

Dr. J.R. (Jelmer) Prins

Prenatale beïnvloeding van het immuunsysteem van het kind



Zelfportret

Tijdens mijn studie geneeskunde in Groningen werd ik gegrepen door zowel de kindergeneeskunde als de obstetrie. Na kleine onderzoeksprojecten op beide afdelingen, heb ik uiteindelijk voor een MD-PhD-traject bij de obstetrie gekozen. Mijn promotieproject richtte zich op de aanpas-

singen van het immuunsysteem van de moeder: tijdens de zwangerschap past het immuunsysteem van de moeder zich aan om de foetus te tolereren en niet af te stoten. De regulatie hiervan is complex, vindt ten dele al plaats voor de zwangerschap en de tolerantie is foetusspecifiek. Het niet (volledig) aanpassen leidt tot zwangerschapscomplicaties.

Mijn promotietraject was een gecombineerd project in het UMCG en in het Robinson Instituut in Adelaide (Australië), waardoor ik een groot deel van mijn onderzoek in Australië heb uitgevoerd. Na mijn afstuderen in 2011 (cum laude) ben ik in 2012 gepromoveerd. Belangrijkste uitkomst van mijn promotieonderzoek is dat een speciaal soort T-cellen (regulatoire T-cellen) essentieel zijn voor de tolerantie van de foetus tijdens de zwangerschap. Als nevenbevinding bleek dat verschillende factoren tijdens de zwangerschap de ontwikkeling van het foetale immuunsysteem kunnen beïnvloeden.

Inmiddels ben ik in opleiding tot gynaecoloog en door een Mandema Stipendium (persoonsgebonden beurs vanuit het UMCG voor AIOs met onderzoeksambities) heb ik de mogelijkheid de opleiding te combineren met wetenschappelijk onderzoek. Juist deze combinatie van kliniek en onderzoek spreekt mij erg aan en geeft mij veel voldoening. De kwetsbaarheid van de foetus en de invloed die allerlei factoren tijdens de zwangerschap al hebben op het latere leven vind ik intrigerend en tegelijkertijd beangstigend. Over tien jaar hoop ik behalve een goed clinicus te zijn, een onderzoekslijn te hebben opgebouwd die zich

richt op het samenspel tussen het maternale en foetale immuunsysteem.

Onderzoeksdeel

Een groot deel van later in het leven optredende aandoeningen hebben hun grondslag in de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap is de foetus kwetsbaar. Moederlijke factoren, zoals blootstelling aan sigarettenrook, het dieet van de moeder of het gebruik van bepaalde medicijnen, vergroten de kans op latere ziekte bij het kind. Deze beïnvloeding van de foetale ontwikkeling, 'fetal priming', speelt een grote rol in verhoogde gevoeligheid voor deze aandoeningen. Onder invloed van verschillende stoffen is de ontwikkeling van bepaalde orgaansystemen verstoord, waardoor de foetus op latere leeftijd kwetsbaar voor deze aandoeningen is.

Tijdens mijn promotieonderzoek heb ik gekeken naar aanpassingen in het maternale immuunsysteem en de invloed hiervan op de zwangerschapsuitkomst. Omdat de foetus voor 50% uit vaderlijke genen bestaat, moet de moederlijke afweer zich aanpassen om de foetus niet af te stoten. Waarschijnlijk speelt het onvoldoende aanpassen van de moederlijke afweer een rol in het ontstaan van complicaties van de zwangerschap, zoals vroeggeboorte, pre-eclampsie en foetale groeivertraging. In mijn onderzoek heb ik gekeken naar factoren die belangrijk zijn voor de regulatie van het moederlijke immuunsysteem tijdens en voor de zwangerschap. Hieruit bleek dat een speciaal soort T-cellen (regulatoire T-cellen) essentieel zijn voor een zwangerschap; een verminderde aanwezigheid of werking van deze cellen leidt in proefdiermodellen en mensen tot zwangerschapscomplicaties.

Uit mijn promotieonderzoek bleek tevens dat een onvoldoende aangepast moederlijk immuunsysteem niet alleen leidt tot zwangerschapscomplicaties, maar dat dit ook samengaat met aanpassingen in het foetale immuunsysteem, die op latere leeftijd kunnen leiden tot immunogemedieerde aandoeningen. Zo bleek dat de verhoudingen van immunologische cellen bij kinderen geboren na een

zwangerschap gecompliceerd door pre-eclampsie anders waren en dat er meer activatie van het foetale immuunsysteem was. Epidemiologische studies bevestigen inderdaad dat kinderen geboren na een gecompliceerde zwangerschap een verhoogde kans op allergische en andere immuungemedieerde aandoeningen hebben. Mijn huidige onderzoek richt zich op factoren die de ontwikkeling van het foetale immuunsysteem tijdens de zwangerschap beïnvloeden. Hierbij kijk ik niet alleen naar (immuungemedieerde) zwangerschapscomplicaties, maar ook naar andere factoren, zoals medicijnen en leefstijlfactoren, die het foetale immuunsysteem beïnvloeden. Deze factoren zouden het foetale immuunsysteem in een bepaalde richting kunnen differentiëren, waardoor het kind tijdens zijn of haar leven gevoeliger zal zijn voor allergische reacties, eczeem of allergisch astma. Daarnaast kan dit leiden tot een verhoogde vatbaarheid voor andere immuungemedieerde aandoeningen als diabetes, hart- en vaatziekten en oncologische aandoeningen. De precieze ontwikkeling van het foetale immuunsysteem en verstoringen hierin zijn nog niet bekend. Aangezien een groot deel van de zwangerschapscomplicaties immuungemedieerd is, is het zeer waarschijnlijk dat er therapieën komen die op het maternale immuunsysteem aangrijpen. Deze behandelingen zijn waarschijnlijk veelbelovend. Gezien de invloed van deze behandelingen direct of indirect op de differentiatie van het foetale immuunsysteem, is het essentieel dat dit effect

Dr. J.R. (Jelmer) Prins

Trefwoorden

zwangerschap, immuunsysteem, fetal immune priming, allergie, zwangerschapscomplicaties

Referenties

1. Hsu P, Nanan R. Foetal. Immune programming: hormones, cytokines, microbes and regulatory T cells. *J Reprod Immunol.* 2014 Oct;104-105:2-7.
2. Lockett GA, Human J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:394-402.
3. Lane M, Robker RL, Robertson SA. Parenting from before conception. *Science* 2014 Aug 15;345(6198):756-60.
4. Prins JR. Reproductive immunology: modulation of immune responses in pregnancy and effects on pregnancy outcome. Thesis. Groningen; 2012.

Belangenverstrengeling: geen

onderzocht wordt. Naar mijn idee wordt hier nog niet altijd voldoende bij stilgestaan. Zeker omdat een groot deel van deze effecten pas op lange termijn zichtbaar is en er soms veel druk is om veelbelovende therapieën toe te passen, lijken beslissingen overhaast. Mijn huidige onderzoek draagt er aan bij om inzichten te verwerven hoe het foetale immuunsysteem zich ontwikkelt, hoe verstoring hiervan kan optreden, wat de effecten hiervan zijn, en hoe we deze effecten kunnen voorkomen. ■

Dr. E. (Elise) Roze

Motorische, cognitieve en gedragsmatige ontwikkeling op schoolleeftijd van prematuren at risk



Zelfportret

Al vroeg in de opleiding geneeskunde raakte ik geïnteresseerd in de hersenontwikkeling van kinderen, onder andere door inspirerende patiënt-colleges. Als student kwam ik voor een wetenschappelijk project op de afdeling Neonatologie in aanraking met kwetsbare kinderen, die bloot-

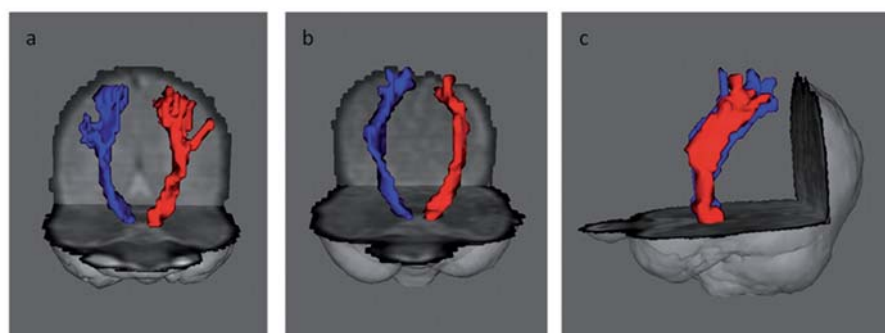
gesteld werden aan allerlei factoren die de hersenontwikkeling beïnvloeden. Dit maakte grote indruk op mij. Hoewel de hersenen essentieel zijn in ons dagelijkse denken en doen, bleek er nog veel onbekend hoe vroeggeboorte en ziekten in de neonatale periode de hersenontwikkeling en latere uitkomst beïnvloeden. Dit inspireerde mij tot het doen van wetenschappelijk onderzoek. Onder leiding van prof. Arie Bos kreeg ik de kans een MD/PhD traject te volgen (2008-2012, UMCG), een programma waarin de opleiding geneeskunde en promotieonderzoek gecombineerd worden. Dat dit wetenschappelijk onderzoek in 2011 zou resulteren in een Cum Laude promotie, had ik nooit durven dromen. Sinds 2013 ben ik in opleiding tot kinderarts in het Wilhelmina Kinderziekenhuis, waar ik met veel enthousiasme werkzaam ben in de kliniek. Daarnaast probeer ik mijn passie voor wetenschappelijk onderzoek te blijven vervullen. Zo bestudeer ik in samenwerking met prof. Linda de Vries de voorspellende waarde van DTI-scans vlak na de geboorte met het oog op de latere motorische ontwikkeling van prematuren met een veneus infarct. Via het TULIPS-netwerk en de organisatie van het Grant Writing & Presenting Weekend blijf ik in contact met jonge onderzoekers in de kindergeneeskunde. Ik hoop me in de toekomst te kunnen blijven inzetten voor wetenschappelijk onderzoek naar de hersenontwikkeling van zieke pasgeborenen, om zo een bijdrage te kunnen leveren aan verbetering van hun toekomstperspectief!

gesteld werden aan allerlei factoren die de hersenontwikkeling beïnvloeden. Dit maakte grote indruk op mij. Hoewel de hersenen essentieel zijn in ons dagelijkse denken en doen, bleek er nog veel onbekend hoe vroeggeboorte en ziekten in de neonatale periode de hersenontwikkeling en latere uitkomst beïnvloeden. Dit inspireerde mij tot het doen van wetenschappelijk onderzoek. Onder leiding van prof. Arie Bos kreeg ik de kans een MD/PhD traject te volgen (2008-2012, UMCG), een programma waarin de opleiding geneeskunde en promotieonderzoek gecombineerd worden. Dat dit wetenschappelijk onderzoek in 2011 zou resulteren in een Cum Laude promotie, had ik nooit durven dromen. Sinds 2013 ben ik in opleiding tot kinderarts in het Wilhelmina Kinderziekenhuis, waar ik met veel enthousiasme werkzaam ben in de kliniek. Daarnaast probeer ik mijn passie voor wetenschappelijk onderzoek te blijven vervullen. Zo bestudeer ik in samenwerking met prof. Linda de Vries de voorspellende waarde van DTI-scans vlak na de geboorte met het oog op de latere motorische ontwikkeling van prematuren met een veneus infarct. Via het TULIPS-netwerk en de organisatie van het Grant Writing & Presenting Weekend blijf ik in contact met jonge onderzoekers in de kindergeneeskunde.

Ik hoop me in de toekomst te kunnen blijven inzetten voor wetenschappelijk onderzoek naar de hersenontwikkeling van zieke pasgeborenen, om zo een bijdrage te kunnen leveren aan verbetering van hun toekomstperspectief!

Achtergrond

Ongeveer 1-2% van de zwangerschappen eindigt in een vroeggeboorte < 32 weken. Door vooruitgang in de neonatale zorg blijven steeds meer te vroeg geboren kinderen in leven. Hoewel de prevalentie van grote handicaps relatief stabiel is gebleven, zijn er steeds meer kinderen met milde motorische, cognitieve en gedragsproblemen.¹ Soms komen deze problemen pas op de schoolleeftijd aan het licht, wanneer er meer van kinderen gevraagd wordt. De specifieke



Figuur 1 Tractografie van de corticospinale baan bij twee kinderen met ischemische laesies. a) Voorbeeld van een neonaat met symmetrische corticospinale banen, normale motorische ontwikkeling; b en c) voorbeeld van een neonaat met een verminderd volume van de corticospinale baan links, ipsilateraal aan de laesie, eveneens zichtbaar op de sagittale projectie (c), unilaterale spastische cerebrale parese.

gevolgen van neonatale ziektebeelden als necrotiserende enterocolitis (NEC), sepsis en een cerebraal veneus infarct voor de uitkomst op lange termijn waren nog niet goed bekend. Onze hypothese was dat met name een grote cerebrale bloeding verschillende aspecten van de latere ontwikkeling negatief zou beïnvloeden en dat dit bij inflammatoire aandoeningen in mindere mate het geval was.

Resultaten

In een prospectief onderzoek werd de functionele ontwikkeling op schoolleeftijd onderzocht van prematuur geboren kinderen met een veneus infarct. De sterfte in de neonatale periode was 39%.² Bij follow-up op 6-12-jarige leeftijd bleek een meerderheid van de overlevende kinderen met een veneus infarct een cerebrale parese te hebben, hoewel de functionele beperkingen op de schoolleeftijd gering waren. Het is bekend dat prematuren, afhankelijk van de zwangerschapsduur, gemiddeld een IQ van ~94 hebben, terwijl dit in de algemene populatie ~100 is. Bij 70% van de kinderen met een veneus infarct was de intelligentie binnen 1 standaarddeviatie van het IQ van prematuur geboren kinderen zonder deze cerebrale laesie. Van de neuropsychologische functies was vooral het verbaal geheugen aangedaan. De uitkomsten op schoolleeftijd zijn voorspellend voor het functioneren in het volwassen leven en waren beter dan voorheen gedacht werd.³

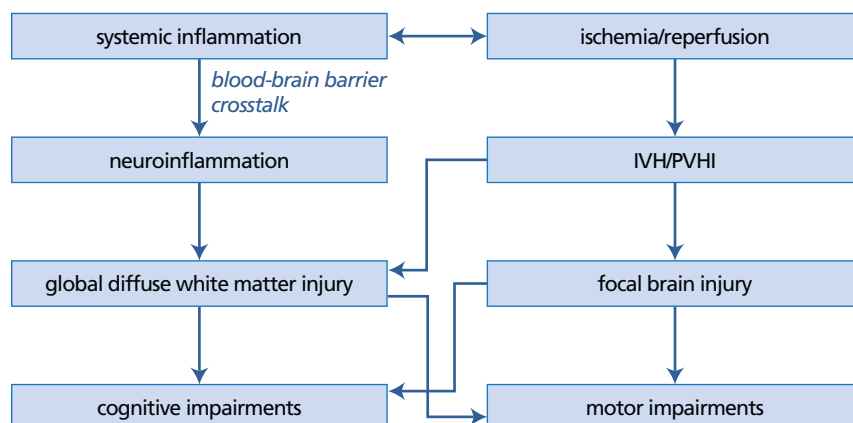
Vervolgens heb ik in het MRC Clinical Sciences Centre in Londen, onder supervisie van prof. Serena Counsell, onderzocht of het bij pasgeborenen met een veneus of arterieel infarct mogelijk is de motorische uitkomst te

voorspellen met behulp van diffusion tensor imaging (DTI, een specifieke vorm van MRI). Dit bleek op de à terme leeftijd al mogelijk met behulp van tractografie van de corticospinale baan (figuur 1).⁴

Ten slotte is van prematuur en à terme geboren kinderen met systemische ziekten in de neonatale periode de functionele uitkomst op schoolleeftijd bepaald. Van prematuren met een NEC of spontaan geïsoleerde darmperforatie (SIP) bleek dat 68% milde tot ernstige motorische problemen had (versus 45% in een gematchte controlegroep). Het gemiddeld IQ was 86 (versus 97 in de controlegroep). Aandacht en visuele perceptie waren specifiek aangedaan. Geopereerde kinderen hadden het hoogste risico op een gestoorde ontwikkeling, zonder dat er sprake was van focale hersenschade bij schedelechografie. Het was opvallend dat kinderen met NEC en SIP dus een specifieke risicogroep vormen voor functionele beperkingen op schoolleeftijd, ondanks dat de meerderheid bij cerebrale beeldvorming geen grote pathologie had.⁵

Interpretatie

De pathofysiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan de ontwikkelingsproblemen op schoolleeftijd zijn veelal complex en multifactorieel. Bij cerebrale bloedingen speelt zowel lokale weefselbeschadiging als diffuse witte-stofschade een rol. Bij aandoeningen als NEC en sepsis ligt systemische inflammatie die leidt tot neuro-inflammatie aan de basis van cerebrale schade. Met name de preoligodendrocyten zijn vatbaar voor schade. Deze cellen spelen een cruciale rol in de aanleg van verbindin-



Figuur 2 Potentieel mechanisme van hersenschade in relatie tot functionele beperkingen bij prematuren met een veneus infarct en systemische ziekte.

gen tussen verschillende hersengebieden en de uiteindelijke myelinisatie van neuronen.⁶ Schade aan deze cellen ligt vermoedelijk aan de basis van de functionele beperkingen op schoolleeftijd (figuur 2).⁷ Het blijkt dus van belang pasgeborenen met een gecompliceerde neonatale periode in hun ontwikkeling te volgen tot op schoolleeftijd. Zowel de motorische, intellectuele, neuropsychologische als gedragsmatige ontwikkeling zou hierbij onderzocht moeten worden. Adequate follow-up kan leiden tot vroege identificatie van functionele beperkingen die mogelijk interventie vereisen. ■

Dr. E. (Elise) Roze, ¹IOS kindergeneeskunde, Wilhelmina Kinderziekenhuis; Universitair Medisch Centrum Utrecht

Trefwoorden

prematuriteit, hersenschade, ontwikkeling, MRI, NEC, sepsis, veneus infarct

Referenties

1. Johnson S. Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth. *Sem Fetal Neonatal Med.* 2007;12:363-73.
2. Roze E, Kerstjens JM, Maathuis CBG, Horst HJ ter, Bos AF. Risk factors for adverse outcome in preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics* 2008;122:e46-e52.
3. Roze E, Van Braeckel KNJA, Veere C van der, Maathuis CGB, Martijn A, Bos AF. Functional outcome at school age of preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics* 2009;123:1493-1500.
4. Roze E, Harris PA, Ball G, Elorza LZ, Braga RM, Allsop JM, et al. Tractography of the corticospinal tracts in infants with focal perinatal injury: comparison with normal controls and to motor development. *Neuroradiology* 2012;54:507-16.
5. Roze E, Ta BDP, Ree MH van der, Tanis JC, Van Braeckel KNJA, Bos AF. Functional impairments at school age of children with necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation. *Pediatr Res.* 2011;70:619-25.
6. Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, Rosenberg PA. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci.* 2011;29:423-40.
7. Roze E. Functional development at school age of newborn infants at risk. Proefschrift. Groningen: University of Groningen; 2011.

*Disclaimer: het volledige manuscript is gepubliceerd in *Neuroradiology* 2012;54:507-16.*

Belangenverstrengeling: geen

M.J. (Marije) Smits

Inflammatoire luchtwegrespons na aspiratie van gastro-oesofageale reflux bij zuurremmergebruik: minder zuur is niet beter



Zelfportret

Mijn studie geneeskunde begon ik in 2004 aan de Universiteit van Amsterdam, tegelijk met mijn eerste deelname aan de Paralympische Spelen. In totaal kwam ik drie keer uit voor Nederland op de Paralympics (in 2004, 2008 en 2012) op de onderdelen 100 m sprint en verspringen in de categorie vrouwen met een bovenbeenamputatie.

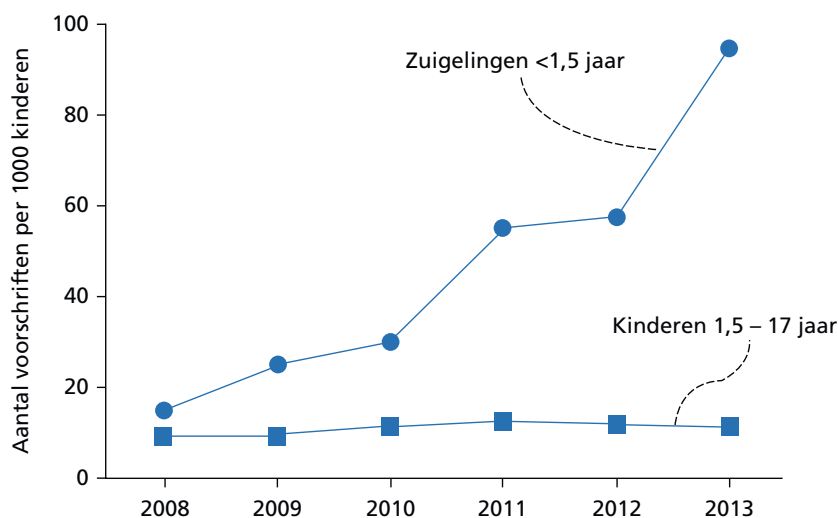
Marije Smits (foto: Nienke Elenbaas).

In 2011 behaalde ik mijn grootste succes: zilver op het wk. Na het behalen van mijn doctoraal diploma in 2009, boden prof. dr. Marc Benninga en de raad van bestuur van het AMC mij de unieke kans om topsport te combineren met een carrière als onderzoeker op de afdeling Kinder maag-darm-leverziekten in het Emma Kinderziekenhuis. Na de Paralympics van 2012 koos ik volledig voor geneeskunde. Ik heb met enorm veel plezier gewerkt aan mijn proefschrift over slokdarmmotiliteitsstoornissen bij kinderen. De verdediging ervan op 11 juni jongstleden heb ik succesvol doorstaan. Sinds januari 2015 vervolg ik mijn coschappen en ik hoop over tien jaar kinderarts én wetenschapper te zijn. Ik ken veel gepassioneerde kinderartsen die een groot voorbeeld zijn, bijvoorbeeld mijn copromotor dr. Michiel van Wijk en promotor prof. dr. Marc Benninga. Mijn grootste voorbeeld op kindergeneeskundig gebied is Rienus Doedens, een zeer bevlogen kinderarts werkzaam in het Martini ziekenhuis.

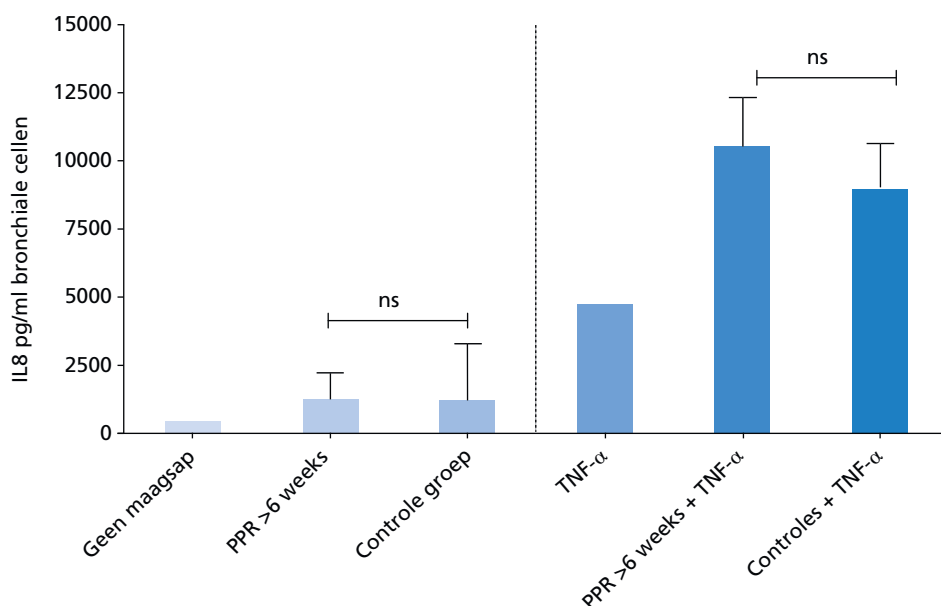
Onderzoeksdeel

Mijn proefschrift omvat studies over de (patho)fysiologie, diagnose en behandeling van slokdarmmotiliteitsstoornissen bij kinderen. Een veelvoorkomende motiliteitsstoornis bij kinderen is gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ). Gastro-oesofageale reflux (GOR) is de terugvloed van maaginhoud in de slokdarm, optredend na een spontane

relaxatie van de onderste slokdarmsfincter (LOS) op de overgang van slokdarm naar maag. Spontane relaxaties van de LOS en GOR-episodes zijn fysiologisch en komen bij iedereen voor op alle leeftijden. We spreken van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) als GOR hinderlijke symptomen en/of complicaties veroorzaakt.² GORZ komt met name veel voor bij zuigelingen, tot 26% van de ouders rapporteert symptomen bij hun zuigeling.¹ Twaalf procent van Noord-Amerikaanse kinderen < 1 jaar wordt gediagnosticeerd met GORZ, dit daalt naar 1% op latere leeftijd.³ In Nederland vermoeden we soortgelijke aantallen. Ondanks dat GORZ een onschuldige en vaak zelflimiterende ziekte is, is de impact op kwaliteit van leven voor ouders en kind zeer groot.⁴ Daarbij komt dat de huidige behandelmogelijkheden beperkt zijn. Er is enig bewijs dat conservatieve maatregelen als frequent kleine beetjes voeding, voeding indikken met johannesbroodpitmeel en linkerzijligging een gunstig effect op de klachten kunnen hebben bij zuigelingen.^{2,5} Zuurremmers, met name protonpompremmers (PPR), worden voorgeschreven als wordt vermoed dat klachten veroorzaakt worden door zure-refluxepisodes, die schade aan de slokdarmwand veroorzaken. In dit proefschrift toonden we door middel van een systematische review aan dat protonpompremmers (PPR) niet effectief zijn in de behandeling van GORZ bij zuigelingen. De pH van de maaginhoud wordt weliswaar verhoogd, maar er is geen effect op de klachten van bijvoorbeeld spugen en huilen.⁶ Dit zou kunnen komen omdat zuigelingen door frequente bufferende melkvoedingen weinig echt zure refluxepisodes hebben. Bij oudere kinderen is het gebruik van PPR niet goed onderzocht. Huidige richtlijnen adviseren dan ook terughoudend beleid met betrekking tot het gebruik van zuurremmende medicatie.^{2,7} Desondanks is het gebruik van zuurremmende medicatie voor de behandeling van GORZ op de kinderleeftijd schrikbarend toegenomen in de afgelopen jaren, zowel in als buiten Nederland (figuur 1).^{8,9}



Figuur 1 Aantal voorschriften van protonpompremmers door huisartsen tussen 2008 en 2013 voor zuigelingen < 18 maanden en 18 maanden < kinderen < 17 jaar (persoonlijke communicatie drs. Nina Steutel, kinder MDL EKZ/AMC).



Figuur 2 IL-8-productie na blootstelling aan controleoplossingen (geen en alleen TNF- α), maagsap van PICU-patiënten voor start van PPR (+TNF- α) en na start PPR. Na start PPR is de ontstekingsreactie significant hoger. TNF- α is de voornaamste ontstekingsmediator na een bacteriële infectie en is toegevoegd om de IL-8-respons na bacteriële infectie na te bootsen na blootstelling van de cellen aan maagsap met en zonder zuurremming. Verdunning maagsap 1/320.

PPRS worden niet alleen bij kinderen met GORZ frequent voorgeschreven, maar ook bij ernstig zieke kinderen, ter voorkoming van luchtweginfecties door aspiratie. Aspiratie van maagzuur zou een ontstekingsreactie in de longen kunnen veroorzaken. Deze ontstekingsreactie wordt voornamelijk gemedieerd door interleukine-8 (IL-8). Te veel IL-8-respons veroorzaakt schade aan de longcellen door de inflammatie. Bij te weinig IL-8-respons kunnen de luchtwegen echter minder goed te reageren op bijvoor-

beeld een bacteriële infectie, wat ook schade kan betekenen. Hiernaar hebben we in het kader van dit proefschrift ook gekeken. De aanleiding hiervoor was dat recente data méér luchtweginfecties werden gezien bij kinderen die PPR gebruiken in vergelijking tot placebo.¹⁰ In een van onze studies hebben we onderzocht hoe en in welke mate de ontstekingsreactie (IL-8, respons) gemoduleerd wordt, wanneer bronchiale epitheelcellen worden blootgesteld aan maagsap van kinderen die wel of geen

PPR gebruiken. Gekweekte bronchiale cellen van een commercieel verkrijgbare cellijn (NK-H292) en primair bronchiale epitheelcellen (PBECS) van kinderen werden blootgesteld aan verdunde maagsapmonsters. Parallel daaraan werden de cellen additioneel gestimuleerd met TNF- α , vrijkomend in de luchtwegen in het geval van bacteriële infectie. De hoogte van de IL-8-respons na extra stimulatie met TNF- α naast alleen maagsap, is een maat voor het vermogen van de luchtwegcellen om te reageren op zo'n bacteriële infectie na aspiratie. De maagsapmonsters werden verzameld vóór en 72 uur na het starten van PPR bij negen kinderen (1,2 jaar (0,5-1,9), n = 5 jongens) opgenomen op de intensivereafdeling (PICU). Geen van deze kinderen had een gastro-intestinale aandoening, alle kregen PPR ter preventie van luchtwegcomplicaties, bijvoorbeeld in het kader van een laryngotrachea malacie.

Bij PICU-kinderen induceert PPR-therapie méér IL-8 in H292-cellen dan voor start met PPR (figuur 2) en is het méér cytotoxisch voor PBECS. Ook is de extra benodigde IL-8-respons na extra stimulatie met TNF- α verminderd na PPR-start ten opzichte van vóór behandeling.

In de conclusie toont onze studie aan dat zuurremmende therapie bij PICU-kinderen inflammatoire luchtwegrespons waarschijnlijk niet vermindert en mogelijk de kans op (secundaire) luchtweginfecties juist vergroot. Dat is vooral het geval bij PICU-patiënten, omdat de luchtwegcellen niet meer goed in staat zijn te reageren na blootstelling aan maagsap. Data van deze studie suggereren dat bij PICU-patiënten PPR-therapie, indien mogelijk, dient te worden vermeden. Er zullen verdere klinische studies moeten volgen die uitwijzen welke patiëntengroepen wél baat kunnen hebben bij een PPR. ■

M.J. (Marije) Smits, onderzoeker en co-assistent Emma kinderziekenhuis/AMC te Amsterdam

Trefwoorden

gastro-oesofageale refluxziekte, interleukine-8, protonpompremmers, luchtweginfectie

Referenties

1. Tilburg MAL van, Hyman PE, Walker L, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2015 Mar;166(3):684-9.
2. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(4):498-547.
3. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(2):150-4.
4. Marlais M, Fishman JR, Köglmeier J, Fell JME, Rawat DJ. Reduced quality of life in children with gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Paediatr*. 2010;99(3):418-21.
5. Wijk MP van, Benninga MA, Dent J, et al. Effect of body position changes on postprandial gastroesophageal reflux and gastric emptying in the healthy premature neonate. *J Pediatr*. 2007;151(6):585-90.
6. Pol RJ van der, Smits MJ, Wijk MP van, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127(5):925-35.
7. Benninga MA, Berger M, Venmans LMAJ, et al. Richtlijn Gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen van 0-18 jaar. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158(A7190):0-4.
8. Hollingworth S, Duncan EL, Martin JH. Marked increase in proton pump inhibitors use in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(10):1019-24.
9. De Bruyne P, Christiaens T, Vander Stichele R, Van Winckel M. Changes in prescription patterns of acid-suppressant medications by Belgian pediatricians: analysis of the national database [1997-2009]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):222-7.
10. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(4):373-81.

Belangenverstrengeling: geen.