



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Behandeling van Helicobacter pylori-infectie

van der Hulst, R.W.M.; van t Hoff, B.W.M.; van der Ende, A.; Tytgat, G.N.J.

#### Publication date

1999

#### Published in

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

[Link to publication](#)

#### Citation for published version (APA):

van der Hulst, R. W. M., van t Hoff, B. W. M., van der Ende, A., & Tytgat, G. N. J. (1999).  
Behandeling van Helicobacter pylori-infectie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 143,  
395-400.

#### General rights

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), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

- <sup>6</sup> Hulst RW van der, Rauws EA, Köycü B, Keller JJ, Bruno MJ, Tijssen JG, et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113:1082-6.
- <sup>7</sup> Ende A van der, Hulst RWM van der, Dankert J, Tytgat GNJ. Reinfection versus recrudescence in *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11 Suppl 1:55-61.
- <sup>8</sup> Louw JA, Jaskiewicz K, Girdwood AH, Zak J, Trey G, Lucke W, et al. *Helicobacter pylori* prevalence in non-ulcer dyspepsia – ethnic and socio-economic differences. *S Afr Med J* 1993;83:169-71.
- <sup>9</sup> Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 1994;308:750-3.
- <sup>10</sup> Clarke CA, Edwards JW, Haddock DRW, Howel-Evans AW, McConnell RB, Sheppard PM. ABO blood groups and secretor character in duodenal ulcer. Population and sibship studies. *Br Med J* 1956;ii:725-31.
- <sup>11</sup> Dickey W, Collins JSA, Watson RGP, Sloan JM, Porter KG. Secretor status and *Helicobacter pylori* infection are independent risk factors for gastroduodenal disease. *Gut* 1993;34:351-3.
- <sup>12</sup> Boren T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993;262:1892-5.
- <sup>13</sup> Mentis A, Blackwell CC, Weir DM, Spiliadis C, Dailianas A, Skandalas N. ABO blood group, secretor status and detection of *Helicobacter pylori* among patients with gastric or duodenal ulcers. *Epidemiol Infect* 1991;106:221-9.
- <sup>14</sup> Niv Y, Fraser G, Delpre G, Neeman A, Leiser A, Samra Z, et al. *Helicobacter pylori* infection and blood groups. *Am J Gastroenterol* 1996;91:101-4.
- <sup>15</sup> Azuma T, Konishi J, Tanaka Y, Hirai M, Ito S, Kato T, et al. Contribution of HLA-DQA gene to host's response against *Helicobacter pylori* [letter]. *Lancet* 1994;343:542-3.
- <sup>16</sup> Hulst RWM van der, Ende A van der, Dekker FW, Kate FJW ten, Keller JJ, Kruizinga SP, et al. Het effect van *Helicobacter pylori*-eradication op het verloop van gastritis in relatie tot de virulentiefactor *cagA*; een prospectief onderzoek met 1 jaar follow-up. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:405-9.
- <sup>17</sup> Weel JFL, Hulst RWM van der, Gerrits Y, Roorda P, Feller M, Dankert J, et al. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J Infect Dis* 1996;173:1171-5.
- <sup>18</sup> Kuipers EJ, Perez-Perez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the *cagA* status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1777-80.
- <sup>19</sup> Hulst RWM van der, Ende A van der, Dekker FW, Kate FJW ten, Weel JFL, Keller J, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation to *cagA*: a prospective 1-year follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113:25-30.
- <sup>20</sup> Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with *CagA* positive or *CagA* negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297-301.
- <sup>21</sup> Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, et al. *Cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14648-53.
- <sup>22</sup> Covacci A, Falkow S, Berg DE, Rappuoli R. Did the inheritance of a pathogenicity island modify the virulence of *Helicobacter pylori*? *Trends Microbiol* 1997;5:205-8.
- <sup>23</sup> Atherton JC, Cao P, Peek jr RM, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995;270:17771-7.
- <sup>24</sup> Pan ZJ, Hulst RWM van der, Feller M, Xiao SD, Tytgat GNJ, Dankert J, et al. Equally high prevalences of infection with *cagA*-positive *Helicobacter pylori* in Chinese patients with peptic ulcer disease and those with chronic gastritis-associated dyspepsia. *J Clin Microbiol* 1997;35:1344-7.
- <sup>25</sup> Ende A van der, Rauws EAJ, Feller M, Mulder CJJ, Tytgat GNJ, Dankert J. Heterogeneous *Helicobacter pylori* isolates from members of a family with a history of peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1996;111:638-47.
- <sup>26</sup> Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group. *Lancet* 1991;337:1503-6.
- <sup>27</sup> Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, Fraser GJ, Paster BJ, Yan LL, et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. *Infect Immun* 1994;62:2367-74.
- <sup>28</sup> Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:45-51.
- <sup>29</sup> Vincent P, Gottrand F, Pernes P, Husson MO, Lecomte-Houcke M, Turck D, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in cohabiting children. Epidemiology of a cluster, with special emphasis on molecular typing. *Gut* 1994;35:313-6.
- <sup>30</sup> Hulst RWM van der, Rauws EAJ, Köycü B, Keller JJ, Kate FJW ten, Dankert J, et al. *Helicobacter pylori* reinfection is virtually absent after successful eradication analyzed by DNA-fingerprinting. *J Infect Dis* 1997;176:196-200.
- <sup>31</sup> Weel JFL, Hulst RWM van der, Gerrits Y, Tytgat GNJ, Ende A van der, Dankert J. Heterogeneity in susceptibility for metronidazole among *Helicobacter pylori* isolates from patients with gastritis or peptic ulcer disease. *J Clin Microbiol* 1996;34:2158-62.

Aanvaard op 15 juli 1998

## Behandeling van *Helicobacter pylori*-infectie

r.w.m.van der hulst, b.w.m.van 't hoff, a.van der ende en g.n.j.tytgat

*Helicobacter pylori*-infectie is wijdverbreid met een geschatte prevalentie van 30-50% in de westerse wereld en tot 90% in de ontwikkelingslanden. In deze laatste werelddelen is de acquisitiegraad hoog en is op het 20e

Zie ook de artikelen op bl. 392, 400, 405 en 410.

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.  
Afd. Gastro-enterologie: dr.R.W.M.van der Hulst, internist (thans: Kennemer Gasthuis, afd. Inwendige Geneeskunde-Gastro-enterologie, Velsersstraat 19, 2023 EA Haarlem); B.W.M.van 't Hoff, assistent-geneeskundige; prof.dr.G.N.J.Tytgat, gastro-enteroloog.  
Afd. Medische Microbiologie: dr.A.van der Ende, biochemicus.  
Correspondentieadres: dr.R.W.M.van der Hulst.

levensjaar reeds 80-90% van de bevolking geïnfecteerd met *H. pylori*.

Deze infectie heeft niet alleen grote betekenis wegens de wijde verspreiding, maar ook wegens de met de

## samenvatting

- *Helicobacter pylori*-infectie is een veelvoorkomende infectie van de maag die gepaard gaat met een uiteenlopend scala aan ziektebeelden, zoals gastritis en maag- en duodenumulcuslijden, mucosa-geassocieerd lymfoïd weefsellymfoom en maagcarcinoom.
- Een groot deel van deze ziektebeelden is te genezen door eradicatie van het micro-organisme. Dit slaagt pas goed indien combinaties van antibiotica met zuurremmende middelen gegeven worden.
- Metronidazol- en claritromycineresistentie beïnvloeden de effectiviteit van eradicatietherapie nadelig, ongeacht het regime dat gegeven wordt.
- Therapieregimes waarin drie of vier middelen gecombineerd worden, zijn het effectiefst: eradicatie wordt dan bereikt bij 85-90% van de behandelingen.
- Protonpompremmer (PPI)-tripeltherapie gedurende 1 week heeft de voorkeur als primaire behandelingsvorm, gezien de eenvoud van de therapie en de hoge effectiviteit. Bismut-tripeltherapie of de combinatie hiervan met zuurremmende middelen kan als tweede keuze dienen, daar de effectiviteit zeker zo hoog is, maar vaker bijwerkingen ontstaan, de therapieduur langer is of de regimes minder gebruiksvriendelijk zijn.

infectie samenhangende ziektebeelden, die variëren van oppervlakkige gastritis, peptisch ulcuslijden, tot maagkanker en mucosa-geassocieerd lymfoïd weefsel (MALT)-lymfoom van de maag.

Het peptisch ulcuslijden was tot voor kort een levenslang recidiverende ziekte die gepaard ging met veel pijnklachten en kon leiden tot ernstige, potentieel dodelijk verloopende complicaties, zoals bloeding, perforatie en maaguitgangobstructie, waarvoor chirurgie noodzakelijk was. Eerst na de introductie van H<sub>2</sub>-receptorblokkerende middelen was snelle en volledige genezing van het ulcus mogelijk, maar na staken van de medicatie bleek in vele gevallen een recidief te ontstaan. De ontdekking van *H. pylori*,<sup>1</sup> als oorzakelijk agens bij peptisch ulcuslijden, was revolutionair en leidde tot een geheel nieuw concept in de behandeling van ulcuslijders.<sup>2</sup>

## effect op met infectie samenhangende ziektebeelden

*H. pylori*-infectie gaat vrijwel altijd gepaard met een chronisch actieve gastritis. Bij een aanzienlijk aantal patiënten ontstaan ook atrofie en intestinale metaplasie van het maagslijmvlies, welke sneller progressief zijn bij *H. pylori*-geïnfecteerden dan bij niet-geïnfecteerden.<sup>3</sup> Eerdere onderzoeken toonden aan dat maagcarcinomen vaker gevonden worden in magen waarin ook intestinale metaplasie voorkomt.<sup>4</sup> Ook uit epidemiologische onderzoeken blijkt dat *H. pylori*-infectie vaker voorkomt bij patiënten met maagcarcinomen en maaglymfomen.<sup>5,6</sup> Dit leidde ertoe dat de WHO *H. pylori* tot carcinogeen klasse I verklaarde.<sup>7</sup> Theoretisch zou uitblijven van óf in regressie gaan van atrofie en intestinale metaplasie een gunstig effect kunnen hebben op het niet ontstaan van maagkanker. De rol van succesvolle *H. pylori*-eradicatie hierin werd nagegaan in een prospectief onderzoek waarin 101 patiënten endoscopisch onderzocht werden

vóór en gemiddeld 1 jaar na *H. pylori*-eradicatie. Hoewel de gastritisactiviteit afnam tot bijna nul, bleef de graad van atrofie en van intestinale metaplasie onveranderd.<sup>8</sup> Of op langere termijn eventueel toch regressie van atrofie en intestinale metaplasie kan ontstaan, is onderwerp van onderzoek.

Een ander met *H. pylori* samenhangend ziektebeeld is het ulcuslijden. Van de patiënten met *H. pylori*-infectie krijgt 5-20% een ulcus duodeni. Omgekeerd is de correlatie tussen ulcus duodeni en *H. pylori* 95-100% en tussen ulcus ventriculi en *H. pylori* 70-90%, mits het gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) of acetylsalicylzuur en ulcererende carcinomen worden uitgesloten.<sup>9</sup> Thans is er voldoende bewijs dat ulcusrecidieven niet vóórkomen na succesvolle *H. pylori*-eradicatie. Indien de vaststelling van de infectie en van de genezing hiervan op nauwgezette wijze plaatsvindt, komt zelfs na 10 jaar vervolgonderzoek geen ulcusrecidief voor.<sup>10</sup> Er is dus alle reden om bij patiënten met een actief of een in het verleden vastgesteld peptisch ulcus *H. pylori*-eradicatie te verrichten. Ook bij gecompliceerd ulcuslijden is *H. pylori*-eradicatie zinvol. In een aantal onderzoeken werd aangetoond dat de kans op recidiefbloedingen uit een ulcus duodeni tot nul werd gereduceerd na geslaagde eradicatie (tabel 1).<sup>9</sup> Bij veel gevallen van gecompliceerd ulcuslijden is er comedicaatie met acetylsalicylzuur of NSAID's. Het is dan ook aannemelijk dat *H. pylori* en NSAID-gebruik onafhankelijke risicofactoren zijn. Toch waren de tot voor kort beschikbare onderzoeken daarover niet eensluidend.<sup>11-13</sup> Onlangs toonden Chan et al. aan in een prospectief gerandomiseerd onderzoek dat *H. pylori*-eradicatie profylactisch werkte op het ontstaan van ulcera bij gelijktijdig gebruik van NSAID's.<sup>14</sup>

Een veel zeldzamer met *H. pylori* samenhangende ziekte is het MALT-lymfoom van de maag. De rol van *H. pylori*-infectie bij het laaggradige maaglymfoom werd nog eens bevestigd, nadat Bayerdorffer et al. bij 23/33 (70%) patiënten een dergelijk lymfoom tot complete remissie brachten met alleen succesvolle *H. pylori*-eradicatie.<sup>15</sup>

De rol van *H. pylori* bij patiënten met functionele dyspepsie is nog niet voldoende duidelijk en de prevalentie van de infectie is bij hen niet hoger dan bij de gemiddelde in de bevolking, die veelal geen symptomen heeft.<sup>16</sup>

TABEL 1. Samenhang tussen de aanwezigheid van *Helicobacter pylori*-infectie en het ontstaan van een volgende bloeding uit een peptisch ulcus<sup>9</sup>

eerste auteur, jaar van publicatie	locatie ulcus	follow-up-duur (in maanden)	recidief/bloeding (in %); <i>H. pylori</i> aanwezig	
			ja	nee
Graham, 1993	duodenum, maag	4-26	29	0
Rokkas, 1995	duodenum	4-14	25	0
Labenz, 1994	duodenum, maag	6-33	37	0
Jaspersen, 1995	maag	6	40	3

Het is daarnaast nog steeds niet duidelijk of *H. pylori*-eradicatie een gunstig effect heeft op de klacht.<sup>16</sup> Dyspepsie is een uiting van een complex van gastro-intestinale veranderingen met al of niet een anatomisch substraat en kan dus vele oorzaken hebben. De behoefte aan goede dubbelblinde onderzoeken naar het effect van *H. pylori*-eradicatie op dyspepsie is derhalve groot; dergelijke onderzoeken zijn op dit moment gaande.

### indicaties

Op grond van het duidelijke bewijs dat het beloop van met *H. pylori* samenhangende ziekten gunstig te beïnvloeden is met behulp van *H. pylori*-eradicatie, hebben de National Institutes of Health (NIH) besloten dat bij aangetoonde *H. pylori*-infectie eradicatie ervan obligaat is bij patiënten met een actief peptisch ulcus of een peptisch ulcus in het verleden.<sup>17</sup> Op de consensusbijeenkomst van de 'European Helicobacter Study Group' in Maastricht heeft men zich hierbij aangesloten.<sup>18</sup> Door recentere inzichten werd eraan toegevoegd dat *H. pylori*-eradicatie ook noodzakelijk is bij bloedingen uit een peptisch ulcus, bij ernstige erosieve of hypertrofische vormen van gastritis, bij laaggradige MALT-lymfomen van de maag en na maagchirurgie voor 'early gastric cancer' (tabel 2).

### medicatiecombinaties

Snel na de ontdekking van *H. pylori* werden in vitro-onderzoeken verricht naar de effecten van verschillende antibiotica op de bacterie.<sup>19</sup> In vitro bleek *H. pylori* gevoelig voor vele antibiotica, maar in vivo was het eradicatiepercentage vaak teleurstellend. De oorzaak hiervoor is dat het micro-organisme zich ophoudt in de mucuslaag van de maag, waar de meeste antibiotica het niet of onvoldoende bereiken. In het zure milieu van de maag treedt daarnaast snelle denaturatie op van zuur-labiele antibiotica. De biologische beschikbaarheid van antibiotica wordt verder bepaald doordat sommige een lokale werking in de maag hebben, terwijl andere systemisch werken na resorptie in de dunne darm en soms actief in het maaglumen uitgescheiden worden.<sup>20</sup>

Door klinische onderzoeken met combinaties van middelen waarvan op grond van theoretische modellen en/of in-vitro-onderzoeken anti-*H. pylori*-effecten te verwachten waren, kwam de ontwikkeling van eradicatietherapieën in volle gang en deze resulteerde in enkele jaren in effectieve regiems. De gangbaarste therapieën zijn samengevat in tabel 3. In deze onderzoeken werden dyspeptische patiënten (al of niet met een ulcus) behandeld.

TABEL 2. Indicaties voor behandeling van *Helicobacter pylori*-infectie

peptisch ulcus, nu of in verleden
bloedend peptisch ulcus
laaggradig 'mucosa-associated' lymfoid weefsel (MALT)-lymfoom
erosieve of hypertrofische gastritis
na resectie van 'early gastric cancer'

TABEL 3. De effectiviteit van *Helicobacter pylori*-eradicatieregimens bij patiënten met dyspepsie\*

therapie	duur in dagen	onderzoeken naar effectiviteit		effectiviteit†	kosten per therapie (in gulden)
		aantal onderzoeken	aantal patiënten		
bis-tet-imi	7	16	927	88,3 (86,3-90,4)	77
bis-tet-imi	14	31	2645	88,2 (87,0-89,5)	121
bis-amo-imi	7	14	755	78,0 (75,1-80,9)	111
bis-amo-imi	14	13	573	82,0 (79,0-85,1)	189
rbc-cla	14	20	1889	86,4 (84,5-87,8)	230
rbc-amo	14	2	178	65,0 (57,6-71,6)	126
ppi-cla-imi	7-14	84	5016	85,3 (84,3-86,2)	175-316
ppi-amo-cla	7-14	59	3340	83,8 (82,1-84,6)	190-362
ppi-amo-imi	7-14	47	2627	83,0 (81,5-84,4)	123-212
ppi-bis-tet-met	4-5	5	309	89,6 (86,2-93,0)	102
ppi-bis-tet-met	7	13	768	89,8 (87,7-92,0)	144
ppi-bis-tet-met	14	5	391	74,2 (68,8-78,5)	241
ran-bis-tet-met	14	6	170	81,2 (75,3-87,1)	165
rbc-cla-imi	7	7	491	92,5 (89,8-94,6)	147
rbc-cla-amo	7-14	7	278	89,2 (85,6-92,9)	162-291

Amo = amoxicilline; bis = bismutoxide; cla = claritromycine; imi = imidazoolderivaat; met = metronidazol; ppi = protonpompremmer; ran = ranitidine; rbc = ranitidinebismutocitraat; tet = tetracycline.

\*Bron: databestand 'Hperad.amc', Academisch Medisch Centrum, afd. Gastro-enterologie, Amsterdam.

†Eradicatie van *H. pylori* in % van het aantal behandelde patiënten (95%-betrouwbaarheidsinterval).

### Bismut-tripeltherapie

Bismut-tripeltherapie, bestaande uit bismutsubcitraat, amoxicilline of tetracycline en metronidazol, was de eerste combinatietherapie met een aanzienlijk *H. pylori*-eradicatiesucces. De gemiddelde eradicatie bedraagt 86% bij de éénweekse en 87% bij de tweewekse therapie en is gebaseerd op onderzoeken met zowel metronidazolresistente als -gevoelige *H. pylori* (zie tabel 3). Hoewel 30-50% van de patiënten enige vorm van bijwerking ervaart, noopt dit in minder dan 5% tot voortijdig staken van de therapie.<sup>21</sup> Bijwerkingen worden minder als de dosis van de componenten wordt gereduceerd, wanneer de doseringsfrequentie toeneemt en de totale therapieduur beperkt wordt tot één week.<sup>22</sup> Derhalve is het éénweekse therapieschema aan te bevelen.

Een belangrijk nadeel van deze therapie is de vermindering van de effectiviteit bij metronidazolresistente *H. pylori*: deze kan dalen van gemiddeld 89 tot zelfs 38%.<sup>23</sup> Dit is een nadeel in grootstedelijke gebieden, waar metronidazolresistentie veel voorkomt.

### Protonpompremmer-tripeltherapie

Het protonpompremmer (PPI)-tripelregiem bestaat uit de combinatie van één van de beschikbare protonpompremmers (middelen die de maagzuursecretie verminderen door selectieve remming van het enzym H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATP-ase in de pariëtale cel), met twee van de volgende drie antibiotica: metronidazol, claritromycine en amoxicilline. De meeste onderzoeken zijn uitgevoerd met de protonpompremmer omeprazol, maar de resul-

taten hiervan lijken vergelijkbaar met die van lansoprazol en van pantoprazol.<sup>24-27</sup>

Bazzoli et al. rapporteerden als eersten veelbelovende resultaten met een relatief eenvoudige éénweekse laaggedoseerde therapie (omeprazol-claritromycine-tinidazol) met een succespercentage van 95.<sup>24</sup> De gemiddelde effectiviteit van PPI-tripelregiem bedraagt 85,3% (zie tabel 3). De effectiviteit wordt echter nadelig beïnvloed door metronidazolresistentie, met een daling van de effectiviteit met ongeveer 20% (tabel 4).

De combinatie van claritromycine met amoxicilline in plaats van metronidazol is theoretisch aantrekkelijk in geval van metronidazolresistentie. Ook hier treedt een aanzienlijke effectiviteitsdaling op bij claritromycine-resistentie, die verder daalt tot 20-30% bij dubbele resistentie.<sup>27-28</sup>

PPI-tripeltherapie is over het algemeen eenvoudig en effectief en vormt een goed alternatief voor bismut-tripeltherapie. Bijwerkingen zijn weinig frequent en leiden zelden of nooit tot onderbreking van de therapie. Ook de eenvoud van de laaggedoseerde éénweekse therapie draagt bij tot gemakkelijke aanvaarding van de therapie.<sup>25-27-29</sup>

#### Quadrupeltherapie

Het concept van de quadrupeltherapie werd al geruime tijd toegepast door het combineren van bismut-tripeltherapie met zuursecretieremmende middelen om de ulcusgenezing te bespoedigen. Het gemiddelde *H. pylori*-eradicatiepercentage was opvallend hoog, ook in gebieden met een aanzienlijke prevalentie van metronidazolresistentie.<sup>30</sup> Nadere uitwerking van dit concept leidde tot de zogenaamde quadrupeltherapie, waarbij men een protonpompremmer combineert met bismut-tripeltherapie.<sup>31</sup> De gemiddelde effectiviteit bedraagt 85,6% in populaties waarin geen metronidazolgevoeligheid was

getest, vóór therapie (zie tabel 3). Het percentage bijwerkingen (63%) daalt enigszins indien 1 in plaats van 2 weken behandeling gegeven wordt, terwijl de effectiviteit gelijk blijft. Derhalve wordt een éénweekse therapie aangeraden. Hoewel tot nu toe aangenomen werd dat de effectiviteit van deze therapie niet nadelig beïnvloed werd door metronidazolresistentie, blijkt uit een recent onderzoek dat de effectiviteit significant afneemt in de resistente groep.<sup>32</sup> Eradicatie werd bereikt bij 98% van de metronidazolgevoelige stammen (n = 43) en 82% van de ongevoelige stammen (n = 39). Overigens werd desondanks nog een aanzienlijke gemiddelde eradicatie-effectiviteit behaald van 90%.<sup>32</sup>

#### Ranitidinebismutcitraat en antibiotica

Ranitidinebismutcitraat (RBC) is een nieuw combinatiepreparaat voor behandeling van met *H. pylori* samenhangend peptisch ulcus. Een tablet RBC van 400 mg is equivalent aan 150 mg ranitidine en 2 tabletten bismutoxide (RBC is een zout van ranitidine met een complex van bismut en citroenzuur) van 120 mg.<sup>33</sup> Op zichzelf leidt het gebruik van RBC niet tot *H. pylori*-eradicatie. De combinatie met 1 of 2 antibiotica zoals claritromycine en amoxicilline is effectief gebleken in 65-93% (zie tabel 3).<sup>33-36</sup> Het doseringsschema voor RBC-duotherapie is RBC 400 mg 2 dd en claritromycine 500 mg 2 dd gedurende 2 weken en leidt tot succesvolle eradicatie bij 86% van de patiënten. RBC-tripeltherapie (combinatie met 2 van de navolgende antibiotica: claritromycine, amoxicilline, nitro-imidazol, gedurende 1-2 weken) geeft eradicatieresultaten die vergelijkbaar zijn met die van quadrupeltherapie (zie tabel 3).<sup>37</sup> Gegevens over de invloed van resistentie op de effectiviteit van dit regiem zijn nog onvoldoende bekend op dit moment.

#### conclusie

Thans dienen patiënten met een aangetoond met *H. pylori* samenhangend peptisch ulcuslijden behandeld te worden met *H. pylori*-eradicatietherapie. Naar aanleiding van de eerder genoemde Europese consensusbijeenkomst in Maastricht wordt ook sterk geadviseerd om dit te doen bij maagbloedingen, bij laaggradige maaglymfomen, bij ernstige erosieve of hypertrofische gastritis en na resectie van 'early gastric cancers'.

De ideale anti-*H. pylori*-therapie moet simpel en goedkoop zijn en effect hebben bij minstens 90% van de behandelde patiënten, zonder belangrijke bijwerkingen, of resistentie-inductie. Indien het primaire resistentiepatroon van de *H. pylori* bekend is, kan gericht antibioticus behandeld worden. De therapie van keuze is een éénweekse PPI-tripelregiem. Een éénweekse bismut-tripel- of een tweewekse RBC-duotherapie is een goed alternatief. Een theoretisch voordeel van protonpompremmer- of RBC-combinatietherapie is de gelijktijdige zuurremming die bij ulcuspatiënten een snellere klachtenverlichting geeft. Is de prevalentie van metronidazolresistentie hoog, dan dient dit antibioticum weggelaten te worden uit het regiem. In regio's met hoge prevalentie van claritromycineresistentie dient dit middel wegge-

TABEL 4. Effectiviteit van tripeltherapie voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* bij patiënten met dyspepsie, naar gevoeligheid voor metronidazol van de stam\*†

therapie	duur in dagen	aantal patiënten met <i>H. pylori</i> ; metronidazolgevoelig			
		ja		nee	
		totaal	eradicatie bereikt (in % (95%-BI))	totaal	eradicatie bereikt (in % (95%-BI))
ppi-bis-tet-met	7-10	242	95,9 (92,5-98,0)	104	81,7 (74,3-89,2)
ppi-cla-met	7-10	305	95,7 (92,8-97,7)	224	75,0 (69,3-80,7)
bis-amo-met	7-28	234	91,0 (86,6-94,4)	148	57,4 (49,5-65,4)
bis-tet-met	7	146	93,2 (87,8-96,7)	55	47,3 (33,6-61,2)
bis-tet-met	14	537	91,2 (88,5-93,5)	258	77,5 (72,4-82,6)
ppi-amo-met	7-14	520	91,9 (89,2-94,1)	312	67,6 (62,4-72,8)

Amo = amoxicilline, bis = bismutoxide; cla = claritromycine; met = metronidazol; ppi = protonpompremmer; tet = tetracycline; 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval.

\*Bron: databestand 'Hperad.amc', Academisch Medisch Centrum, afd. Gastro-enterologie, Amsterdam.

†De effectiviteit bij metronidazolgevoelige en -resistente stammen verschilt per regiem significant (p < 0,05).

laten te worden uit het regiem. Bij een hoge prevalentie van dubbele resistentie, namelijk tegen zowel claritromycine als metronidazol, kan het quadrupel- of RBC-tripelregiem de therapie van keuze zijn.

---

#### abstract

##### *Treatment of Helicobacter pylori infections*

– *H. pylori* infection is a very common infection of the human stomach, related to various diseases such as gastritis, ulcerative disease of the duodenum and stomach, mucosa associated lymphoid tissue lymphomas and gastric cancer.

– It is generally accepted that the majority of related diseases is curable once *H. pylori* infection is successfully eradicated. *H. pylori* eradication will only be achieved after administration of combination therapies including antibiotics and antacids.

– Resistance to metronidazole and clarithromycin is an emerging problem, leading to impairment of eradication efficacy, irrespective of the regimen administered.

– Eradication regimens consisting of three or four anti-*H. pylori* drugs are the most efficacious.

– Given the easy use and high convenience to the patients and the high efficacy, 1-week proton pump inhibitor (PPI)-triple therapy is preferred as the first-line therapy. Alternatively, bismuth triple therapy or the combination of antacids and bismuth triple therapy can be prescribed; however, these regimens are less convenient to the patients, the course is prolonged or the side effects occur more frequently compared with PPI-triple therapy.

---

#### literatuur

- Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis [letter]. *Lancet* 1983;i:1273-5.
- Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 1985;142:436-9.
- Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345:1525-8.
- Craanen ME, Blok P, Dekker W, Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori* and early gastric cancer. *Gut* 1994;35:1372-4.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-71.
- Internal Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon: IARC, 1994:177-241.
- Hulst RWM van der, Ende A van der, Dekker FW, Kate FJW ten, Weel JFL, Keller JJ, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective 1-year follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113:25-30.
- Hulst RWM van der, Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1996;31 Suppl 220:10-8.
- Hulst RWM van der, Rauws EAJ, Köycü B, Keller JJ, Bruno MJ, Tijssen JGP, et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori*: a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113:1082-6.
- Bianchi Porro G, Parente F, Imbesi V, Montrone F, Caruso I. Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users. Response to omeprazole dual therapy. *Gut* 1996;39:22-6.
- Kim JG, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. The Misoprostol Study Group. *Am J Gastroenterol* 1994;89:203-7.

- Taha AS, Sturrock RD, Russell RI. Mucosal erosions in longterm non-steroidal anti-inflammatory drug users: predisposition to ulceration and relation to *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995;36:334-6.
- Chan FKL, Sung JY, Chung SCS, To KF, Yung MY, Leung VKS, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-9.
- Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591-4.
- Talley NJ. A critique of therapeutic trials in *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994;106:1174-83.
- NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994;272:65-9.
- Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group. *Gut* 1997;41:8-13.
- Lambert T, Megraud F, Gerbaud G, Courvalin P. Susceptibility of *Campylobacter pyloridis* to 20 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:510-1.
- Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA, Shaw PN, Idstrom JP, Cederberg C, et al. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin in human gastric juice. *Gastroenterology* 1996;111:358-67.
- Hulst RWM van der, Keller JJ, Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: review of the world literature. *Helicobacter* 1996;1:6-19.
- Borody TJ, Brandt S, Andrews P, Ferch N, Jankiewicz E, Hyland L. Use of high efficacy, lower dose triple therapy to reduce side effects of eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994;89:33-8.
- Noach LA, Langenberg WL, Bertola MA, Dankert J, Tytgat GNJ. Impact of metronidazole resistance on the eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Infect Dis* 1994;26:321-7.
- Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S, Pozzato P, Alampì G, Simoni P, et al. Short term low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:773-7.
- Moayyedi P, Sahay P, Tompkins DS, Axon ATR. Efficacy and optimum dose of omeprazole in a new 1-week triple therapy regimen to eradicate *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:835-40.
- Labenz J, Tillenburg B, Weismüller J, Lutke A, Stolte M. Efficacy and tolerability of a one-week triple therapy consisting of pantoprazole, clarithromycin and amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:95-100.
- Harris AW, Pryce DI, Gabe SM, Karim QN, Walker MM, Langworthy H, et al. Lansoprazole, clarithromycin and metronidazole for seven days in *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:1005-8.
- Cayla R, Zerbib F, Megraud F, Lamouliatte H. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* strains before and after treatment: a key factor of treatment failures [abstract]. *Gastroenterology* 1995;108:68.
- Jaup BH, Norrby A. Low dose short term triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1995;90:943-5.
- Hosking SW, Ling TKW, Yung MY, Cheng A, Chung SC, Leung JW, et al. Randomised controlled trial of short term treatment to eradicate *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *BMJ* 1992;305:502-4.
- Boer W de, Driessen W, Jansz A, Tytgat GNJ. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:817-20.
- Hulst RWM van der, Ende A van der, Homan A, Roorda Ph, Dankert J, Tytgat GNJ. Influence of metronidazole resistance on efficacy of quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 1998;42:166-9.
- Pounder RE, Williams MP. The treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11 Suppl 1:35-41.
- Axon ATR, Ireland A, Smith MJ, Rooprams PD. Ranitidine bismuth citrate and clarithromycin twice daily in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:81-7.

- <sup>35</sup> Bardhan KD, Wurzer H, Marcelino M, Jahnsen J, Lotay N. High cure rates with ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin given twice daily. *Gut* 1996;39 Suppl 2:A36.
- <sup>36</sup> Hetzel DJ, Dekkers C, Coremans G, Vanweerts S, Duggan AE. Ranitidine bismuth citrate (Pylorid) with low dose clarithromycin and metronidazole twice daily for one week gives high rates of *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 1997;41 Suppl 3:A206.

- <sup>37</sup> Savarino V, Mansi C, Mele MR, Bisso G, Mela GS, Saggiaro A, et al. A new 1-week therapy for *Helicobacter pylori* eradication: ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:699-703.

Aanvaard op 17 augustus 1998

---

## Oorspronkelijke stukken

# Lasergestuurde <sup>13</sup>C-ureumademtest; een nieuwe non-invasieve detectiemethode voor *Helicobacter pylori*-infectie

r.w.m.van der hulst, e.f.hensen, a.van der ende, s.p.kruizinga, a.homan en g.n.j.tytgat

*Helicobacter pylori*-infectie is een van de wijdst verbreide infecties in de wereld.<sup>1,2</sup> Er zijn verschillende methoden voorhanden waarmee de aanwezigheid van *H. pylori* in de maag gedetecteerd kan worden. Een invasieve methode, zoals gastroscopie met het nemen van maagbipten voor microbiologisch en histologisch onderzoek, is het nauwkeurigst, maar is duur en belastend voor de patiënt.<sup>3</sup> In de eerste- en tweedelijnsgezondheidszorg bestaat behoefte aan methoden om op eenvoudige, snelle en non-invasieve wijze *H. pylori*-infectie vast te stellen en het effect van anti-*H. pylori*-therapie na te gaan. De non-invasieve methoden, zoals serologische detectie van IgG-antilichamen tegen *H. pylori*, zijn geschikt gebleken voor epidemiologische onderzoeken, maar zijn vanwege de langdurig verhoogde IgG-titers niet geschikt voor het bepalen van het therapie succes.<sup>4</sup> Bovendien is deze methode minder gevoelig in de detectie van *H. pylori* dan kweek en pathologisch onderzoek van maagbipten en zou de gevoeligheid van serologische tests regionaal kunnen verschillen.

De <sup>13</sup>C- of <sup>14</sup>C-ureumademtests zijn eveneens non-invasieve *H. pylori*-detectiemethoden. Bij deze tests wordt gemeten hoeveel gelabeld ureum wordt omgezet in CO<sub>2</sub> (via uitademingslucht) en H<sub>2</sub>O, als maat voor de hoeveelheid urease, een product van *H. pylori*, in de maag. De ademtests zijn relatief eenvoudig, hebben een vrij goede sensitiviteit en zijn patiëntvriendelijk. Het grote nadeel van <sup>14</sup>C-ureumademtests is de noodzaak van radioactief testmateriaal en een isotopenlaboratorium. Tot voor kort hadden de <sup>13</sup>C-ureumademtests als nadeel dat grote volumens (tot 5 l) ademmonster nodig waren, die ter plaatse geanalyseerd dienden te worden door gespecialiseerd laboratoriumpersoneel met behulp van een dure massaspectrometer. Om deze redenen werd

---

Zie ook de artikelen op bl. 392, 395, 405 en 410.

---

### samenvatting

**Doel.** Evaluatie van het 'laser assisted ratio analyzer'(LARA)-systeem voor de detectie van *Helicobacter pylori*-infectie in ademmonsters.

**Opzet.** Beschrijvend.

**Methode.** Bij opeenvolgende patiënten met dyspepsie op de afdeling Gastro-enterologie van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam in januari-mei 1996 werden gastroscopisch maagbipten genomen voor histologisch en microbiologisch onderzoek. In aansluiting daarop werd een LARA-test afgenomen, waarmee de splitsing door *H. pylori* van <sup>13</sup>C-ureum werd gemeten aan de hand van de <sup>12</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-ratio in de uitademingslucht. De combinatie van de resultaten van het onderzoek van maagbipten werd beschouwd als 'gouden standaard' voor het aantonen van *H. pylori*-infectie. Na vergelijking hiermee werd de afkapwaarde waarboven het LARA-systeem *H. pylori*-infectie aantoonde, vastgesteld op basis van een 'receiver operator characteristics'(ROC)-analyse. Rond deze waarde werd een zone gedefinieerd waarbinnen de uitslagen geen conclusie toelieten en waarbuiten de betrouwbaarheid toenam.

**Resultaten.** Aan het onderzoek namen 208 patiënten deel; de gegevens van 9 van hen konden niet worden geanalyseerd (te lage CO<sub>2</sub>-spanning in de uitademingslucht: 8; niet langer deelnemen: 1). De overige 199 patiënten waren 105 mannen en 94 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 48 jaar (uitersten: 19-75). Van hen waren 93 patiënten (47%) *H. pylori*-positief volgens de gouden standaard. Met de ademanalyse werd de infectie gedetecteerd bij 86 van hen, de ademanalyse was terecht negatief bij 97 patiënten, fout-negatief bij 4, fout-positief bij 3 en onbetrouwbaar bij 9. De sensitiviteit was 96% en de specificiteit 97%. De voorspellende waarde van een positieve en een negatieve uitslag was respectievelijk 97 en 96%.

---

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: dr.R.W.M.van der Hulst, internist (thans: Kennemer Gasthuis, afd. Inwendige Geneeskunde-Gastro-enterologie, Velsersstraat 19, 2023 EA Haarlem); E.F.Hensen, S.P.Kruizinga en A.Homan, co-assistenten; prof.dr.G.N.J.Tytgat, gastro-enteroloog.

Afd. Medische Microbiologie: dr.A.van der Ende, biochemicus.

Correspondentieadres: dr.R.W.M.van der Hulst.

---

een nieuw analysesysteem ontwikkeld op basis van een stralingshygiënische lasertechniek, waarbij kleine ademvolumen gebruikt kunnen worden. Dit zogenaamde 'laser assisted ratio analyzer'(LARA)-systeem<sup>5</sup> werd getest op detectie van *H. pylori* door de resultaten ervan te vergelijken met die van het microbiologisch en histologisch onderzoek van maagbipten.