publisher of the TBK-JPB nor the executive board of the Belgian Paediatric Society are responsible for mistakes or omissions.

Ethical standards: human subjects research requires ethics committee approval. This should be documented in the 'methods' section of the paper. No information possibly identifying patients should be included in the paper, unless the information is essential for scientific purposes and a written informed consent for publication was obtained. This should be added as a separate page to the manuscript. Even when consent was given, identifying details should be omitted if not essential. Special attention should be given to patient's images, names, initials, hospital numbers. The registration number and the site of registry of clinical trials should be provided on the letter of submission.

Duplicate or prior publication: only original manuscripts can be accepted that have not been published before (except in the form of an abstract, as part of a published lecture or a thesis, or with authorization of the publisher).
Reproducing material from other sources: any written or illustrative material that has been or will be published elsewhere must be duly acknowledged and accompanied by the written consent of the copyright holder.
The articles published in Belgian Journal of Paediatrics can be published in other journals with authorization of the editors.

Negative studies: the Belgian Journal of Paediatrics agrees with the International Committee of Medical Journal Editors statement regarding the obligation to publish negative studies.

Peer review: all received papers will be peer reviewed by 2 reviewers designated by the editors. After review decision will be made to reject, accept as such or with minor or major revisions. The reviewers' names will be blinded to the authors. Revised manuscripts will be submitted again to the reviewers. The editors are responsible for the final decision to accept or reject a manuscript. Authors will be notified about the decision and, if the manuscript is accepted, the timing of publication.

Advertising: advertisers are not allowed to influence or modify the content of accepted articles before publication. Advertisement of products like alcohol, tobacco or products known to be harmful for children's health are not allowed in the journal. Editors have the final authority to accept advertisements in each published issue of the journal. Each advertisement is clearly identified as such and is not inserted in the flow of an article. The Belgian Society of Paediatrics oversees the advertising policy of the journal.

EAU THERMALE

Avène

XeraCalm A.D hope

Retrouvez l'espoir d'une **VIE SANS GRATTAGE**

PEAUX SÈCHES À TENDANCE ATOPIQUE - TOUTES LES SÉCHERESSES PRURIGINEUSES

Une formule émolliente MULTI-PERFORMANTE :

- **I-modulia®** → Diminue les démangeaisons
- **Cer-oméga** → Restaure la barrière épidermique
- **Eau thermale d'Avène** → Apaisante et anti-irritante

Une efficacité clinique confirmée sur plus de **6.000** sujets

- **5 jours:** temps moyen de disparition des sensations de démangeaisons*
- **Microbiome cutané** rééquilibré
- **9/10** patients n'ont plus de poussées après 3 mois**

NOURRISSONS
ENFANTS
ADULTES

SANS
CONSERVATEUR
PARFUM
COLORANT
ALCOOL

sterile COSMETICS®

Pour en savoir plus : **www.xeracalm-ad-hope.be**

20170125

** Etude clinique post-marketing sur 1.711 patients (France, DOM-TOM, Italie) – pour 75% des patients utilisation de XeraCalm A.D seul 1 à 2 fois par jour pendant 7 jours dans l'indication xéroses prurigineuses*
*** Etude contrôlée, randomisée versus excipient – 2 applications/jour de XeraCalm A.D Crème, 3 mois de suivi après 15j d'application d'un dermocorticoïde 5 pays – 334 patients*

Laboratoires dermatologiques Avène PARIS

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: HEMANGIOL 3,75 mg/ml, solution buvable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** 1 ml de solution contient 4,28 mg de chlorhydrate de propranolol correspondant à 3,75 mg de propranolol base. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution buvable. Solution buvable limpide, incolore à légèrement jaune, avec une odeur fruitée. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** HEMANGIOL est indiqué dans le traitement des hémangiomes infantiles proliférátifs nécessitant un traitement systémique: Hémangiomes entrainant un risque vital ou fonctionnel, Hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples, Hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration. Le traitement doit être instauré chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic, le traitement et la prise en charge des hémangiomes infantiles, dans un environnement clinique contrôlé dans lequel des installations adéquates pour la prise en charge des réactions indésirables, y compris celles nécessitant des mesures d'urgence, sont disponibles. Posologie: La posologie est exprimée en propranolol base. La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour, répartie en deux prises séparées de 0,5 mg/kg. Il est recommandé d'augmenter la dose jusqu'à la dose thérapeutique, sous surveillance médicale, de la manière suivante : 1 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 2 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 3 mg/kg/jour en dose d'entretien. La dose thérapeutique est de 3 mg/kg/jour, administrée en 2 prises séparées de 1,5 mg/kg, le matin et en fin d'après-midi, avec un intervalle d'au moins 9 heures entre deux prises. Le médicament doit être pris pendant ou juste après un repas. Si l'enfant ne mange pas ou vomit, il est recommandé de ne pas administrer la dose. Si l'enfant recrache une dose ou ne prend pas tout le médicament, il convient de ne pas lui administrer une autre dose et d'attendre la dose suivante prévue. Au cours de la phase de titration, chaque augmentation posologique doit être réalisée sous surveillance médicale dans les mêmes conditions que pour l'administration de la dose initiale. Après la phase de titration, la dose sera réajustée par le médecin en fonction de l'évolution du poids de l'enfant. Une surveillance clinique de l'état de l'enfant et un réajustement de la posologie doivent être effectués au moins une fois par mois. Durée du traitement: HEMANGIOL doit être administré pendant une période de 6 mois. L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la dose. Chez la minorité de patients qui présentent une rechute des symptômes après l'arrêt du traitement, celui-ci peut être réintroduit dans les mêmes conditions avec une réponse satisfaisante. Populations particulières: En l'absence de données d'efficacité clinique et de sécurité, HEMANGIOL ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 5 semaines. Il n'y a pas de données d'efficacité et de sécurité dans les essais cliniques menés avec HEMANGIOL permettant de recommander l'instauration d'un traitement par HEMANGIOL chez l'enfant âgé de plus de 5 mois. Enfants insuffisants hépatiques ou rénaux: En l'absence de données, l'administration du produit n'est pas recommandée chez l'enfant insuffisant hépatique ou rénal. Mode d'administration. Voie orale. HEMANGIOL doit être administré pendant ou juste après un repas afin d'éviter le risque d'hypoglycémie. Il doit être administré directement dans la bouche de l'enfant à l'aide de la seringue pour administration orale graduée en mg de propranolol base fournie avec le flacon de solution buvable (voir les instructions d'utilisation à la rubrique 3 de la notice). Le flacon ne doit pas être agité avant utilisation. Si nécessaire, le médicament peut être dilué dans une petite quantité de lait pour bébé ou de jus de pomme et/ou d'orange adapté à l'âge de l'enfant. Ne pas verser le produit dans un biberon plein. Le mélange peut être effectué avec une cuillérée à café (environ 5 ml) de lait pour les enfants pesant jusqu'à 5 kg ou avec une cuillerée à soupe (environ 15 ml) de lait ou de jus de fruit pour les enfants pesant plus de 5 kg et administré dans un biberon. Le mélange doit être utilisé dans un délai de 2 heures. HEMANGIOL et le repas doivent être donnés par la même personne afin d'éviter le risque d'hypoglycémie. Si plusieurs personnes sont impliquées, une bonne communication est essentielle pour garantir la sécurité de l'enfant. **CONTRE-INDICATIONS:** Prématuré n'ayant pas atteint l'âge corrigé de 5 semaines (l'âge corrigé étant calculé en soustrayant le nombre de semaines de prématurité de l'âge réel) • Nouveau-né allaité par sa mère traitée par des médicaments contre-indiqués avec le propranolol • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients • Asthme ou antécédent de bronchospasme • Blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés • Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire) • Bradycardie au-dessous des limites suivantes : Age: 0-3 mois/ 3-6 mois/ 6-12 mois - Fréquence cardiaque (battements/min): 100/90/80. Hypotension artérielle au-dessous des limites suivantes: Age: 0-3 mois/ 3-6 mois/ 6-12 mois - Pression artérielle (mm Hg): 65/45 / 70/50 / 80/55. Choc cardiogénique • Insuffisance cardiaque non contrôlée par un traitement • Angor de Prinzmetal • Troubles artériels périphériques sévères (syndrome de Raynaud) • Enfants prédisposés à l'hypoglycémie • Phéochromocytome. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Résumé du profil de tolérance: Dans les essais cliniques conduits dans les hémangiomes infantiles proliférátifs, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants traités par HEMANGIOL ont été des troubles du sommeil, des infections respiratoires majorées telles que bronchite et bronchiolite associées à une toux et une fièvre, des diarrhées et des vomissements. Globalement, les effets indésirables rapportés au cours du programme d'autorisation temporaire d'utilisation et dans la littérature ont été des hypoglycémies (et les événements associés tels que des crises convulsives hypoglycémiques) et des infections respiratoires majorées associées à une détresse respiratoire. Liste tabulée des effets indésirables: Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés, quelles que soient la dose et la durée du traitement, dans trois études cliniques conduites chez 435 patients traités par HEMANGIOL à la dose de 1 mg/kg/jour ou de 3 mg/kg/jour sur une durée maximale de traitement de 6 mois. La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Compte tenu de la taille de la base de données des essais cliniques, les catégories Rare et Très rare ne sont pas représentées. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Infections et infestations: Très fréquent (Bronchite) - Fréquent (Bronchiolite). Troubles du métabolisme et de la nutrition: Fréquent (Diminution de l'appétit). Affections psychiatriques: Très fréquent (Troubles du sommeil) - Fréquent (Agitation, Cauchemars, Irritabilité). Affections du système nerveux: Fréquent (Somnolence) - Fréquence indéterminée (Crise convulsive hypoglycémique). Affections cardiaques: Peu fréquent (Bloc AV) - Fréquence indéterminée (Bradycardie). Affections vasculaires; Fréquent (Extrémités froides) - Fréquence indéterminée (Hypotension artérielle, Vasoconstriction, Syndrome de Raynaud). Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent (Bronchospasme). Affections gastro-intestinales: Très fréquent (Diarrhées, Vomissements) - Fréquent (Constipation, Douleur abdominale). Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent (Erythème) - Peu fréquent (Urticaire, Alopécie). Investigations: Fréquent (Diminution de la pression artérielle) - Peu fréquent (Diminution de la glycémie, Diminution de la fréquence cardiaque, Neutropénie) - Fréquence indéterminée (Agranulocytose,Hyperkaliémie). Description d'effets indésirables sélectionnés. Concernant les infections des voies respiratoires inférieures telles que la bronchite ou la bronchiolite, une aggravation des symptômes (y compris de bronchospasme) a été observée chez des patients traités par HEMANGIOL en raison de l'effet bronchoconstricteur du propranolol. Ces effets ont dans de rares cas conduit à l'arrêt définitif du traitement. Les troubles du sommeil recouvrent l'insomnie, un sommeil de mauvaise qualité et l'hypersomnie. Les autres affections du système nerveux central ont principalement été observées en début de traitement. Des diarrhées ont été fréquemment rapportées sans être systématiquement associées à une maladie gastro-intestinale infectieuse. La survenue de diarrhées semble dose-dépendante entre 1 et 3 mg/kg/jour. Aucun cas n'a été d'intensité sévère et n'a conduit à l'arrêt du traitement. Les événements cardiovasculaires rapportés au cours des études cliniques ont été asymptomatiques. Lors des 4 heures de surveillance cardiovasculaire réalisée pendant les jours de titration, une diminution de la fréquence cardiaque (d'environ 7 bpm) et de la pression artérielle systolique (< 3 mm Hg) a été observée après l'administration du médicament. Un cas de bloc cardiaque auriculoventriculaire du second degré chez un patient avec des troubles de la conduction sous-jacents a entraîné l'arrêt définitif du traitement. Des cas isolés de bradycardie symptomatique et d'hypotension artérielle ont été rapportés dans la littérature. Les baisses de la glycémie observées au cours des études cliniques ont été asymptomatiques. Toutefois, plusieurs cas d'hypoglycémie associée à une crise convulsive hypoglycémique ont été rapportés au cours du programme d'autorisation temporaire d'utilisation et dans la littérature, notamment en cas de jeûne lors d'une maladie concomitante. Le traitement concomitant par corticoïdes systémiques peut majorer le risque d'hypoglycémie . Une hyperkaliémie a été rapportée dans la littérature chez quelques patients avec un hémangiome ulcéré étendu. Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** PIERRE FABRE DERMATOLOGIE - 45 place Abel Gance - F- 92100 Boulogne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/14/919/001. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION.** Date de première autorisation : 23 avril 2014. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 09/2014. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE.** Sur prescription médicale.

04/2017

Prix Public	195,53 €
Ticket mod. ordinaire	11,80 €
Ticket mod. préfér.	7,80 €

L'HÉMANGIOME INFANTILE

Hemangiol®

PROPRANOLOL

Nouveau traitement standard

PARTENAIRE OFFICIEL BRONZE - 2017

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE SOUTIENT LA SOCIÉTÉ BELGE DE PÉDIATRIE

La seule et unique solution pédiatrique orale approuvée pour l'hémangiome infantile *

20170205

Pierre Fabre DERMATOLOGIE

* Nécessitant un traitement systémique