

University of Groningen

## Complications related to the management of mycobacterium ulcerans disease in Bénin

Barogui, Mahoutondji Yves Thierry

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2016

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Barogui, M. Y. T. (2016). *Complications related to the management of mycobacterium ulcerans disease in Bénin: A plea for early case detection*. University of Groningen.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## **Samenvatting (*Dutch summary*)**

---





Buruli ulcer is een infectieuze huidandoening die wordt veroorzaakt door *Mycobacterium ulcerans*. Patiënten zoeken vaak in een vergevorderd stadium van de ziekte medische hulp. Dit kan resulteren in een langere ziekenhuisopname en uiteindelijk leiden tot ernstige functionele beperkingen en socio-economische gevolgen. De manier van transmissie is onbekend. Vroege ontdekking en behandeling van Buruli ulcer met antibiotica is voornamelijk de enige methode om de ziektelast te beperken.

Het doel van deze thesis is om te onderzoeken hoe de ziektelast van Buruli ulcer kan worden beperkt. Meer specifiek zijn de functionele beperkingen van Buruli ulcer patiënten na de behandeling onderzocht, is de rol van de vrijwilligers in de dorpen in het refereren van Buruli ulcer patiënten naar ziekenhuizen in kaart gebracht, is het gebruik van profylaxe na de chirurgische interventie of bij een verdenking van een secundaire infectie onderzocht, en is er gekeken naar de paradoxale reacties. In hoofdstuk 1 wordt een korte introductie over de epidemiologie, de pathogenese en de behandeling van Buruli ulcer gegeven. Hierin is benadrukt dat patiënten zich voornamelijk presenteren in een laat stadium van de ziekte en dat dit een groot probleem is in West Afrika. Dit is van invloed op het ziekteverloop en de uiteindelijke gevolgen van de aandoening. In dit hoofdstuk worden ook de rationale en de hypothesen van deze thesis toegelicht.

### **Heeft de introductie met antibiotische behandeling de functionele beperkingen na Buruli ulcer verminderd?**

Bijna de helft van de patiënten heeft een functionele beperking na de behandeling voor Buruli ulcer. De hypothese dat de antibiotica behandeling de functionele beperkingen na de ziekte verminderen is getest in hoofdstuk 2. In deze studie zijn 179 patiënten in Lalo, Benin benaderd en geïnterviewd in de dorpen. Patiëntendossiers zijn geraadpleegd om data te verzamelen betreffende de grootte van de ulcus bij eerste presentatie en behandeling die is toegepast. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de verschillende vormen van behandeling met betrekking op de functionele beperkingen na de ziekte. Grotere laesies, laesies bij een gewricht, spieratrofie en een amputatie zijn geassocieerd met een hoger risico op functionele beperkingen. De voordelen van de antibiotica behandeling bevinden zich in andere domeinen, zoals de kosten van de behandeling en een verandering in het hulp zoek gedrag. Waarschijnlijk is de behandeling in een vroeg stadium van de ziekte de belangrijkste factor aangezien de behandeling met antibiotica dan voldoende is en chirurgie niet meer nodig is.

### **Wat is de rol de vrijwilligers in de dorpen in het detecteren van Buruli ulcer patiënten in een vroeg stadium?**

In hoofdstuk 3 wordt de bijdrage van verschillende actoren in het refereren van patiënten naar het ziekenhuis in Benin geanalyseerd. En wordt er gekeken of het type actor ook van invloed is op het moment van presenteren van de patiënt. Door middel van de Polymerase Chain Reaction (PCR) werd er gekeken of de patiënten Buruli ulcer hadden. Uit de resultaten blijkt dat een kwart (26,5%) van de patiënten werd verwezen door vrijwilligers uit de dorpen naar het ziekenhuis. Patiënten die werden verwezen door vrijwilligers uit de dorpen presenteerden zich in een eerder stadium van

---

de ziekte. Echter uit de multivariate regressie analyse bleek dit effect te verdwijnen na toevoeging van de variabele 'ziekenhuis' aan het model. Er werd geen verschil gevonden in het aantal Buruli ulcus gediagnosticeerde patiënten tussen de groep die werd verwezen door vrijwilligers uit de dorpen en de groep patiënten die werden verwezen door de andere actoren. Deze studie belicht de rol van de vrijwilligers uit de dorpen en laat zien dat zij een belangrijke rol hebben in het controleren van Buruli ulcus. Deze informatie is relevant voor gezondheidsprogramma's om Buruli ulcus te beperken, maar kan ook relevant zijn voor andere gezondheidsprogramma's in andere gebieden met weinig middelen.

### **Moet antibiotica worden voorgeschreven bij een verdenking van een infectie, of als profylaxe na een chirurgische interventie bij Buruli ulcus patiënten?**

In hoofdstuk 4 wordt het voorschrijfgedrag van doctoren van antibiotica bij secundaire infecties of als profylaxe omtrent de chirurgische interventies onderzocht. Monsters werden afgenomen van de wonden om data te verkrijgen voor de ontwikkeling van richtlijnen voor antibioticagebruik voor Buruli ulcus. Van de 185 patiënten die werden behandeld voor Buruli ulcus in de verschillende centra in Ghana en Benin werden er 51 opgenomen in het ziekenhuis. Al deze patiënten konden worden geïnccludeerd in de studie. In totaal kregen 40 van deze 51 patiënten (78%) tenminste één andere antibiotica kuur naast de antibiotica behandeling voor Buruli ulcus met streptomycine en rifampicine gedurende de ziekenhuisopname. De mediaan van de verschillende antibiotica kuren voor opgenomen patiënten was 2. Slechts twaalf patiënten ontvingen antibiotica behandeling voor een mogelijke secundaire infectie. Bij de andere patiënten werd antibiotica voorgeschreven als profylaxe voor een secundaire infectie tot en met gemiddeld 10 dagen na de chirurgische ingreep. De voorgeschreven antibiotica was zeer verschillend per behandelindicatie. De bacteriën die werden gevonden in de monsters bleken bacteriën te zijn die passen bij chronische wonden. Echter bij 13 van de 34 (38%) die positief waren voor *S. Aureus* bleek het om MRSA te gaan.

Als men de richtlijn voor het gebruik van antibiotica zoals gepresenteerd in hoofdstuk 4 naleeft zal dit een grote impact hebben op het gebruik van antibiotica in de behandelcentra voor Buruli ulcus patiënten. Het kan de kosten reduceren, van invloed zijn op toxiciteit en verdere ontwikkeling van antibiotica resistentie limiteren.

### **Dragen de karakteristieken van patiënten en de wonden en de genetische factoren bij aan het risico op het ontwikkelen van paradoxale reacties bij voor Buruli ulcus?**

In hoofdstuk 5, wordt een suggestie gedaan voor de klinische definitie van paradoxale reacties. Daarnaast worden de risico factoren van paradoxale reacties bij Buruli ulcus patiënten beschreven. In totaal werden er 251 Buruli ulcus patiënten uit Ghana en Benin geïnccludeerd in deze studie. Bij 22% van de patiënten traden paradoxale reacties op, voornamelijk tussen de 8 en 12 weken na het starten met de antibioticabehandeling. De grootte en de locatie van de wond en de rol van 3 polymorfisme in het *SLC11A1* gen werden geïnccludeerd als potentiële risico factor voor een paradoxale reactie. Een laesie op het lichaam ( $P = 0.039$ ,  $X^2$ ) en categorie 2 en categorie 3 laesies ( $P = 0.021$ ,  $X^2$ ) zijn significant gerelateerd met paradoxalereacties. Verder is een host 3'UTR INS/INS polymorfisme een risico factor voor het voorkomen van paradoxale reacties van Buruli

ulcus. De Odds ratio van het INS/INS genotype versus het INS/DEL genotype was 7.19 (95% CI: 2.33 - 22.22). We concluderen dat een genetisch polymorfisme in het *SLC11A1* gen, de lokalisatie en de categorie van de wond een rol spelen in de ontwikkeling van paradoxale reacties na de antibiotica behandeling.

In hoofdstuk 6 worden de hoofdresultaten en implicaties van deze thesis besproken. Daarnaast worden de sterke aspecten, alsmede de beperkingen van de studies beschreven.

Deze resultaten zijn van invloed op de toekomstige activiteiten op het gebied van controle van Buruli ulcus. De prioriteit ligt bij het detecteren van patiënten in een vroeg stadium van de ziekte aangezien dit kan leiden tot het verminderen van

- duur van de behandeling
- een secundaire infectie
- een paradoxale reactie
- permanente functionele beperkingen
- de directe en indirecte financiële kosten
- algemeen lijden ten gevolge van de aandoening

