

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19944> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Mourad-Baars, Petronella Elisabeth Cornelia

**Title:** Helicobacter pylori in childhood : aspects of prevalence, diagnosis and treatment

**Issue Date:** 2012-10-10

## SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft het onderzoek, dat ik als kinderarts-maag-, darm- en leverziekten heb gedaan over de besmetting met en behandeling van de *Helicobacter pylori* infectie bij kinderen. Doel van het onderzoek was om de kennis van de infectie met deze bacterie en de daarmee verband houdende onderwerpen als de prevalentie, het stellen van de diagnose en de behandeling te vergroten. Wij voorzagen dat de kinderarts een belangrijke rol speelt bij deze relatief nieuw ontdekte infectieziekte, aangezien deze in de jeugd wordt opgedaan, zonder behandeling levenslang aanwezig blijft en tot ernstige ziekte kan leiden.

In de praktijk leidt dit tot de vraag of het zinvol is om de besmetting te voorkomen (bijvoorbeeld door vaccinatie) of ongedaan te maken (door te screenen en te behandelen). Richtlijnen hierover zijn niet eensluidend en niet zomaar te vertalen naar de Nederlandse situatie. Om hier zorgvuldig mee om te gaan hebben we **Sectie A** van dit proefschrift, "**Wetenschappelijke vorderingen ten aanzien van *Helicobacter pylori***", gewijd aan de internationale ontwikkelingen betreffende de infectie bij kinderen in de tijdsintervallen 2005-2006 en 2009-2010. Een belangrijk aspect in de literatuur van beide intervallen was de ontluikende resistentievorming van de bacterie tegen antibiotica.

Hoewel *Helicobacter pylori* wereldwijd voorkomt en meer dan 50% van de bevolking ermee besmet is, zijn er grote lokale verschillen: in Nederland komt de infectie relatief weinig voor. Immigratie vanuit landen met een hogere infectiegraad, zoals Turkije, Marokko, Suriname en Somalië of adoptie heeft echter gevolgen (gehad) voor de besmettingsgraad in Nederland. Aangezien de infectie meestal op kinderleeftijd plaatsvindt en door één van de ouders wordt overgedragen, hebben wij deze specifieke groepen kinderen apart onderzocht.

In **Sectie B** van dit proefschrift, "**De *Helicobacter pylori* infectie in verschillende omgevingen**" bespreken we onze bevindingen over de infectie bij kinderen in Nederland, in Europa en in een relatief arm district in Indonesië. We hebben niet alleen voor het eerst vastgesteld, dat besmetting ook in Nederland al op zeer jonge leeftijd optreedt, maar ook dat de besmetting vaak pas in de puberteit gerelateerd kan worden aan ernstige ziektebeelden. Met ons langetermijn-onderzoek in Indonesië kon het fenomeen, dat spontaan klaren van de infectie mogelijk is, in kaart worden gebracht. In een unieke Europese studie is het mogelijk gebleken, om de infectie in diverse landen te bestuderen en een relatie te leggen met ernstige verschijnselen op de kinderleeftijd.

Naar aanleiding van de in sectie A geconstateerde toenemende resistentievorming van de bacterie elders in de wereld, hebben we het in **Sectie C** "**Diagnostiek van *Helicobacter pylori* infectie**" beschreven onderzoek verricht. We onderzochten het

resistentiepatroon van in Leiden gekweekte *Helicobacter pylori*- stammen tegen de twee antibiotica, die het meest voor de behandeling van de infectie gebruikt worden. Met de resultaten van dit onderzoek konden we een behandelingsstrategie vaststellen voor *Helicobacter*-positieve kinderen in Nederland.

Het proefschrift wordt afgesloten met **Sectie D "Algemene Discussie"**. Dit gedeelte is onder meer bedoeld om onze bevindingen te relateren aan de praktijk van behandeling van kinderen met een *Helicobacter pylori* infectie.

*Hieronder treft u een korte samenvatting aan per hoofdstuk.*

**Hoofdstuk 1** is een algemene inleiding tot het onderwerp: het beschrijft de geschiedenis van *Helicobacter pylori*, de klinische kenmerken zoals transmissie en virulentiefactoren, en de symptomen die de bacterie kan geven op het gebied van het maag-darmkanaal en daarbuiten. Ook het stellen van de diagnose en diverse aspecten van epidemiologie, reïnfectie en het spontaan klaren van de infectie worden besproken. Bovendien worden aanbevelingen uit recente richtlijnen voor de diagnose en behandeling belicht, evenals het probleem van de toenemende resistentieontwikkeling voor antibiotica.

### **Sectie A: Wetenschappelijke vorderingen ten aanzien van *Helicobacter pylori***

In **Hoofdstuk 2** worden de ontwikkelingen besproken zoals die in de literatuur beschreven worden tussen april 2005 en april 2006. In die periode publiceerde de Canadese *Helicobacter pylori* werkgroep richtlijnen voor een *Helicobacter pylori* infectie bij kinderen en adolescenten. Deze richtlijnen werden later in de Verenigde Staten overgenomen door de "Werkgroep voor kinderen met een *Helicobacter*-infectie". Verschillende diagnostische methoden werden vergeleken: in uitademingslucht, ontlasting, urine en bloed. Resistentieontwikkeling tegen antibiotica leidde tot nieuwe behandelingsregimes zoals sequentietherapie (bestaande uit een maagzuurremmer met één antibioticum gedurende enkele dagen, gevolgd door een maagzuurremmer met twee andere antibiotica in de dagen daarna) in plaats van de traditionele drievoudige therapie (een kuur van 7-10 dagen met een maagzuurremmer en daarbij twee dezelfde antibiotica gedurende de hele kuur). Onderzoek liet nog niet voldoende aanwijzingen zien voor verschijnselen buiten het maag-darmkanaal bij kinderen, die veroorzaakt zouden kunnen worden door de infectie. In het jaar van de beschreven vorderingen werd de Nobelprijs uitgereikt aan Marshall en Warren voor de ontdekking in 1983 van *Helicobacter pylori* en de rol die de bacterie speelt bij maagontsteking en ulcus-ziekte. Hun eervolle erkenning leidde tot een hernieuwde wetenschappelijke belangstelling voor infectie met deze bacterie.

**Hoofdstuk 3** beschouwt de wetenschappelijke voortgang over *Helicobacter pylori* infecties bij kinderen tussen april 2009 en april 2010. In die tijdsperiode verschenen er studies over een mogelijk verband tussen virulentiefactoren zoals CagA en VacA en de microscopische bevindingen van het maagslijmvlies bij kinderen, zoals dat ook bestaat bij volwassenen; bij kinderen werd dit verband niet gevonden. De literatuur liet geen associatie zien tussen de infectie en recidiverende buikpijn, gastro-oesofageale refluxziekte en achterblijvende groei. Richtlijnen over screening op *Helicobacter* infectie van kinderen met deze symptomen waren echter niet eensluidend. Een in dat jaar verschenen publicatie over *Helicobacter*-negatieve maag- en dunne darmzweren bij kinderen deed de leden van de Pediatric Task Force van de Europese *Helicobacter pylori* Studie Groep ertoe besluiten om de studie, zoals beschreven in hoofdstuk 5 van dit proefschrift, te starten. Het toenemend probleem van resistentie van de bacterie tegen antibiotica vond zijn weerslag in het grote aantal publicaties hierover, een trend die tot op heden voortduurt. Een gunstig effect van probiotica bij de behandeling van *Helicobacter pylori* bij kinderen kon nog niet worden aangetoond. Er verschenen diverse vaccinatiestudies, die zich vooral richtten op de wijze van toediening, de efficiëntie en de kosten-batenanalyse van een eventueel vaccin en het extrapoleren van de onderzoeksresultaten aan muizen naar mensen.

#### Sectie B: De *Helicobacter pylori* infectie in verschillende omgevingen

**Hoofdstuk 4 (Nederland).** Aangezien een infectie met *Helicobacter pylori* meestal wordt verworven op kinderleeftijd, bestudeerden we de prevalentie bij jonge kinderen in Nederland. Deze was heel laag (1.2%) met een duidelijk verschil tussen kinderen van twee Nederlandse ouders (0.5%) en kinderen met minstens één niet-Nederlandse ouder (2.6%). De prevalentie bij kinderen met ouders uit de drie grootste immigrantengroepen in Nederland (Surinaams, Marokkaans en Turks) was 5.3%. Daarom hebben kinderen, behorend tot één van die groepen een relatief hoog risico op een *Helicobacter* infectie en zouden zij het meest kunnen profiteren van vroege opsporing en behandeling van de infectie.

In **hoofdstuk 5 (Europa)** worden de resultaten beschreven van een Europese studie, waaraan 19 onderzoeks- en behandelcentra deelnamen. De prevalentie van en risicofactoren voor maag- en dunne darmzweren en erosies bij kinderen werd onderzocht. Wij vonden een prevalentie van 8.1%, en deze zweren en erosies bleken voornamelijk te ontstaan gedurende de puberteit. Tot onze verbazing waren een *Helicobacter pylori* infectie en het gebruik van bepaalde pijnstillers (NSAID), beide beschouwd als een belangrijke risicofactor voor maagslijmvlieschade bij zowel volwassenen als kinderen, minder frequent oorzaak van de zweren en erosies dan verwacht.

**Hoofdstuk 6 (Indonesië)** beschrijft een follow-up onderzoek over de prevalentie van *Helicobacter pylori* infectie bij jonge kinderen in een district van Bandung op Java, Indonesië, gebruikmakend van een diagnostische test in de ontlasting. Wij vonden een prevalentie van 8% bij kinderen van 3-9 maanden oud, een bevestiging dat kinderen in dit gebied op zeer jonge leeftijd de infectie oplopen. Bij hernieuwd testen van dezelfde kinderen twee jaar later, bleek echter geen van de kinderen meer positief in de ontlastingstest. In dit hoofdstuk bespreken wij dit klaren van *Helicobacter pylori* infecties. Daarnaast richten wij ons op de beperkingen van de diagnostische test en de rol van borstvoeding ten aanzien van preventie van de infectie.

#### Sectie C: Diagnostiek van *Helicobacter pylori* infectie

**Hoofdstuk 7** omschrijft het resistentiepatroon van *Helicobacter pylori* tegen antibiotica. De resistentiegegevens van *Helicobacter pylori* werden geanalyseerd in een database van de afdeling Medische Microbiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), over een verzamelperiode van 10 jaar. Resistentie tegen het antibioticum clarithromycine werd in 8,5-9,4% van volwassen- en in 6,5-7,2% van kinderkweken aangetroffen. De resistentie tegen het antibioticum metronidazol was respectievelijk 20,7-22,9% in kweken van volwassenen en 10,4-11,7% in die van kinderen. Deze getallen zijn laag in vergelijking met bevindingen uit andere landen en rechtvaardigen een beleid in Nederland, waarbij de behandeling mag worden ingezet zonder resistentiebepaling vooraf, voor zowel volwassenen als voor kinderen.

#### Sectie D: Algemene beschouwing

Tot slot worden in **Hoofdstuk 8** de hoofdresultaten van dit proefschrift in een breder perspectief geplaatst en worden suggesties gedaan voor vervolgonderzoek. Daarnaast biedt dit hoofdstuk een open aanbeveling aan de Nederlandse kinderartsen en huisartsen omtrent de behandeling van *Helicobacter pylori* infecties bij kinderen.