

# Helicobacter pylori-eradicatie: sequentiële of standaardtherapie?

- **Klinische vraag** Is een sequentiële therapie beter dan een standaardtherapie voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* bij patiënten zonder voorafgaande eradicatiebehandeling?
- **Achtergrond** De laatste jaren wordt wereldwijd steeds meer melding gemaakt van het mislukken van de Hp-eradicatie<sup>1</sup>. De standaardtherapie op basis van een protonpompinhibitor (PPI) en twee antibiotica faalt bij één op vier patiënten. Men wijt deze mislukking aan een toenemende resistentie van *H. pylori* tegenover clarithromycine en metronidazol<sup>2-4</sup>. Het is dus zeker nuttig om de effectiviteit te onderzoeken van andere behandelingsschema's zoals sequentiële therapie.

**Analyse**  
L. Ferrant

## Referentie

Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008;148:923-31.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE (van 1981 tot oktober 2007), Cochrane Central Register of Controlled Trials en Google Scholar for RCTs
- literatuurlijsten van studies en reviews
- abstracts van congressen.

### Geselecteerde studies

- RCT's die een sequentiële therapie gedurende tien dagen vergelijken met een standaardtherapie gedurende zeven of tien dagen
- sequentiële therapie: tien dagen PPI (zelfde molecule en dosering als controlegroep), eerste vijf dagen + amoxicilline 1 000 mg, volgende vijf dagen + clarithromycine 500 mg + tinidazol 500 mg, alles twee maal per dag
- standaardtherapie: zeven of tien dagen PPI (pantoprazol 40 mg, esomeprazol/omeprazol/rabeprazol 20 mg) of ranitidine 400 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1 000 mg, alles twee maal per dag
- diagnose van *H. pylori*-infectie en evaluatie van *H. pylori*-eradicatie (minstens vier weken na de behandeling) bevestigd met histologie, ureasetest op biopsie, fecale antigen-test of ureumademtest
- inclusie van slechts 10 van de 85 gevonden artikels
- alle geïncludeerde RCT's werden uitgevoerd in Italië.

### Bestudeerde populatie

- in totaal 2 747 *H. pylori*-positieve patiënten die nog geen eradicatietherapie kregen en die sinds minstens één maand geen PPI, ranitidine of andere H<sub>2</sub>-antihistaminica of bismuth innamen.

## Uitkomstmeting

- percentage patiënten in beide groepen met geslaagde *H. pylori*-eradicatie na behandeling
- relatieve en absolute risicoreductie van falen van de *H. pylori*-eradicatietherapie bij patiënten met sequentiële versus standaardtherapie
- opsporen van heterogeniteit met I<sup>2</sup>-test en publicatiebias met funnelplot.

## Resultaten

- *H. pylori*-eradicatie in 93,4% (95% BI van 91,3 tot 95,5) van de gevallen na sequentiële therapie en in 76,9% (95% BI van 71,0 tot 82,8) van de gevallen na standaardtherapie
- RRR 71% (95% BI van 64 tot 77) en ARR 16% (95% BI van 14 tot 19) in de sequentiële therapiegroep
- therapietrouw in beide groepen: ongeveer 97%.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat sequentiële therapie beter lijkt dan standaardtherapie voor eradicatie van *H. pylori*. Wanneer RCT's in andere regio's deze resultaten zouden bevestigen, dan zou de tien dagen durende sequentiële therapie een standaardtherapie kunnen worden voor de behandeling van *H. pylori*-positieve patiënten die nog geen behandeling kregen.

**Financiering:** niet vermeld

**Belangenvermenging:** de laatste auteur kreeg honoraria van Astra-Zeneca, Meretek en Santarus.

1. Bohr UR, Malfertheiner P. Eradication of *H. pylori* infection: the challenge is on if standard therapy fails. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2009;2:59-66.
2. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Cut* 2007;56:1502.
3. Chisholm SA, Teare EL, Davies K, Owen RJ. Surveillance of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at centres in England and Wales over a six-year period (2000-2005). *Euro Surveill* 2007;12:E3-4.
4. Elviss NC, Owen RJ, Breathnach A, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic-resistance patterns and risk factors in adult dyspeptic patients from ethnically diverse populations in central and south London during 2000. *J Med Microbiol* 2005;54:567-74.
5. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2621-6.
6. Ferrant L. Effect van *H. pylori*-eradicatie op pyrosis en reflux. *Minerva* 2005;4(4):65-7.

7. Numans ME, De Wit NJ, Dirven JA, et al. NHC-Standaard Maagklachten. *Huisarts Wet* 2003;46: 690-700.
8. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 2007;370:1010-2.
9. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, et al. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Cut* 2007;56:1353-7.
10. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001;323:920-2.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Cut* 2007; 56:772-81.
12. Gatta L, Di Mario F, Zullo A, Vaira D. Errors in a meta-analysis of treatments for *Helicobacter pylori* infection [Comment]. *Ann Intern Med* 2008;149: 686.

## Methodologische beschouwingen

Een eerste zwak punt van deze studie is het feit dat de auteurs weinig belang hechten aan de onderliggende pathologie waarvoor *H. pylori*-eradicatie nodig was (bij 3 RCT's was dit niet eens vermeld). Ondanks de strenge inclusie- en exclusiecriteria kan dit leiden tot belangrijke klinische heterogeniteit tussen de studies. Anderzijds is er geen enkele statistische heterogeniteit aangetoond.

Een tweede zwak punt (door de auteurs zelf vermeld) is dat alle onderzoeken in Italië zijn uitgevoerd. De resistentie aan clarithromycine en imidazoles is veel hoger in Zuid-Europa dan in onze regio's. In Noord-Europa zou de resistentie van *H. pylori* voor clarithromycine ongeveer 5% bedragen en deze voor metronidazol ongeveer 30%<sup>1</sup>. De studiepopulatie komt dus niet overeen met *H. pylori*-positieve patiënten in België.

Een derde zwak punt is dat er in slechts twee van de tien RCT's effectief gezocht werd naar de resistentie van *H. pylori* voor clarithromycine en metronidazol. De auteurs van de review vermelden 7% resistentie voor clarithromycine en 13% voor clarithromycine of imidazol. Deze cijfers komen niet overeen met de gekende resistentiecijfers voor clarithromycine en metronidazol in Zuid-Europa<sup>2</sup>.

Wegens het kleine aantal studies is de mogelijkheid van publicatiebias niet uitgesloten. Slechts de helft van de studies was van voldoende kwaliteit (Jadadscore  $\geq 3$ ). Een analyse met alleen studies van voldoende kwaliteit leverde een ARR op van 14% in plaats van 16%.

## Interpretatie van de resultaten

Wat is nu de klinische relevantie van deze eradicatie? Deze studie besteedde weinig aandacht aan het klinische patiëntgebonden effect van eradicatietherapie. De eerste vraag die een clinicus zich stelt, is of deze verandering in het behandelingsschema van *H. pylori*-positieve patiënten effectief het genezingspercentage beïnvloedt.

Van de 2 747 geïncludeerde patiënten weten we dat bij 416 peptische maagulcera en bij 1 083 dyspepsie zonder ulcus de aanleiding was voor eradicatietherapie. De diagnose van de 1 248 overige patiënten was niet duidelijk. Het uitroeien van *H. pylori* heeft zijn nut bewezen voor de preventie en/of de behandeling van chronische gastritis, peptische ulcera, MALT-lymfoom (mucosa associated lymphoid tissue) en geopereerde maagkanker. Daarentegen bestaat er een controverse over de rol van *H. pylori* bij dyspeptische symptomen en het effect van een eradicatietherapie op deze symptomen is niet duidelijk<sup>5-7</sup>.

De auteurs wijzen er op dat de resultaten van hun systematische review en meta-analyse overeenstemmen met deze van twee eerdere reviews, waarvan de inclusie- (ook observationele studies) en exclusiecriteria minder streng waren<sup>8,9</sup>.

## Voor de praktijk

In België zijn er geen recente epidemiologische cijfers beschikbaar over *H. pylori*. Het is echter bekend dat bij volwassenen de prevalentie van *H. pylori* gemiddeld 28% bedraagt, dat deze stijgt met de leeftijd en in sommige bevolkingsgroepen (Noord-Afrikanen) kan stijgen tot meer dan 50%<sup>10</sup>.

Het feit dat we niet beschikken over exacte cijfers over de resistentie van *H. pylori* tegenover de klassieke antibiotica en het feit dat er bij nieuwe patiënten onmiddellijk met drie antibiotica zou moeten gewerkt worden, legt meteen een hypotheek op latere therapeutische alternatieven als de standaardtherapie zou falen. In de praktijk is het wel belangrijk rekening te houden met de etnische afkomst van patiënten. Wegens de hogere resistentiecijfers in bepaalde landen, kan het lokaal aangewezen zijn om alternatieve schema's te gebruiken<sup>1,4,11</sup>.

In de hier besproken review lijken ingewikkelde schema's de therapietrouw niet negatief te beïnvloeden. De ervaring leert echter dat de doorsnee patiënt het al moeilijk genoeg heeft met de standaardtherapie, om met de sequentiële therapie geen fouten te maken of deze vol te houden.

Het lijkt ons al bij al weinig aangewezen om op basis van deze meta-analyse met veel beperkingen<sup>12</sup> te besluiten dat een sequentiële therapie in België te verkiezen valt boven een klassieke standaardtherapie.

### ● Besluit Minerva

Deze studie besluit dat bij patiënten die *H. pylori*-positief zijn en nog geen eradicatiebehandeling kregen, een sequentiële eradicatietherapie effectiever is dan een standaardtherapie. Voorlopig zijn er onvoldoende argumenten om in België bij deze patiëntengroep systematisch een sequentiële therapie te verkiezen boven de standaardtherapie.

