



Vak

2.B.2

Samenvatting

Zelfstudieopdrachten Week 10

JoHo Samenvattingen

JoHo biedt een compleet pakket samenvattingen aan. In dé studentenwinkels van Nederland vind je bijvoorbeeld uitgebreide boekuittreksels, stamplijsten, handige schema's, samenvattingen van arresten, collegeaantekeningen en oude tentamens met uitwerkingen. Deze producten zijn aanvullend op je lesstof en studieboeken, besparen je tijd, vergroten je slagingskans en worden niet voor niets door vrijwel iedere student in de grote studentensteden al jaren als onmisbaar ervaren!

Kijk voor het actuele aanbod op JoHo.nl

Bij de samenstelling van de samenvattingen proberen we zoveel mogelijk de kwaliteit te waarborgen. We kunnen echter geen verantwoordelijkheid aanvaarden voor het gebruik ervan. De materialen dienen als hulpmiddel en niet als vervanging van bijvoorbeeld het volgen van onderwijs of het bestuderen van boeken.

Hoe te verkrijgen?

Online via JoHo.nl

Een groot gedeelte van het aanbod is online gratis te gebruiken voor JoHo donateurs

Bestellen via JoHo.nl

Het volledige aanbod is per post te bestellen via JoHo.nl

In het JoHo center Den Haag

Het volledige aanbod is hardcopy verkrijgbaar in het JoHo center van Den Haag.

Werken voor JoHo

JoHo zoekt voortdurend afgestudeerden voor het maken en controleren van de samenvattingen.

JoHo centers

Je vindt de JoHo centers in Amsterdam, Den Haag, Groningen, Leiden, en Utrecht. Voor adressen en openingstijden, kijk op JoHo.nl

The World of JoHo



Waar je alles kunt boeken en zoeken voor je studie, stage, project, baan, cursus en reis in het buitenland

JoHo **helpt** wereldwijd talent te ontwikkelen, kennis over te dragen en samen te werken.

JoHo **werkt** wereldwijd voor studenten, reizigers, vrijwilligers, expats en ondernemers.

JoHo **geeft** wereldwijd kortingen, hulp, advies, bemiddeling en gratis gidsen.

Zelfstudieopdrachten

ZO 1: Immunomechanismen bij reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis (RA) wordt beschouwd als een auto-immuun ziekte die wordt gekarakteriseerd door chronische ontsteking van meerdere gewrichten dat kan leiden tot destructie van kraakbeen en bot. RA treft circa 1-2% van de Nederlandse bevolking, vooral vrouwen. De oorzaak van RA is nog steeds onbekend.

Een gezond synovium bestaat uit 1 à 2 cellagen en bevat type A (macrofagen) en type B (fibroblasten) synoviocyten. De ontstoken gewrichten van RA patiënten bevatten naast macrofagen/fibroblasten vele andere cellen, waaronder granulocyten, dendritische cellen, T cellen, B cellen en plasma cellen (antilichaam producerende B cellen).

In RA patiënten en in proefdiermodellen voor RA worden zowel autoreactieve CD4 T-cellen (T helper cellen) als ook autoantilichamen gevonden. Autoreactieve T cellen en antilichamen kunnen aanleiding geven tot activatie van effector cellen, zoals macrofagen, en deze aanzetten tot de productie van ontstekingsbevorderende cytokinen, zoals TNF- α en IL-1 β . De cytokinen kunnen op hun beurt osteoclasten (botafbrekende cellen) activeren, waardoor de osteoclastenbotafbrekende enzymen en zuur gaan produceren. Hierdoor ontstaan de karakteristieke boterosies in RA. Naast de bijdrage van T cellen, macrofagen, cytokinen en antilichamen spelen fibroblasten ook een belangrijke rol in de pathologie van RA door uitscheiding van chemokines, matrix afbrekende enzymen (zoals metalloproteasen en collagenasen) en cytokinen.

De kans om RA te ontwikkelen is gedeeltelijk genetisch bepaald (15% concordantie in een-eiige tweelingen) en is onder meer geassocieerd met bepaalde HLA klasse II allelen en met bepaalde polymorfismen in cytokine genen (IL-10) en in een Fc receptor voor IgG.

Eigenlijk is er geen goede definitie van RA maar is er een consensus ontwikkeld door klinische experts waarbij de klinische verschijnselen van patiënten met klassieke RA zijn vergeleken met patiënten met langdurige RA (met een gemiddelde ziekteduur van 8 jaar). Als de patiënt aan 4 van de 7 fenotypische kenmerken ("symptomen") voldoet wordt de diagnose RA gesteld (volgens de ACR criteria van 1987). Op dit moment worden nieuwe criteria ontwikkeld voor de diagnose van (hele) vroege (actuele maar ook potentiële) RA.

Reumafactor bepaling berust op het principe dat reumafactoren de eigenschap hebben te binden aan het Fc gedeelte van humaan IgG en vaak ook aan IgG van diverse diersoorten. Klassiek worden reumafactoren bepaald met de agglutinatiereactie. Meer recentelijk zijn voor de bepaling van reumafactoren ELISA's uitgewerkt.

Pathogenese van RA

Proinflammatoirecytokinen die belangrijk zijn in de pathogenese van reumatoïde artritis:

- TNF α
- IL-1 β
- IL-6

T-cel subsets die betrokken zijn in de pathogenese van RA:

- Th1: proinflammatoir
- Th2: beschermend
- Th17: proinflammatoir / destructief
- Treg: regulerend

Gebaseerd op cel type kunnen de cytokinen in RA worden ingedeeld in de hoofdgroepen:

- T-celcytokinen (o.a. IL-17, IFN- γ , IL-4)
- Monocyten/macrofagencytokinen (o.a. TNF, IL-1, IL-6)

Twee autoantilichamen die vooral in RA voorkomen:

- Reumafactor (RF)
- antilichamen gericht tegen gecitrullineerde peptiden/eiwitten (ACPA = anti-citrullinated protein/peptide antibodies) bijvoorbeeld anti-CCP antilichamen. ACPA zijn zeer specifiek voor RA.

Autoantilichamen vormen **immuuncomplexen (IC)** en binden aan **Fc γ -Receptoren (Fc γ R)** op bijvoorbeeld macrofagen / B cellen. Hierdoor worden deze cellen geactiveerd waarbij er **proinflammatoire cytokinen** vrijkomen. Complement bindende antilichamen zorgen voor **activatie van het complement systeem** dat bijdraagt aan het ontstekingsproces.

RANKL is essentieel voor osteoclastogenese en activatie van osteoclasten (bot afbrekende cellen). OPG (Osteoprotegerin) is een decoy eiwit dat kan binden aan RANKL en voorkomt dat RANKL kan binden aan zijn receptor RANK. De balans RANKL/OPG bepaalt de mate van botafbraak.

Roken kan leiden tot gecitrullineerde eiwitten. Gecitrullineerde peptiden van deze eiwitten kunnen binden aan het HLA-Dr4 molecuul (shared epitoot) van een antigeen presenterende cel (APC). Deze APC kan T-cellen activeren dat kan leiden tot verdere activatie van immuun cellen en lokale niet-immuun cellen (bijvoorbeeld synoviale fibroblasten). Wanneer dit niet goed onder controle wordt gehouden kan dit uitgroeien tot een chronische (destructieve) ontsteking.

Therapie van RA

biologische therapieën voor RA:

- Anti-TNF therapie
- Anti- B-celtherapie
- Anti- IL-6 therapie

RA patiënten blijven levenslang afhankelijk van anti-TNF therapie. Cytokine-blokkerende therapie blokkeert namelijk alleen de effector fase van de ontsteking, maar neemt niet de onderliggende auto-immuun reactie (aanmaak autoantistoffen/ auto-reactieve T cellen) weg. Anti-CCP antilichamen en RF als combinatie van autoantilichamen is het meest voorspellend voor de ontwikkeling en ernst van RA.

ZO 2: Een kind met koorts en verspringende gewrichtsklachten

Artralgieën (gewrichtspijn) en koorts komen frequent voor bij kinderen, maar zijn zelden een uiting van een ernstig onderliggend lijden. De kans op ernstige pathologie neemt toe indien er in plaats van een artralgie sprake is van artritis (gewrichtsontsteking). Artritis bij (jonge) kinderen is niet eenvoudig vast te stellen. Een eerste aanwijzing is vaak als een kind zijn gewrichten ontziet bij belastingen, bijvoorbeeld wanneer het in plaats van lopen weer gaat kruipen.

De combinatie artritis en koorts heeft een uitgebreide differentiaaldiagnose. Naast juveniele idiopathische artritis, welke ook met koorts gepaard kan gaan, moet gedacht worden aan (post-)infectieuze oorzaken, systeemziekten en maligniteiten (leukemie, neuroblastoom). Een uitgebreide anamnese en zowel algemeen lichamenlijk

onderzoek als gewrichtsonderzoek is noodzakelijk om hiertussen te differentiëren. Het is noodzakelijk om te achterhalen of het gaat om een mono-, oligo- (=pauci-) of polyartritis, de hoogte en het beloop van de koorts goed in kaart te brengen en bij anamnese en lichamelijk onderzoek goed te letten op begeleidende verschijnselen.

Casus

Isabelle Cornelisse, 7 jaar oud, wordt met spoed verwezen naar de kinderreumatoloog in verband met een erg pijnlijke dikke rechterknie en koorts. Zij is in Nederland geboren, ook haar beide ouders zijn Nederlands. Behoudens de gebruikelijke kinderziekten is zij nooit ziek geweest. Zij zit in groep 4 van de basisschool en heeft een broertje van 10 jaar en een zusje van 2 jaar.

Anamnese: Isabelle was sinds een paar dagen wat hongerig en moe. Ze voelde zich niet lekker maar kon niet precies aangeven wat er aan de hand was. Sinds vijf dagen heeft zij veel pijn in haar rechterknie welke ook wat gezwollen lijkt. Zij had 38,7°C koorts op de ochtend dat zij spreekuur bezocht.

Bij lichamelijk onderzoek wordt een matig ziek meisje gezien. Haar temperatuur bedraagt 38,9°C. Er is iets hydrops (vochtophoping) van de rechter knie, welke bij palpatie zeer pijnlijk is.

Laboratoriumonderzoek:

- BSE 62 mm in eerste uur,
- Hb 6,8 mmol/l,
- leukocyten 14,4 x 10E9/l,
- trombocyten 400 x 10E9/l
- Kreatinine 35 µmol/l,
- CRP 55 mg/l,
- urineonderzoek niet afwijkend.

Differentiaaldiagnose:

- septische artritis
- (post-)virale artritis
- reactieve artritis
- juveniele idiopathische artritis (JIA) systemische vorm
- juveniele idiopathische artritis (JIA) polyarticulaire vorm (kan verworpen worden op grond van het feit dat patiënte zich presenteert met een monoartritis. Deze vorm gaat bovendien zelden gepaard met verhoging)
- artritis bij SLE
- artritis bij acute leukemie
- artritis bij acuut reuma
- familiere mediterrane koorts (kan verworpen worden omdat dit bij autochtone Nederlanders niet voorkomt)

Artritis psoriatica, juveniele idiopathische artritis (JIA) oligoarticulaire vorm, jicht en pseudo-jicht horen niet thuis in de differentiaaldiagnose.

Artritis psoriatica en oligoarticulaire JIA gaan namelijk niet gepaard met koorts. Jicht en pseudo-jicht komen niet voor op kinderleeftijd.

Wanneer men de diagnose SLE overweegt moet men in de speciële anamnese nog vragen naar een aantal klachten:

- haaruitval
- verkleuring van de vingers in de koude
- aften

- zonlichtovergevoeligheid

De patiënte heeft dergelijke klachten niet. Dit sluit een beginnende SLE niet helemaal uit, maar maakt deze diagnose niet waarschijnlijk.

Een reactieve artritis is een artritis als reactie op een ontsteking elders in het lichaam zonder dat de bacterie uit het gewricht kan worden gekweekt. Dit type artritis wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat antigenen vanuit de ontsteking door macrofagen naar het gewricht worden gesleept en aldaar het immuunsysteem aanzetten.

Op kinderleeftijd is met name gastro-enteritis geassocieerd met een reactieve artritis. Een reactieve artritis wordt met name gezien na infecties met Yersinia, Salmonella en Shigella. Ook na urineweginfecties kan een reactieve artritis optreden. Het gaat hier met name om seksueel overdraagbare aandoeningen. Deze ziet men dus met name in de volwassen patiëntenpopulatie. Een iridocyclitis is in het algemeen een steriele ontsteking. Op kinderleeftijd is een iridocyclitis met name geassocieerd met een ANF-positieve oligoarticulaire JIA. Na bovenste luchtweginfecties kan een artritis optreden. Dit betreft meestal een postvirale artritis. Ook acuut reuma treedt op na een keelontsteking. Op grond van het type artritis dat hierbij optreedt wordt acuut reuma niet tot de reactieve artritiden gerekend. Bovendien ligt er een ander pathogenetisch mechanisme aan ten grondslag.

In de differentiaaldiagnose staat nog JIA systemische vorm. Koorts is een kenmerkend verschijnsel bij dit ziektebeeld. De koorts bij JIA systemische vorm heeft een kenmerkend beloop: een normale ochtendtemperatuur met tegen de avond hoge piekende koorts.

Na het aanscherpen van de anamnese wat betreft het temperatuursbeloop komt men erachter dat volgens haar moeder de koorts van Isabelle 's ochtends iets lager is dan 's avonds, maar dat de koorts de hele dag boven de 38°C is. Gezien dit koortsbeloop lijkt een JIA systemische vorm minder waarschijnlijk. Bovendien worden bij dit ziektebeeld vluchtige huidafwijkingen gezien. Mocht je desalniettemin de diagnose JIA systemische vorm overwegen, dan kan Ferritine als laboratoriumbepaling richtinggevend zijn. Bij JIA systemische vorm is het ferritine namelijk vaak sterk verhoogd (>10 000 µg/l). Indien het ferritine zo hoog is, is dit niet bewijzend voor de diagnose JIA systemische vorm, maar maakt het in samenhang met overige symptomen wel een stuk aannemelijker. Het ferritine bedraagt 120 µg/l. Dit past niet bij een JIA systemische vorm. Wel is het hoger dan normaal. Dit komt omdat ferritine ook een acuut fase eiwit is en dus meer aangemaakt wordt tijdens ontstekingen.

In de differentiaaldiagnose staat nog artritis bij acute leukemie. Gezien het leukocytengetal van $14,4 \times 10^9$ is dit niet zeer waarschijnlijk, helemaal uit te sluiten is het op deze labwaarde echter niet. Men laat daarom een cytologische beoordeling van het perifere bloed verrichten. Indien in het perifere bloed onrijpe witte bloedcellen worden gezien is dit een sterke aanwijzing voor een hematologische maligniteit. Zijn deze niet aanwezig dan is een hematologische maligniteit niet uitgesloten maar wel een stuk minder aannemelijk. Voor het stellen van de diagnose leukemie is cytologische beoordeling van het beenmerg wel de gouden standaard, maar gezien het belastende karakter van een beenmergpunctie dient dit alleen verricht te worden bij een reële klinische verdenking. In deze casus worden geen onrijpe leukocyten gezien, dus je verwerpt de diagnose artritis bij leukemie.

In de differentiaaldiagnose staat nu nog acuut reuma. Zoals bij veel reumatologische aandoeningen wordt de diagnose gesteld op basis van een aantal klinische kenmerken, zoals:

- een verspringende artritis
- een erythema marginatum
- chorea

- cardiale betrokkenheid
- recente pharyngitis in de anamnese

Op grond van de kliniek is de diagnose artritis bij acuut reuma niet aannemelijk. Helemaal uitsluiten kun je dit ziektebeeld nog niet gezien het recent ontstaan van de artritis.

In de differentiaaldiagnose houd men over: septische artritis, (post-) virale artritis en artritis e.c.i. Gezien het gegeven dat de patiënte een monoartritis heeft en koorts, behoort een septische artritis tot de reële mogelijkheden.

Om septische artritis uit te sluiten verricht men een gewrichtspunctie voor microbiologisch onderzoek van het synoviale vocht. Een negatieve kweek van het synoviale vocht sluit een septische artritis praktisch uit. Een gewrichtspunctie is noodzakelijk om de verwekker te identificeren. Je kan ook het leukocytengetal laten bepalen in de synoviale vloeistof. Bij een 'gewone' inflammatoire artritis is het aantal leukocyten meestal tussen de $5 \times 10^9/l$ en $15 \times 10^9/l$. Bij een septische artritis of een artritis door een kristalartropathie bedraagt het aantal leukocyten praktisch altijd $> 20 \times 10^9/l$. Tijdens een septische artritis kan een bacteriëmie optreden. Dit is echter lang niet altijd het geval. Bloedkweken zullen dan negatief zijn. Bovendien weet je niet als je slechts bloedkweken laat verrichten of het ontstoken gewricht wel het infectiefocus is. Een reactieve artritis als begeleidend verschijnsel bij een ontsteking elders in het lichaam behoort altijd tot de mogelijkheden. Karakteristieke röntgenafwijkingen treden bij een septische artritis pas laat op. Verdikking van de synoviale membraan treedt bij elke artritis op en zegt dus niets over de oorzaak.

Het grampreparaat was negatief, het aantal leukocyten bedroeg $6,3 \times 10^9/l$. Op grond van deze waarden kun je een septische artritis uitsluiten. Hoewel meestal toch een kweek van het synoviale vocht wordt ingezet, is niet te verwachten dat dit veel op zal leveren.

In je differentiaaldiagnose heb je nog staan (post-)virale artritis en artritis e.c.i. (= e causaignota). Vaak boekt men een artritis, die gepaard gaat met koorts en waarbij men geen diagnose heeft kunnen stellen, uit als een (post-)virale artritis. Strikt genomen is dit niet juist. Het is beter om de term (post-)virale artritis te reserveren voor de artritiden waarbij men met virologisch onderzoek aannemelijk heeft gemaakt dat er ten tijde van de artritis tevens sprake was van een virusinfectie.

Artritis e.c.i.: elke artritis waarbij men nog geen diagnose heeft kunnen stellen. Binnen de reumatologie komt dit vaak voor, omdat veel reumatologische ziektebeelden zich pas in de loop der tijd ontwikkelen. Een artritis e.c.i. is dus altijd een casus pro diagnosi, als clinicus moet je er altijd op bedacht zijn of de patiënt symptomen ontwikkelt die passen bij een goed gedefinieerd reumatologisch ziektebeeld. Een groot aantal patiënten met de diagnose artritis e.c.i. ontwikkelt nooit een dergelijk reumatologisch ziektebeeld. De artritis bij het merendeel van deze patiënten heeft een mild beloop en is self-limiting.

Je voorlopige diagnose bij deze patiënte luidt dus artritis e.c.i..

Behandeling

In principe kan een artritis van een knie goed behandeld worden met een intra-articulaire injectie met corticosteroïden, echter omdat met name een zeer recent ontstane artritis ook goed over kan gaan als deze enkele weken met NSAID's wordt behandeld, is behandeling met NSAID's de eerste keuze. In de kinderreumatologie kan men als vuistregel hanteren dat indien een (mono)artritis nog niet over is na zes weken behandeling met NSAID's, men een intra-articulaire injectie met corticosteroïden dient te overwegen. Methotrexaat en Salazopyrine worden slechts voorgeschreven bij bepaalde chronische artritiden.

Men schrijft de patiënte dus een NSAID voor.

Drie dagen later is haar rechterknie niet meer pijnlijk. Isabelle nu echter veel last van haar linker enkel en heeft zij allemaal rode vlekjes op haar huid. Als Isabelle op de poli verschijnt, wordt een matig ziek meisje gezien. Haar temperatuur bedraagt 37,8°C. Bij algemeen pediatrisch onderzoek hoor je over het hart een systolische soufflé graad III/VI maximaal aan de apex uitstralend naar de linker oksel (wijst op mitralisklepinsufficiëntie). Op haar huid heeft zij meerdere erythemateuze afwijkingen. Er is geen hydrops van de rechterknie meer waarneembaar. De linker enkel is iets gezwollen en erg pijnlijk.

Na het eerste polibezzoek had men als werkhypothese een artritise.c.i., de diagnoses (post)-virale artritis, JIA systemische vorm, artritis bij SLE en artritis bij acuut reuma achtte men minder waarschijnlijk, maar waren niet verworpen.

Op grond van de nieuwe klinische symptomen dient men de diagnose te heroverwegen. Een aanwijzing om tot een correcte diagnose te komen kan het huidbeeld zijn. Zowel een (post)-virale artritis, een JIA systemische vorm, een SLE en acuut reuma kunnen huidafwijkingen geven. Verder moet men bij een erythemateuze huidafwijking ook altijd te denken aan een geneesmiddelreactie, in dit geval dus een reactie op het NSAID.

Omdat er sprake is van een nieuwe soufflé bij deze patiënte laat men een echo van het hart verrichten. Hierbij wordt de vermoeden op een mitralisinsufficiëntie bevestigd.

Samenvattend kan men nu stellen dat er sprake is van een jong meisje met een verspringende artritis, een erythemateuze huidafwijking en een nieuwe soufflé over het hart passend bij een mitralisinsufficiëntie. Je nieuwe werkhypothese is nu Acuut Reuma, want bij SLE kan in principe een verspringende artritis en een mitralisinsufficiëntie optreden (Libman-Sacks endocarditis), doch dit leidt slechts zelden tot een bij auscultatie duidelijk waarneembare soufflé. JIA systemische vorm kan gepaard gaan met een pericarditis en een myocarditis doch niet met endocarditis. Een (post)-virale artritis gaat niet gepaard met een endocarditis.

Indien men toch twijfelt aan de diagnose SLE zou je kunnen overwegen om bepaalde antistoffen in het bloed te laten bepalen. Praktisch alle patiënten met SLE hebben een positieve ANF (antinucleaire factor). Men zou daarom dit kunnen laten bepalen in het bloed. Een negatieve ANF sluit de diagnose SLE praktisch uit. Een positieve ANF komt op kinderleeftijd bijna alleen voor in associatie met een reumatologische ziekte. Op volwassen leeftijd heeft ongeveer 5% van de gezonde bevolking een positieve ANF. JIA oligoarticulaire vorm komt relatief frequent voor op kinderleeftijd (veel vaker dan SLE) en is ook geassocieerd met een positieve ANF.

Een positieve ANCA is met name geassocieerd met de ziekte van Wegener (een vorm van systeemvasculitis). Reumafactoren zijn op kinderleeftijd met name geassocieerd met een subgroep van de JIA polyarticulaire vorm. Antilichamen tegen CCP zijn bij volwassenen sterk geassocieerd met de diagnose reumatoïde artritis, bij kinderen is er nog te weinig onderzoek verricht naar de aanwezigheid van deze antilichamen om iets te zeggen over ziekteassociatie op kinderleeftijd. Er is echter geen associatie tussen SLE en antilichamen tegen CCP. Men laat een ANF bepalen, deze is negatief.

Zoals al eerder opgemerkt luidt de uiteindelijke diagnose acuut reuma. Acuut reuma treedt op in aansluiting aan een pharyngitis met groep A bèta haemolytisch streptokokken. Een pharyngitis kan echter vaak subklinisch verlopen. Het anamnestic niet hebben doorgemaakt van een pharyngitis sluit dus de diagnose acuut reuma geenszins uit. Ook keelkweken zijn op het moment wanneer de eerste verschijnselen van acuut reuma zich voordoen vaak negatief.

Het pathogenetisch mechanisme achter de klinische verschijnselen van acuut reuma is

kruisreactiviteit tussen antigene structuren van de streptokok en de gewrichten. Directe infectie van de gewrichten door de streptokok treedt op bij septische artritis. Bij reactieve artritis infecteert de streptokok de gewrichten niet direct, maar antigenen van de streptokok worden door macrofagen naar de gewrichten verslept en stimuleren aldaar het immuunsysteem. Bij (post-)virale artritis circuleren antigenen van de streptokok in het perifere bloed, hiertegen worden antilichamen gemaakt, de antigeen/antilichaam-complexen slaan neer in de gewrichten en initiëren zo een ontsteking.

Men kan een AST (anti-streptolysine titer) als laboratoriumbepaling verrichten om een streptokokkeninfectie aannemelijk te maken. Bij zijn groei in het organisme scheidt de streptokok een groot aantal enzymen en toxinen af. Tegen deze afscheidingsproducten (zoals streptolysine O) die als antigeen werken, maakt het organisme antilichamen, waaronder het hetantistreptolysine O. Vaak is de titer in het begin van een infectie niet verhoogd, maar dien je de AST na 14 dagen te herhalen

Behandeling

De behandeling van acuut reuma bestaat uit hoge dosis NSAID's en antibiotica. Men verhoogt de dosis NSAID's en schrijft een intraveneus antibioticum voor: feneticilline (als eerste keus). Feneticilline is namelijk een penicilline-derivaat, het is bactericide en streptokokken zijn hiervoor in het algemeen goed gevoelig.

Indien er overgevoeligheid bestaat voor feneticilline is erytromycine het middel van keus voor behandeling van acuut reuma. Erytromycine behoort tot de macroliden en is een bacteriostatisch antibioticum. Streptokokken zijn hier goed gevoelig voor. Claritromycine is een derivaat van erythromycine en kan dus voor dezelfde indicaties gegeven worden als erythromycine. In het Erasmus MC wordt bij de behandeling van acuut reuma bij overgevoeligheid voor feneticilline de voorkeur gegeven aan claritromycine boven erythromycine. Amoxicilline is ook een penicillinederivaat, dit betekent dat er kruisovergevoeligheid bestaat tussen feneticilline en amoxycilline. Streptokokken zijn in het algemeen minder gevoelig voor amoxycilline dan voor feneticilline, derhalve heeft amoxycilline geen plaats bij de behandeling van acuut reuma.

Enkele dagen na het starten van de behandeling knapt Isabelle goed op en doen zich geen nieuwe complicaties voor. Een week na opname wordt zij ontslagen. Feneticilline wordt gedurende 10 dagen voorgeschreven. Aangezien er altijd de kans bestaat op een recidief van acuut reuma bij een herinfectie met een bèta haemolytische streptokok groep A is profylaxe geïndiceerd met bijvoorbeeld 1 x per 4 weken benzathine penicilline G 600.000 units i.m.

De eerste maanden na een aanval van acuut reuma is de kans op recidief het grootst. De kans op recidief neemt af met de tijd. Het is in Nederland gebruikelijk om kinderen na het doormaken van acuut reuma tot de leeftijd van 18 jaar profylaxe tegen herinfectie met streptokokken te geven.

Enkele maanden na opname komt Isabelle weer op spreekuur. Het gaat goed met haar. Poliklinisch was weer een echo van het hart verricht. De mitralisklepinsufficiëntie was niet toegenomen. Bij patiënten met bewezen kleplijden is endocarditisprofylaxe geïndiceerd. Endocarditisprofylaxe is niet bedoeld om een recidief acuut reuma te voorkomen. Endocarditisprofylaxe is bedoeld om een bacteriële endocarditis van de mitraalklep bij deze patiënte te voorkomen. Bij ingrepen waarbij een bacteriemie op kan treden is bij deze patiënte daarom altijd een indicatie voor endocarditisprofylaxe. Het voor te schrijven antibioticum is afhankelijk van de ingreep. Tijdens een bacteriemie heeft deze patiënte namelijk een grotere kans op het ontwikkelen van een bacteriële endocarditis omdat haar mitraalklep beschadigd is en bacteriën hier dus makkelijker aan kunnen hechten.

Penicilline is slechts werkzaam tegen een beperkt aantal micro-organismen. Bovendien is een maandelijkse injectie voldoende om de streptokokken uit de keel te elimineren, maar worden geen afdoende bloedspiegels opgebouwd om in het geval van een ingreep een bacteriëmie tegen te gaan. De keuze van het antibioticum is dus afhankelijk van het soort bacteriën, dat bij een bepaalde ingreep mogelijk een bacteriëmie kan veroorzaken. Bij de gekozen dosering van het antibioticum dienen ten tijde van de ingreep adequate bloedspiegels bereikt te worden, zodat een bacteriëmie voorkomen kan worden.

ZO 3: Patiënt met pijnlijke gewrichten en mictieklachten

Onder reactieve artritis wordt verstaan een gewrichtsontsteking als reactie op een infectie elders in het lichaam, zonder dat het betreffende micro-organisme uit het gewricht kan worden gekweekt. Het vermoedelijk pathogenetisch mechanisme is dat antigenen van het betreffende micro-organisme door macrofagen naar het gewricht worden verslept en aldaar het immuunsysteem stimuleren.

Na infecties van het maag- darmkanaal en de urinewegen (met name SOA's) treedt een reactieve artritis vooral op. Een bijzondere vorm van een reactieve artritis is het syndroom van Reiter.

Kenmerken syndroom van Reiter:

- een artritis
- een urethritis
- een conjunctivitis

Klinisch behoren de reactieve artritiden tot de reumafactor negatieve spondylartritiden.

Kenmerkend voor deze groep gewrichtsontstekingen:

- een asymmetrische oligoarthritis van de grote gewrichten van met name de onderste extremiteit
- enthesitis (klachten van het overgangsgebied tussen pees en bot)
- betrokkenheid van de sacroiliacaal gewrichten (sacroileïtis) en de gewrichten van de wervelkolom (spondylarthritis)

Er is een associatie tussen de spondylartritiden en HLA-B27. Ongeveer tweederde van de patiënten met een reactieve artritis is positief voor HLA-B27. Bij het merendeel van de patiënten gaat de ziekte vanzelf binnen een jaar over. In ongeveer 15% van de patiënten wordt de ziekte chronisch.

Behandeling bestaat uit bestrijden van het relevante micro-organisme, NSAID's, intra-articulaire injecties en voor de chronische vormen een DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drug), met name Salazopyrine.

Casus

Anamnese

Een 19-jarige eerstejaars studente geneeskunde bezoekt je spreekuur omdat zij sinds enkele dagen last heeft van een pijnlijke dikke knie. Sinds één dag gaat ook de rechter enkel pijn doen. Staan en lopen is erg pijnlijk. Zij heeft net haar introductiefase van de studentenvereniging afgerond en twee weken geleden is er een spetterend feest geweest. Zij heeft geen koorts gehad. Zij voelt zich niet erg lekker, maar voelt zich niet echt ziek. Desgevraagd vertelt ze een pijnlijke branderige plas te hebben.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek vind je een niet ziek 19-jarig meisje met iets rode geïnjecteerde conjunctivae (wat zij wijt aan het vele feesten). Verder een gezwollen pijnlijke linkerknie, iets

warmer dan rechts, niet rood, de knie is licht beperkt ten opzichte van rechts met een 10 graden flexiebeperking en vergeleken met rechts is links geen extensiemogelijk. De linkerenkel is dubieus gezwollen en licht beperkt in het bovenste spronggewricht ten opzichte van rechts. De zwelling zit vooral ten hoogte van de achillespees die bij zijn aanhechting ook pijnlijk is. Tevens valt een lichte zwelling van de linker elleboog op met een geringe flexiecontractuur van 5 graden. De patiënte zelf had dit nog niet gemerkt en het doet geen pijn.

Je verdenkt de patiënte op het bestaan van een reactieve artritis.

Vragen om diagnose te kunnen stellen:

- verder doorvragen op mogelijke infectieuze oorzaken van de reactieve artritis
- vragen naar diarree of doorgemaakte gastroïntestinale infecties
- doorgemaakte urogenitale infecties, in het bijzonder vragen naar onbeschermd (wisselende) seksuele contacten.
- Een familie-anamnese kan nuttig zijn voor het mogelijk familiair voorkomen van spondylarthropatieën.
- In het kader van een mogelijke sacroïlitis is het ook goed te vragen naar inflammatoire rugpijn (pijn vooral 's ochtend met stijfheid die afneemt bij bewegen).

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek bij reactieve artritis:

- BSE (bezinking), CRP (C reactivetein), Volledig bloedbeeld (*bedoeld om na te gaan in hoeverre er sprake is van ontsteking*)
- Leverbiochemie, nierfunctie (*ter screening*)
- Urine op leucocyten en erythrocyten
- HLA B-27-antigeenbepaling
- Onderzoeks gewrichtsvloeistof:
 - aantal leucocyten, gram en kweek
- Urinekweek
- Faecesweek (*in geval van diarree*)
- Kweek van uitstrijk van urethra en cervix
- Keeluitstrijk, in geval van keelklachten

Het belangrijkste onderzoek is (in geval van diarree) de kweek van de faeces, en in dit geval de urethrakweek.

Patiënte heeft tijdens een onbeschermd seksueel contact een chlamydiainfectie opgelopen met daaropvolgend een reactieve artritis. Zij blijkt positief voor het HLA B-27-antigeen. In haar familie komen geen mensen met een spondylitischankylopoetia voor (ziekte van Bechterew, *een gewrichtsontsteking van de wervelkolom*).

Klinisch beeld van reactieve artritis

Centraal in het ziektebeeld is het ontstaan van een artritis van één of meer gewrichten, meestal de grote gewrichten, enkele dagen tot enkele weken aansluitend aan een gastroïntestinale of urogenitale infectie. Naast artritis kan er sprake zijn van een (steriele) urethritis en conjunctivitis hetgeen de typische trias is van het syndroom van Reiter (artritis, urethritis en conjunctivitis).

Verder kunnen er vele andere verschijnselen naast de artritis voordoen, zoals: cervicitis, prostatitis, balanitis, huidafwijkingen en slijmvliesafwijkingen, uveïtis, enthesiopathie. In zeldzame gevallen darmontstekingen, hyperostosis, osteïtis, carditis en nefritis. Reactieve artritis is een systemische ziekte die een grote variatie kent. Vaak is er ook sprake van algemene symptomen zoals: moeheid, malaise en koorts. De gewrichtsklachten kunnen variëren van een geringe artritis en/of enthesiopathie tot een zeer invaliderende artritis van meerdere grote gewrichten.

Behandeling

Bij een bewezen nog aanwezige infectie, deze infectie behandelen met antibiotica. Een 2^e belangrijke reden om chlamydia te behandelen is de kans op infertiliteit. In de behandeling van chlamydia trachomatis is op dit moment de eerste keus Azithromycine 1 mg per os eenmalig, tweede keus is Doxycycline 2 x 100 mg per os gedurende 7 dagen. De partner meebehandelen!

De artritis wordt behandeld met NSAID's (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs).

Bij pijnlijke gewrichten kunnen koude pakkingen op de knie helpen. Bij een forse artritis, en na uitsluiting van septische artritis (kweek synoviaal vocht) wordt soms ook intra-articulair steroïden gespoten. Fysiotherapie is nodig ter voorkoming van contracturen en ter versterking van de spieren.

Prognose

De prognose van reactieve artritis is over het algemeen goed, de klachten kunnen van dagen tot weken duren, soms enkele maanden. Meestal verdwijnen de klachten geheel. In een aantal gevallen kan reactieve artritis weer opvlammen, meestal weer na een volgende infectie. In een aantal gevallen wordt de artritis chronisch.

Eigenschap	Reactieve artritis	Bacteriële (septische) artritis
pathogenese	Geen levende micro-organismen aanwezig in het gewricht; antigenen van het betreffende micro-organisme worden door macrofagen naar het gewricht verslept en stimuleren aldaar het immuunsysteem.	levende micro-organismen aanwezig in het gewricht
Geassocieerd met HLA-B27	Meestal	Nee

Manier waarop de bacterie in reactieve artritis een gewrichtsontsteking veroorzaakt:

1. De microbiële infectie elders in het lichaam veroorzaakt een systemische immunisatie waardoor gesensitiseerde T-cellen gericht tegen bacteriële antigenen ontstaan. Deze T-cellen circuleren vervolgens door het hele lichaam en bereiken de gewrichten.
2. Vanuit de infectie-haard vindt tevens verspreiding van bacteriële antigenen plaats. Wanneer deze antigenen de gewrichten bereiken kunnen ze ter plaatse de gesensitiseerde T cellen activeren. Er volgt een ontsteking.

Overeenkomsten en verschillen tussen reactieve artritis en Spondylitis ankylopoietica (AS)(ankylosing spondylitis, Bechteref):

Overeenkomsten:

- behoren tot de familie van de spondylartropathiën
- vertonen associatie met HLA-B27

Verschillen:

- Spondylitis ankylopoietica (AS) wordt gekarakteriseerd door pijnlijke ontsteking en ten slotte vervorming van de gewrichten van de wervelkolom, terwijl bij reactieve artritis voornamelijk de (grotere) beengewrichten zijn aangedaan. Er is echter soms een overlap in de aangedane gewrichten en AS kan een lange-termijn complicatie van reactieve artritis zijn.
- Reactieve artritis is geassocieerd met een microbiële infectie 1 tot 4 weken voor aanvang van de ziekte, bij AS wordt ook een microbiële betrokkenheid vermoed, maar er is geen duidelijk associatie.

HLA-B27 wordt geassocieerd met reactieve artritis. HLA-B27 is een klasse I HLA-molecuul,

hetgeen de betrokkenheid van CD8+ T cellen suggereert. De experimentele aanwijzingen voor een rol van CD8+ T-cellen zijn echter nog niet duidelijk.

Werken bij JoHo - De ideale studentenbijbanen!

Student-managers (vanaf 10 uur per week)

Als student-manager ben je in één van de JoHo support centers samen met één of twee collega's verantwoordelijk voor het gehele traject rondom het uitgeven van samenvattingen. Een zeer veelzijdige functie waarbij je in 1,5 jaar met alle aspecten van de bedrijfsvoering te maken krijgt.

Profiel:

- Enthousiaste student, binnen de relevante studies
- Zelfstandig en in teamverband kunnen werken
- Geen moeite hebben met zo nu en dan leiding geven en aansturen
- Organisatorische vaardigheden
- Commercieel inzicht

Student-auteurs

Voor het maken van de boekuittreksels en samenvattingen, maken wij gebruik van ervaren auteurs, voornamelijk Masterstudenten en/of (pas-)afgestudeerden. De hulp van studenten die het vak volgen is echter hard nodig om ons aanbod perfect te laten aansluiten op de wensen van de student!

Dus:

1. Heb jij aanleg om netjes en overzichtelijk te schrijven en wil je deze vaardigheden verder ontwikkelen? Vind je deadlines geen probleem en vind je het prettig om in je eigen tempo daar naartoe te werken? Word dan **student-auteur!** Als student-auteur help je JoHo met het verbeteren van de samenvattingen, door bijvoorbeeld bestaande samenvattingen te controleren op inhoud en spelling, het schrijven van aanvullende teksten en het maken van collegeaantekeningen.
2. Naast de verdiensten voor de gemaakte opdracht verbeter je ook je schrijfvaardigheden en krijg je gratis hulpguides om effectiever te studeren en beter je tentamens voor te bereiden.

Studie-coördinatoren (4 tot 8 uur per maand)

- Sta jij graag veel in contact met je medestudenten en ben jij van alles op de hoogte rondom je studie? Zoek je een bijbaan voor maar enkele uren in de maand, die perfect aansluit bij je werkzaamheden voor je studie? Word dan **studie-coördinator!** Als studie-coördinator help je JoHo met het verzamelen van alle relevante info voor jouw studie en zorg je ervoor dat je medestudenten weten wanneer de samenvattingen beschikbaar zijn. Tevens help je JoHo met het vinden van nieuwe auteurs en je medestudenten met een passende bijbaan.
- Naast de vaste verdiensten per maand, maak je gratis gebruik van een groot deel van de samenvattingen voor jouw studie

Interesse in een van bovenstaande functies? Stuur je motivatiebrief en CV naar: personeelszaken@joho.nl t.a.v de procescoördinator P&O (je hoeft de mail niet persoonlijk aan iemand te richten) Heb je nog vragen dan kan je iedere dinsdag tussen 12.00 en 17.00 uur via 088-3214567 contact opnemen met de Procescoördinator P&O.

Europass: Essentieel voor je internationale carrière

Wil je werken, studeren of stage lopen in het buitenland? Dan is het belangrijk dat je in het buitenland duidelijk maakt wat je weet en wat je kunt. Europass is een set gratis documenten in alle Europese talen, waarmee werknemers hun vaardigheden en talenten kunnen laten zien. De basis van Europass is het Europass CV, de Europese standaard, dat je naar wens kunt aanvullen met documenten over je taalvaardigheid, je werkervaring en je diploma's.



europass

www.europass.nl