

## Necrotiserende enterocolitis

### samenvatting van de huidige kennis

K. Overmars · W. van denBosch-Ruis · J.H. Kok

**Summary** Necrotizing enterocolitis (NEC) is a very serious illness of the intestinal tract. The incidence of NEC in a neonatal intensive care unit varies from 1 to 5%. Although the etiology is still not known, evidence suggests a multifactorial cause of the disease in which activated inflammatory mediators finally cause inflammation and necrosis of the bowel. Platelet activating factor (PAF) is supposed to be one of the most important mediators. The primary risk factor for NEC is prematurity. Other factors include infection, bowel ischemia and exposition of the premature bowel to enteral feedings. NEC is mostly seen in extremely prematures and prematures with growth retardation (birthweight less than 10th percentile). NEC is known for its serious course. About 30% of the patients die during the course of the disease. Different strategies to prevent NEC are still unsatisfactory to eliminate NEC. In the future, more understanding is expected to come from extended knowledge of the role of inflammatory mediators.

**Samenvatting** Necrotiserende enterocolitis (NEC) is een zeer ernstig verlopene ziekte van het darmkanaal. De incidentie van NEC op de neonatale intensive care varieert van 1 tot 5%. De etiologie van NEC is onbekend, maar er zijn aanwijzingen dat meerdere factoren in staat zijn NEC te veroorzaken via activatie van ontstekingsmediatoren, waarvan plaatjesactiverende factor (PAF) één van de belangrijkste is. De geactiveerde cascade resulteert uiteindelijk in ontsteking en necrose van de darm. Prematuriteit is de belangrijkste risicofactor voor NEC. Andere risicofactoren zijn infectie, ischemie van de darm en

blootstelling aan enterale voeding. NEC treedt het meest op bij extreem prematuren en prematuren met een groeiachterstand (gewicht minder dan de 10e percentiel). NEC kent een ernstig beloop en uiteindelijk overlijdt 30% van de patiënten. Ondanks dat diverse preventiestrategieën bekend zijn, is men niet in staat NEC te elimineren. In de toekomst zijn nieuwe ontwikkelingen te verwachten op het gebied van ontstekingsmediatoren.

### Inleiding

Necrotiserende enterocolitis (NEC) is één van de meest voorkomende acute gastroïntestinale aandoeningen op de neonatale intensive care (NICU). NEC presenteert zich klinisch met verschijnselen van voedingsintolerantie, toenemende maagretenties (waterig, gallig of fecaloïd van aard, afhankelijk van het stadium), toenemende buikdistentie, productie van slijmerige ontlasting, soms diarree, later bloedverlies bij de ontlasting. De lichamelijke conditie verslechtert snel met specifieke kenmerken van sepsis, lethargie en apneu, en het optreden van een pral gespannen buik, glanzend, met veneuze distentie van de buikwandvaten, blauwige verkleuring of een erythematous ontstekingsbeeld.<sup>1</sup>Verdenking op NEC vereist dat zo spoedig mogelijk een buikoverzichtsfoto wordt gemaakt. Veelal wordt de diagnose gesteld aan de hand van de stagering van Bell<sup>2</sup>(tabel 1). Aanwezigheid van uitgezette darmlussen met daarbij vrij lucht in de darmwand (pneumatosis intestinalis) of in het veneuze portale systeem is pathognomonisch voor NEC. Pneumoperitoneum wordt veroorzaakt door een darmperforatie. Hieronder volgt een overzicht van de huidige kennis en hypothese

K. Overmars, en, (✉)  
Mevr. K. Overmars, co-assistent, Afdeling neonatologie van het Emma Kinderziekenhuis/Academisch Medisch Centrum te Amsterdam.

**Tabel I:** Stagering van Bell

Suspecte NEC	Stadium	I A	– milde buikdientie – braken – voedingsintolerantie – occult bloed in feces – ileus zichtbaar op buikoverzichtsfoto
		I B	– als I A met macroscopisch bloed bij feces
Definitieve NEC	Stadium	II A	– toegenomen buikdientie met gastroïntestinaal bloedverlies – pneumatis intestinalis op buikoverzichtsfoto
		II B	– als II A met gas in vena porta, eventueel met ascites
Uitgebreide NEC	Stadium	III A	– als bij stadium II B – kenmerken van septische shock – gegeneraliseerde pneumatis intestinalis met gefixeerde darmlussen en ascites
		III B	– pneumoperitoneum zichtbaar op buikoverzichtsfoto

omtrent voorkomen, pathogenese, preventie en behandeling van NEC.

### Epidemiologie

De incidentie van NEC is op een neonatale intensive care gemiddeld 1 tot 5%.<sup>1</sup> De incidentie van NEC neemt duidelijk toe naarmate de zwangerschapsduur en het geboortegewicht lager zijn. NEC wordt het meest gezien bij prematuren met een zwangerschapsduur van minder dan 35 weken of een gewicht van 1500 gram of lager. Opmerkelijk is dat de incidentie in een aantal landen, waaronder Japan, Zwitserland en enkele Scandinavische landen, veel lager is dan elders in de wereld.<sup>3</sup> Deze landen kenmerken zich door een laag percentage vroeggeboortes.

NEC wordt voornamelijk de eerste twintig dagen postnataal gediagnosticeerd.<sup>4</sup> Vergelijkbaar met de incidentie is het optreden van NEC omgekeerd evenredig aan de zwangerschapsduur en het geboortegewicht. Bij à terme pasgeborenen komt NEC zelden voor en dan manifesteert deze zich meestal in de eerste levensweek. Bij hen verloopt NEC vaak milder en is de prognose gunstiger dan bij prematuren. Bij prematuren manifesteert NEC zich meestal pas na de 12e levensdag. De mortaliteit ten gevolge van NEC is gemiddeld 30%.<sup>1</sup> Het risico op een fataal beloop neemt voor pasgeborenen toe bij een afname van de zwangerschapsduur en het geboortegewicht. In een studie van Snijder et al. bedroeg de

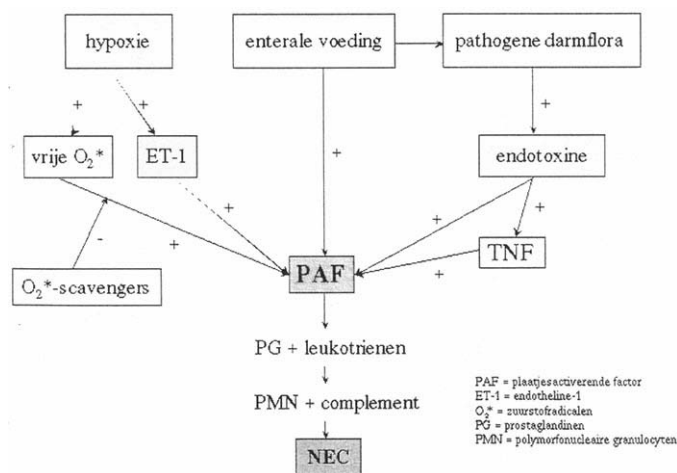
mortaliteit van 266 prematuren met een geboortegewicht lager dan 1000 gram zelfs 72%.<sup>5</sup>

### Pathogenese

Ondanks jarenlang onderzoek en klinische ervaring, is de precieze etiologie van NEC nog steeds niet bekend.<sup>6</sup> Het meest aannemelijk lijkt een multifactoriële oorzaak. Prematuriteit is de belangrijkste risicofactor voor NEC. De andere risicofactoren zijn infectie, ischemie van de tractus gastroïntestinalis en blootstelling aan enterale voeding.<sup>3-5</sup> Men veronderstelt dat eerst matige mucosaschade aan de darm ontstaat door hypoxie, inwerking van pathogene darmflora of enterale voeding. Mucosaschade ten gevolge van hypoxie kan ontstaan door inwerking van vrije zuurstofradicalen die vrijkomen tijdens de reperfusiefase volgend op ischemische episodes.<sup>7, 8</sup> Proefdieronderzoek toont dat reperfusieschade voorkomen kan worden door toediening van superoxide-dismutase, katalase of xanthineoxidase-inhibitor.<sup>8</sup> Okur et al. toonden met dierexperimenteel onderzoek aan dat darmschade na blootstelling aan hypoxie gevolgd door reperfusie, onder andere ontstaat door invloed van vrije radicalen.<sup>7</sup> Behandeling van geëxposeerde ratten met vitamine E als antioxidant liet mildere reperfusieschade zien.<sup>7</sup> Voeding kan de mucosa beschadigen door te hoge osmolaliteit en door te grote koolhydraat- en eiwitbelasting.<sup>9</sup> Secundair dient enterale voeding als substraat voor bacteriële proliferatie.<sup>3</sup>

De immaturiteit van de tractus gastroïntestinalis bij prematuren uit zich onder andere in verhoogde permeabiliteit van de darmwand en een verminderde afweer, waardoor deze extra kwetsbaar is voor bacteriën, virussen, toxinen en antigenen. Zo kan endotoxine de darmwand makkelijker penetreren. In de bloedbaan activeert het endotoxine diverse ontstekingsmediatoren, waarvan plaatjesactiverende factor (PAF) de belangrijkste is. PAF activeert leukotriënen, waardoor lokale vasoconstrictie ontstaat die leidt tot ischemie van de darmen. Indirect stimuleert PAF ook de prostaglandineproductie, wat opnieuw toename van de permeabiliteit tot gevolg heeft. Hierdoor is de darmmucosa nog kwetsbaarder voor de inwerking van pathogene micro-organismen en hun endotoxinen. Dit heeft tot gevolg dat de aanvoer van endotoxine en daarmee de ontstekingscascade persisteert. Activatie van polymorfonucleaire granulocyten en complement resulteert in ontsteking en necrose van de darm (figuur 1). Uit proefdieronderzoek blijkt verder dat PAF ook trombocytenuitstoting, capillaire lekkage, bronchoconstrictie, pulmonale hypertensie en shock veroorzaakt.

**Fig. 1.** Interactie tussen risicofactoren en ontstekingsmediatoren bij het ontstaan van necrotiserende enterocolitis.



Naast PAF spelen endotheline-1 (ET-1), interleukine-6 (IL-6) en tumornecrosefactor (TNF) ook een rol bij het ontstaan van darmnecrose.<sup>9, 10</sup> TNF is een eiwit dat een essentiële rol speelt bij het ontstaan van septische shock en andere ontstekingsprocessen. Bij NEC-patiënten werd een duidelijk verhoogde TNF-plasmaconcentratie waargenomen, waarbij echter geen verband werd aangetoond met de ernst van darmschade of met prognose.<sup>10</sup> TNF kan samen met endotoxine of PAF geïsoleerde darmnecrose veroorzaken, die voorkomen kan worden door PAF-antagonisten.<sup>9</sup> PAF en TNF stimuleren elkaars synthese, waardoor ze synergistisch werken. IL-6 is een glycoproteïne dat onder andere bij NEC in verhoogde concentratie in het bloed wordt aangetroffen. De plasmaconcentratie geeft een indicatie over de ernst van de ziekte.<sup>10</sup> Het aminozuur ET-1 is een sterke vasoconstrictor.<sup>9</sup> De concentratie ET-1 stijgt bij hypoxie en perinatale stress, met name bij asfyxie. Dierexperimenteel onderzoek toont dat toediening van ET-1 bij ratten die vooraf waren geïnjecteerd met endotoxine, necrotische hemorragische darmlaesies veroorzaakt, die voorkomen kunnen worden met PAF-antagonisten en 'scavengers' van zuurstofradicalen.<sup>11</sup> Een rol van ET-1 in de pathogenese van NEC lijkt met deze bevindingen aannemelijk.

Recent gepubliceerd onderzoek van Ford et al. kent een belangrijke oorzakelijke rol toe aan het stikstofoxide-synthetase (NOS<sub>2</sub>) en interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) bij het ontstaan van NEC.<sup>12</sup> Zowel NOS<sub>2</sub> als IFN- $\gamma$  worden geproduceerd door enterocyten. Er werd een significant hogere productie NOS<sub>2</sub> en IFN- $\gamma$  bij kinderen met NEC gevonden. Stikstofoxide (NO) wordt door NOS<sub>2</sub> gevormd uit arginine. NO verbetert de microcirculatie van de darm door vasodilatatie en remming van de trombocytenaggregatie. Tevens beschermt het de darmmucosa tegen penetratie van micro-organismen.<sup>5, 6</sup>

In een proefdieronderzoek van Graf et al. wordt een verminderde lokale NO-productie bij neonaten verondersteld als een predisponerende factor voor NEC, aangezien het onrijpe maagdarmkanaal van prematuren nog over onvoldoende NO-synthetase activiteit beschikt.<sup>6</sup>

### Risicofactoren

Naast prematuriteit worden infectie, ischemie van het maagdarmkanaal en expositie aan enterale voeding als de belangrijkste risicofactoren voor NEC gezien. Andere factoren die worden geassocieerd met een verhoogd risico op NEC zijn hypoxie, hypotensie, icterus, anemie, polycythemie, wisseltransfusies, hyperosmolaire voeding, intracraniele bloedingen, cocaïnegebruik door moeder, gebruik van methylxanthine of indometacine.

### Zwangerschapsduur en geboortegewicht

De meeste risicofactoren voor NEC lijken duidelijk gerelateerd te zijn aan specifieke leeftijds- en gewichtsklassen.<sup>13</sup> Bij veel te vroeg geboren pasgeborenen (amenorroe duur 25-30 weken) is immaturiteit van de tractus gastro-intestinalis de belangrijkste risicofactor voor NEC. Voor prematuren (amenorroe duur 30-37 weken) zijn asfyxie en intra-uteriene groeivertraging de belangrijkste risicofactoren. Bij de voldragen pasgeborenen (amenorroe duur 37 weken) komt NEC slechts sporadisch voor en dan alleen bij patiënten die aan ernstige asfyxie, shock, een wisseltransfusie of polycytemie zijn blootgesteld. Postnatale problematiek zoals respiratoire insufficiëntie, systemische hypotensie (onder andere bij shock), congenitale hartafwijkingen, persisterende ductus arteriosus, en de aanwezigheid van een navelvene- of navelarterielijn predisponeren tot intestinale hypoxie en

ischemie.<sup>13, 14</sup> Manipulatie van navellijnen verhoogt het risico op trombusformatie en embolieën, met occlusie van mesenteriale vaten als mogelijk gevolg.

### Infectie

Er zijn diverse aanwijzingen dat aanwezigheid van darmbacteriën naast immaturiteit van de darm de tweede belangrijkste risicofactor is. NEC kan voorkomen als epidemie. Nooit is echter één specifieke verwekker aangetoond die de epidemievorm verklaart. *Enterobacter*, *Klebsiella* en *Escherichia coli* worden het vaakst geassocieerd met NEC-epidemieën. Daarnaast vindt men echter ook *Clostridium perfringens*, *C. butyricum*, *C. difficile*, *Pseudomonas*, coagulase-negatieve stafylokokken, *Salmonella*, *Candida albicans* en het rotavirus en coronavirus. Sporadisch optreden van NEC betreft dezelfde micro-organismen, met daarnaast *Proteus*, bacteroïdes, ahemolytische streptokokken en Coxsackie B-virus.<sup>1, 3, 4, 15, 16</sup> Het is echter onduidelijk welk aandeel micro-organismen hebben in de pathogenese van NEC.

Verdere aanwijzingen voor de betrokkenheid van micro-organismen bij NEC zijn toename van gastro-intestinale klachten en ziekteverzuim onder NICU-personeel ten tijde van een epidemie<sup>16</sup> en aanwijzingen uit dierexperimenteel onderzoek voor een rol van bacteriële stofwisselingsprodukten bij het ontstaan van NEC.<sup>14</sup> De aanwezigheid van waterstof in de uitademingslucht en van d-lactaat in de urine van NEC-patiënten wijst op verhoogde bacteriële activiteit.

### Ischemie

Ischemie van het maag-darmkanaal is het gevolg van een verminderde perfusie door hypotensie, vasoconstrictie, vertraagde doorstroming en trombose.<sup>3</sup> Door PAF worden diverse ontstekingsmediatoren geactiveerd, wat resulteert in vasoconstrictie met ischemie als gevolg. Prenataal echografisch onderzoek van de arteria umbilicalis geeft een indicatie van de circulatoire conditie van de foetus. Afwezig of tegengestelde doorstroming van het bloed in arteria umbilicalis of foetale aorta gaat vaak gepaard met foetale hypoxie en intra-uteriene groeivertraging, wat het risico op NEC postnataal verhoogt.<sup>17</sup> Het gebruik van indometacine bij de behandeling van persisterende ductus arteriosus bij prematuren lijkt het risico op NEC te verhogen door de vasoconstrictieve werking van indometacine.<sup>18</sup>

Prenatale cocaïne-expositie door matернаal gebruik tijdens de zwangerschap is beschreven als risicofactor voor NEC, voornamelijk bij à terme kinderen.<sup>19</sup> Cocaïne veroorzaakt sympathische overactiviteit, wat resulteert

in ischemische intestinale laesies door vasoconstrictie van het mesenteriale vaatbed.

### Voeding

Prematuren bij wie uitbreiding van de voeding te snel verloopt, hebben een verhoogde kans op NEC. Een toename van het volume van meer dan 20-25 kcal/kg/dag gaat gepaard met een incidentiestijging van NEC,<sup>20, 21</sup> evenals toediening van hyperosmolaire voeding of van medicatie met hyperosmolaire samenstelling.<sup>14</sup>

Van vele beschreven factoren is het nog onduidelijk welk aandeel zij leveren in de pathogenese van NEC; het is niet uit te sluiten dat het bij een aantal slechts een coincidentie betreft zonder causaal verband.<sup>4</sup> Naast risicofactoren voor NEC zijn er ook factoren die het risico op NEC verlagen. Borstvoeding, al dan niet gecombineerd met kunstmatige voeding, lijkt bescherming te bieden tegen NEC.<sup>14</sup> Moedermelk beschermt de pasgeborene tegen diverse aandoeningen, waaronder NEC.<sup>22</sup> Als beschermende factoren van moedermelk worden genoemd secretore immunoglobulinen (sIgA), afweercellen (macrofagen, polymorfonucleaire granulocyten, lymfocyten), PAF-acetylhydrolase en secretore moleculen die in vitro antibacteriële werking vertonen (lactoperoxidase, lactoferrine, lysozym). Tevens bevat moedermelk groeifactoren (bifidusfactor) die de darmontwikkeling en afweer gunstig beïnvloeden. Ook bij zeer jonge prematuren wordt een lagere NEC-incidentie waargenomen, wanneer ze met moedermelk gevoed zijn.<sup>14</sup> In een meta-analyse tonen Tyson en Kennedy echter geen positief effect aan van minimale enterale voeding op de incidentie van NEC.<sup>23</sup>

Retrospectief onderzoek suggereert een beschermend effect van antenatale corticosteroidbehandeling ter preventie van het respiratory distress syndroom. Halac et al. toonden in een gerandomiseerd onderzoek een gunstig effect aan van zowel ante- als postnatale steroidbehandeling.<sup>24</sup>

### Vroegdiagnostiek

NEC is pas in een laat stadium objectief te diagnosticeren, als pneumatosis intestinalis aanwezig is op een buikoverzichtsfoto (Bell II; tabel 1). Het beginstadium (Bell I; tabel 1) is niet objectiveerbaar en is vaak moeilijk te onderscheiden van een paralytische ileus bij sepsis. Ook moet in de differentiële diagnose worden gedacht aan een meconiumplugsyndroom. Cheu et al.<sup>25</sup> onderzochten bij 122 prematuren of de H<sub>2</sub>-ademtest een bijdrage kan leveren aan een snellere diagnose van NEC. Alle geïncludeerde patiënten hadden een verhoogd risico op NEC

(geboortegewicht minder dan 2000 gram). De studie toonde hogere waterstofconcentraties bij patiënten die later NEC ontwikkelden. De maximale verhoging van de waterstofconcentratie in de uitademingslucht trad 8 tot 28 uur voorafgaand aan de diagnose NEC op. Nader onderzoek moet uitwijzen of de H<sub>2</sub>-ademtest toe te passen is bij de screening op NEC bij risicopatiënten.

## Preventie

Op het gebied van de NEC-preventie worden diverse strategieën toegepast: passieve immunisatie met immunoglobulines, het geven van moedermelk, aanzuren van enterale voeding, het geven van antibiotica en mogelijk het gebruik van geoxygeneerd perfluorocarbon.<sup>26-29</sup> Het beschermend effect van immunoglobulines lijkt te berusten op het voorkomen van bacteriële overgroei in de tractus gastroïntestinalis. Preventieve behandeling van pasgeborenen met oraal IgA en IgG gaat gepaard met een incidentieafname van NEC.<sup>28</sup>

Moedermelk speelt een belangrijke rol in de preventie van NEC door de vele (immunologische) bestanddelen die beschermen tegen infectie. Aanzuren van voeding kan voorkomen dat ongestoorde bacteriële proliferatie plaatsvindt vanwege een tekort aan maagzuurproductie bij prematuren. Gerandomiseerd onderzoek is noodzakelijk om de bruikbaarheid daarvan bij de preventie van NEC te testen.

Het geven van antibiotica in de risicopopulatie ter voorkoming van NEC is controversieel; diverse onderzoeken tonen tegenstrijdige resultaten.<sup>26</sup> Siu et al. onderzochten in een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek het effect van vancomycine bij de preventie van NEC bij zeer jonge prematuren, met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram.<sup>27</sup> Door het profylactisch toedienen van vancomycine per os werd de incidentie van NEC met 50% gereduceerd. Toch wordt gegeneraliseerd toedienen van vancomycine niet geadviseerd uit angst voor het ontstaan van resistentie. Tevens speelt daarbij de overweging een rol dat vancomycine alleen effectief is bij de eradicatie van infecties met Gram-positieve micro-organismen.

Onderzoek van O'Donnell et al. bij ratten suggereert de toepasbaarheid van intraluminaal inbrengen van geoxygeneerd perfluorocarbon tijdens mesenteriale ischemie.<sup>29</sup> Zowel de functie als de integriteit van de mucosa bleek significant beter. Indien perfluorocarbon echter na de ischemie werd toegepast, werd geen beschermend effect waargenomen. De klinische toepasbaarheid moet nog blijken uit verder onderzoek.

## Behandeling

De therapie is afhankelijk van de ernst van de NEC welke wordt weergegeven in de staging van Bell (tabel 1).

### Conservatieve behandeling

Stadium I en II A en B worden conservatief behandeld, waarbij het essentieel is zo vroeg en agressief mogelijk te handelen bij de geringste verdenking op NEC. Met staken van de enterale voeding, met een continue afhanginge open maagsonde en met het regelmatig bepalen van retenties, moet de tractus gastroïntestinalis tot rust komen. Suppletie van vocht en elektrolyten en herstel van het zuur-base-evenwicht moeten geschieden op geleide van de laboratoriumuitslagen. Herhaaldelijk toedienen van natriumbicarbonaat bij een lactaatacidose is minder wenselijk. Het verdient de voorkeur om vroegtijdig te starten met beademing om de (lactaat)acidose respiratoir te compenseren door een optimalisatie van de oxygenatie. Vóór het starten met antibiotica dienen een volledig bloedbeeld, bloed-, oppervlakte-, en feceskwaken te zijn afgenomen.

Gedurende het hele ziekteproces is het noodzakelijk dat een chirurg meebehandelt, omdat chirurgische interventie op elk moment nodig kan zijn. Bij stadium IIIA van Bell treedt frequent respiratoire en circulatoire instabiliteit op. De vitale functies moeten zo goed mogelijk ondersteund worden. Veelal betekent dat vroegtijdige intubatie met mechanische ventilatie en circulatoire ondersteuning met vaatvulling, meting van de optimale vullingstoestand middels specifieke echografie of meting van de cardiac output en zo nodig inotropica. Zo snel mogelijk dient gestart te worden met parenterale voeding. Zo nodig dient bij stadium IIIA chirurgische interventie plaats te vinden. Het antibioticabeleid verschilt per kliniek. Meestal wordt empirisch gestart met breed-spectrumantibiotica in de vorm van penicilline gecombineerd met een aminoglycoside. Anaërobe dekking in de vorm van clindamycine of metronidazol is gewenst.<sup>15</sup> De onderbreking van de enterale voeding en het antibioticabeleid worden meestal 10 tot 14 dagen gecontinueerd.

### Chirurgische interventie

Naast conservatieve behandeling is soms chirurgische interventie noodzakelijk. Een absolute indicatie voor chirurgische behandeling is darmperforatie (stadium IIIB volgens Bell). Een darmperforatie wordt bevestigd door het aantonen van vrij lucht in de buikholte op een buikoverzichtsfoto (pneumoperitonum). Klinische verslechtering bij onbehandelbare metabole acidose duidt op een uitgebreid ischemisch proces in de darm. In

bepaalde centra in de Verenigde Staten wordt dan paracentese verricht om de mate van ischemie in te schatten en aan de hand daarvan het verdere beleid te bepalen.<sup>5, 27</sup> Sommige centra zien deze verslechtering ook als indicatie om tot chirurgisch interveniëren over te gaan zonder dat eerst paracentese wordt verricht. Daarnaast is er nog een aantal andere relatieve indicaties om chirurgisch in te grijpen, te weten lucht in de vena porta, erytheem van de buikwand, een vaste abdominale massa en persistente dilatatie van darmlissen.<sup>2, 30</sup>

Het chirurgisch beleid is niet eenduidig. In sommige klinieken wordt bij jonge prematuren (<1000 gram) alleen een drain geplaatst, in andere klinieken wordt laparotomie verricht. Bij laparotomie wordt het necrotische weefsel geresceerd. Afhankelijk van de klinische toestand, wordt vervolgens een anastomose of één of meerdere stoma's aangelegd. Bij blijvende necrose persisteert in het algemeen het toxisch infectieus beeld. Mede afhankelijk van de conditie van de patiënt, kan een relaparotomie voor een second of third look na 24 tot 48 uur of zelfs nog later geïndiceerd zijn. Afhankelijk van de grootte van het kind en bij bewezen doorgankelijkheid van de darm door middel van contrastonderzoek, kan het stoma na zes weken tot drie maanden worden opgeheven.<sup>31</sup>

## Conclusie

Ondanks dat de etiologie van NEC nog onbekend is, zorgt de toename van kennis over cytokines en ontstekingsmediatoren voor nieuwe inzichten in de pathogenese van NEC. Enterocolitis en darmnecrose zijn het resultaat van activatie van de ontstekingscascade. Op interventiegebied kan men door meting van een verhoogde waterstofgasconcentratie in de uitademingslucht van prematuren vroegtijdig NEC diagnosticeren. Nader onderzoek betreffende de bruikbaarheid en effectiviteit is gewenst. De chirurgische benadering is wisselend tussen de centra van agressief tot afwachtend. Conservatieve behandeling geniet bij deze groep altijd de voorkeur.

## literatuur

- Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:205-18.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- Kosloske AM. The epidemiology and pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 1997;2:231-8.
- Kliegman RM. Models of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1992;117:s2-5.

- Snijder CL, Gittes GK, Murphy JP, et al. Survival after necrotizing enterocolitis in infants weighing less than 1000 µg: 25 years' experience at a single institution. *J Pediatr Surg* 1997;32:434-7.
- Graf JL, VanderWall KJ, Adzick NS, Harrison MR. Nitroglycerin attenuates the boweldamage of necrotizing enterocolitis in a rabbit model. *J Pediatr Surg* 1997;32:283-6.
- Okur H, Küçükaydin M, Köse K, et al. Hypoxia-induced necrotizing enterocolitis in the immature rat: the role of lipid peroxidation and management by vitamin E. *J Pediatr Surg* 1995;30:1416-9.
- Cueva JP, Hsueh W. Role of oxygen derived free radicals in platelet activating factor induced bowel necrosis. *Gut* 1988;29:1207-12.
- Caplan MS, MacKendrick W. Inflammatory mediators and intestinal injury. *Clin Perinatol* 1994;21:235-46.
- Morecroft JA, Spitz L, Hamilton PA, Holmes SJK. Plasma cytokine levels in necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 1994; (suppl) 396:18-20.
- Miura S, Kurose I, Fukumura D, et al. Ischemic bowel necrosis induced by endothelin-1: an experimental model in rats. *Digestion* 1991;48:163-72.
- Ford H, Watkins S, Reblock K, Rowe M. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1997;32:275-282.
- Beeby PJ, Jeffery H. Risk factors for necrotizing enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child* 1992;67:432-5.
- Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1990;336:1519-23.
- Candy DCA, Devane SP. Role of micro-organisms in necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 1997;2:255-62.
- Kliegman RM. Neonatal necrotizing enterocolitis: implications for an infectious disease. *Pediatr Clin North Am* 1979; 26:327-44.
- Malcolm G, Ellwood D, Devonald K, et al. Absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery and necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child* 1991;66:805-7.
- Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg* 1996;224:350-7.
- Czyrko C, Del Pin CA, O'Neill JA Jr, et al. Maternal cocaine abuse and necrotizing enterocolitis. Outcome and survival. *J Pediatr Surg* 1991;26:414-21.
- Book LS, Herbst JJ, Jung AL. Comparing of fast- and slow-feeding rate schedules to the development of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1976;89:463-6.
- Anderson DM, Kliegman RM. The relationship of neonatal alimentation practices to the occurrence of endemic necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 1991;8:62-7.
- Buescher ES. Host defence mechanisms of human milk to enteric infections and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:247-62.
- Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition in parenterally fed neonates. *Cochrane Library* 1998;1:1-5.
- Halac E, Halac J, Begue FF, et al. Prenatal and postnatal corticosteroidtherapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *J Pediatr* 1990;117:132-8.
- Cheu HW, Brown DR, Rowe MI. Breath hydrogen excretion as a screening test for early diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child* 1989;143:156-9.
- Vasan U, Gotoff SP. Prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:425-35.
- Siu YK, Ng PC, Fung SC, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of oral vancomycin in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm, very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F105-9.

- Eibl MM, Wolf HM, Fürnkranz H, Rosenkranz A. Prevention of necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants by IgA-IgG feeding. *N Engl J Med* 1988;319:1-7.
- O'Donnell KA, Caty MG, Zheng S, et al. Oxygenated intraluminal perfluorocarbon protects intestinal mucosa from ischemia/reperfusioninjury. *J Pediatr Surg* 1997;32:361-5.
- Ricketts RR. Surgical treatment of necrotizing enterocolitis and the short bowel syndrome. *Clin Perinatol* 1994;21:365-87.
- Tam PKH. Necrotizing enterocolitis surgical management. *Semin Neonatol* 1997;2:297-305.