

**THE TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION  
AND ITS SEQUELAE  
WITH EMPHASIS ON NITROIMIDAZOLE RESISTANCE.**

**E.J.van der Wouden**

*proefschrift*

lege pagina

**THE TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION  
AND ITS SEQUELAE  
WITH EMPHASIS ON NITROIMIDAZOLE RESISTANCE.**

**E.J.van der Wouden**

*proefschrift*

*Van der Wouden, Egbert-Jan*

*Thesis, Rijks Universiteit Groningen, the Netherlands*

*omslag: A.A. Hettema*

*drukwerk: Kribs BV, meppel*

RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN

**THE TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION AND ITS SEQUELAE  
WITH EMPHASIS ON NITROIMIDAZOLE RESISTANCE**

Proefschrift

ter verkrijging van het doctoraat in de  
Medische Wetenschappen  
aan de Rijksuniversiteit Groningen  
op gezag van de  
Rector Magnificus, dr. D.F.J. Bosscher,  
in het openbaar te verdedigen op  
woensdag 9 februari 2000  
om 16.00 uur

door

Egbert-Jan van der Wouden  
geboren op 22 september 1971

te Staphorst

promotor:

prof.dr. J.H. Kleibeuker

referenten:

dr. J.C.Thijs

dr. A.A. van Zwet

beoordelingscommissie:

prof. J.E..Degener,

prof. P.L..Jansen,

prof. S.G.M.Meuwissen.

*lege pagina*



## **Woord vooraf**

Op het moment dat de eerste volledige versie van dit werkje uit de printer rolt, besef ik pas wat een werk er allemaal is verzet in 3 jaar tijd. Zoals vrijwel elk proefschrift, is ook dit boekje niet alleen het werk geweest van degene wiens naam op de voorkant prijkt. Het proefschrift dat nu voor u ligt, is tot stand gekomen dankzij de gezamenlijke inspanning van verschillende personen. Ik kan dan ook niet anders dan enkele van hen noemen.

In de eerste plaats moet ik Jaap Thijs en Ton van Zwet noemen. Nadat zij gezamenlijk gepromoveerd waren op *Helicobacter pylori* bleven er nog zoveel gegevens en ideeën liggen dat er nog iemand op zou kunnen promoveren. Dat is dan ook de basis geworden voor dit proefschrift. Daarnaast hebben zij mij de ruimte gegeven om het probleem van nitroimidazol resistentie te exploreren. Het gezamenlijk proberen te doorgronden van de problemen die we in het laboratorium en de kliniek hebben ondervonden waren voor mij een belevenis op zich. Het streven naar perfectie en heldere formuleringen maakte elk artikel tot een zware bevalling, maar wel van stuk voor stuk prachtige kinderen. De bijdrage van Jaap en Ton aan dit proefschrift is wat mij betreft dan ook niet correct weergegeven aan het begin van dit proefschrift: zij waren eigenlijk mijn copromotoren. Daarnaast moet ik Jan Kleibeuker, mijn promotor, noemen. Zijn bijdrage aan dit proefschrift is veel belangrijker geweest dan de afstand Hoogeveen - Groningen doet vermoeden. Zijn frisse kijk op ons gezwoeg hebben dit proefschrift aanzienlijk verbeterd.

Verder wil ik de bijdrage van Hans Kusters vermelden. Zijn inzichten staan aan de basis van verschillende hoofdstukken in dit proefschrift. Zijn enthousiasme maakte elk bezoek aan de VU tot een feest. Hans heeft mij zelfs even doen twifelen of ik mij toch niet moest laten omscholen tot moleculair bioloog.

Albertine de Jong heeft vrijwel al het laboratoriumwerk voor haar rekening genomen. Honderden kweekbodems zijn door haar handen gegaan voordat we begrepen wat we aan het doen waren. Haar doorzettingsvermogen is verschillende malen tot op het uiterste beproefd, en niet alleen omdat die 'beestjes' weer eens niet mee wilden werken. Monique Gerrits wil ik bedanken voor het verrichten van o.a. de anaërobie proeven, Wim Sluiter voor zijn statistische adviezen, Beng Oey voor zijn bereidheid honderden PA biopten te (her)beoordelen, Mark Meddens voor de serologische bepalingen en Eltjo

Glazenburg voor zijn hulp bij het geworstel met de pH meter. De verpleegkundigen van de afdeling traumatologie wil ik bedanken voor hun hulp en 'scopieer- en biopteerbereidheid', Marijke Keming voor het verrichten van de voedingsanamneses, Adriaan Kooy voor het aanleveren en scopiëren van vele patiënten en de medewerkers van het bac-lab voor al hun hulp en heel veel meer.

Enkele honderden patiënten waren bereid mee te doen in de verschillende studies. Zonder hun bijdrage was dit proefschrift niet tot stand gekomen. Met name de patiënten die aan de reflux studie meededen, wil ik bedanken voor hun bereidheid allerlei vervelende onderzoeken te ondergaan.

Glaxo-Wellcome bedank ik voor hun financiële ondersteuning.

De beoordelingscommissie wil ik bedanken voor de bereidheid dit proefschrift te beoordelen.

Ik kan het niet laten om ook enkele andere mensen te noemen, die direct of indirect een bijdrage hebben geleverd aan het slagen van mijn 'Hoogeveense periode'. De internisten en de longarts wil ik bedanken voor hun bereidheid een 'onderzoeksassistent' te tolereren in hun keuken. Het personeel van afdeling 5 Zuid wil ik bedanken voor hun meer dan prettige samenwerking. Niek Arents en Michiel Wulffelé wil ik noemen, en niet alleen omdat zij het mij mogelijk maakten af en toe eens flink te mopperen. Veel beter geschikt daarvoor, en voor allerlei andere dingen, waren de secretaresses van de internisten. Ik heb hen voor van alles en nog wat uitgemaakt, en ik moet zeggen dat luchtte behoorlijk op. Bedankt!

Tot slot wil ik mijn ouders en Joke, Gea, Els, Tjerko en Petra noemen. Ik weet in ieder geval zeker dat het zonder jullie 'support' niet was gelukt.

## Contents

<b>1.</b> Introduction and outline of the thesis.	15
<b>2.</b> Rapid increase in the prevalence of metronidazole resistant <i>Helicobacter pylori</i> in the Netherlands. <i>Emerging Infectious Diseases 1997; 3:385-389</i>	25
<b>3.</b> Subpopulations of <i>Helicobacter pylori</i> are responsible for discrepancies in the outcome of nitroimidazole susceptibility testing. <i>Antimicrobial Agents Chemotherapy 1999; 43:1484-1486</i>	35
<b>4.</b> Anaerobic incubation of metronidazole resistant <i>Helicobacter pylori</i> : understanding the mechanism of metronidazole resistance. <i>Submitted</i>	43
<b>5.</b> The influence of in-vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole containing anti- <i>Helicobacter pylori</i> regimens. A meta-analysis. <i>American Journal of Gastroenterology 1999; 94:1751-1759</i>	57
<b>6.</b> One-week triple therapy with ranitidine bismuth citrate, clarithromycin, and metronidazole vs two-week dual therapy with ranitidine bismuth citrate and clarithromycin for <i>Helicobacter pylori</i> infection: a randomized, clinical trial. <i>American Journal of Gastroenterology 1998; 93:1228-1231</i>	77
<b>7.</b> The influence of metronidazole resistance on the efficacy of two one-week ranitidine bismuth citrate containing, triple therapy regimens for <i>Helicobacter pylori</i> infection. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics 1999; 13:297-302</i>	87
<b>8.</b> Nitroimidazole resistance in <i>Helicobacter pylori</i> : a review. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics, in press</i>	101

<b>9.</b> Reliability of biopsy-based diagnostic tests for <i>Helicobacter pylori</i> after treatment aimed at its eradication. <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology 1999; 11:1255-1258</i>	117
<b>10.</b> Gastroesophageal reflux after successful eradication of <i>Helicobacter pylori</i> in patients with peptic ulcer disease and functional dyspepsia. <i>Preliminary results of an ongoing study</i>	129
<b>11.</b> Six-year follow-up after successful triple therapy for <i>Helicobacter pylori</i> infection in patients with peptic ulcer disease. <i>Submitted</i>	143
<b>12.</b> Summary and general conclusions. Samenvatting en conclusies.	155

lege pagina

lege pagina