

De behandeling van een asymptomatische infectie met *Helicobacter pylori* biedt een matige bescherming tegen het risico van gastro-duodenale bloedingen bij oudere patiënten die een lage doses aspirine innemen

Referentie

Hawkey C, Avery A, Coupland CA, et al. *Helicobacter pylori* eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2022;400:1597-606. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01843-8

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Beschermt eradicatie van *Helicobacter pylori* beter dan placebo tegen bloedende maagzweren als gevolg van aspirine bij patiënten van 60 jaar of ouder die aspirine nemen in een dosis ≤ 325 mg/d en positief screenen op een C¹³-ureumademtest voor *Helicobacter pylori*?

Achtergrond

Aspirine wordt alom aanbevolen voor de secundaire preventie van trombotische vaataandoeningen. Het gebruik wordt voornamelijk ingeperkt wegens een hoger bloedingsrisico, vooral in het maagdarmkanaal, als gevolg van maagzweren waarbij *Helicobacter pylori* een centrale rol zou kunnen spelen. Een meta-analyse toonde aan dat dit risico verdubbelde bij patiënten met een infectie van *Helicobacter pylori* (1). Daarom wordt een eradicatieprocedure voorgesteld aan patiënten die niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) moeten krijgen. In een gerandomiseerde studie, door Minerva geduid in 2002, werd aangetoond dat bij patiënten met artrose, positief voor *Helicobacter pylori*, met dyspepsie of antecedenten van ulcera, het risico van endoscopisch waarneembare ulcera alsook het risico van gecompliceerde ulcera daalt wanneer een langdurige behandeling met een NSAID samengaat met een eradicatiebehandeling van *Helicobacter* (2,3). Twintig jaar later werd in de gerandomiseerde studie HEAT (*Helicobacter Eradication Aspirin Trial*) in de context van een behandeling met aspirine onderzocht of de preventieve eradicatie van *H. pylori* zou beschermen tegen bloedingen door ulcera als gevolg van NSAID's (4).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: minstens 60 jaar oud, gebruik van aspirine in een dosis van hoogstens 325 mg per dag en ten minste vier voorschriften voor aspirine gedurende 28 dagen in het afgelopen jaar, een positieve C¹³-ureumademtest voor *H. pylori* tijdens het screeningsbezoek (30 166 patiënten gescreend waarvan 17,8% positief voor *Helicobacter pylori*)
- exclusiecriteria: gebruik van NSAID's of maagbeschermende geneesmiddelen bij het screeningsbezoek; allergie voor de eradicatiebehandeling van *H. pylori*
- uiteindelijke inclusie van 5 352 patiënten met volgende kenmerken: gemiddelde leeftijd 73,6 jaar, 72,8% mannen, met coronair lijden als vaakst voorkomende comorbiditeit als indicatie voor aspirine, gevolgd door diabetes en antecedenten van cerebrovasculair (CVA) of transitair ischemisch accident (TIA); <2% had voorgeschiedenis van peptisch ulcus.

Studieopzet

Multicenter gerandomiseerde, dubbelblinde, fase III-studie met 2 armen:

- lansoprazol p.o. 30 mg, claritromycine 500 mg en metronidazol 400 mg, tweemaal daags gedurende 1 week (n=2 677)
- placebo (n=2 675)
- mediane opvolging 5,0 jaar (met IQR van 3,9 tot 6,4).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: duur tot hospitalisatie of overlijden als gevolg van een bevestigde of waarschijnlijke bloeding (volgens de criteria van de TARGET-studie) als gevolg van een gastro-duodenaal ulcus
- secundaire uitkomstmaten:
 - duur tot eerste hospitalisatie of overlijden als gevolg van een ulcus ventriculi of duodeni (behalve bloedingen van ulcererende oesofagitis)
 - alle andere oorzaken van klinisch significante gastro-intestinale bloedingen
 - cardiovasculaire trombotische accidenten
 - gedetecteerde niet-gecompliceerde ulcera
 - aantal raadplegingen bij de huisarts voor dyspepsie
 - duur tot het eerste voorschrift van een protonpompremmer of ander geneesmiddel tegen zweren of tegen de dyspepsie (H₂-receptorantagonisten, zuurremmers of alginaten)
 - ongewenste effecten die vermoedelijk te wijten zijn aan de behandeling.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: significante afname tijdens de eerste 2,5 jaar follow-up in de interventie-versus de controlegroep: zes episodes die men beschouwde als bloedingen door bevestigde of waarschijnlijke gastro-duodenale ulcera [incidence rate 0,92 met 95% BI van 0,41 tot 2,04 per 1 000 persoonsjaren] versus 17 episodes [incidence rate 2,61 met 95% BI van 1,62 tot 4,19 per 1 000 persoonsjaren]; RR 0,35 met 95% BI van 0,14 tot 0,89; p=0,028; dit voordeel bleef significant na correctie voor het overlijdensrisico (p=0,028) maar verdween na langere opvolging, namelijk HR van 1,31 met 95% BI van 0,55 tot 3,11 in de periode na 2,5 jaar (p=0,54) waarin men 21 bloedingsepisodes uit ulcera (waarvan 12 in de controlegroep) vaststelde
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen significant verschil, behalve voor hospitalisatie wegens bloedingen als gevolg van gastro-duodenale ulcera: significant verschil in incidentie tussen de groep met actieve eradicaatie en de controlegroep (HR 0,31 met 95% BI van 0,11 tot 0,85; p=0,023) in de eerste 2,5 jaar, maar daarna niet meer (HR van 1,10 met 95% BI van 0,43 tot 2,86); het aantal patiënten dat behandeld moest worden om een hospitalisatie te vermijden (NNT) bedroeg 238 (met 95% BI van 184 tot 1661)
 - ongewenste effecten die vermoedelijk te wijten zijn aan de behandeling: vaakst = smaakstoornissen (787 patiënten).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat eradicaatie van *Helicobacter pylori* beschermt tegen bloedende maagzweren als gevolg van aspirine, maar dat dit voordeel niet noodzakelijk behouden blijft op lange termijn.

Financiering van de studie

Door het National Institute for Health and Care Research Health Technology Assessment (UK).

Belangenconflicten van de auteurs

Enkele belangenconflicten met de industrie, vooral technologie en diagnose.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat om een dubbelblinde, gerandomiseerde studie met 2 armen met een methodologisch degelijk opgezet protocol en met een analyse volgens intention to treat (de per protocolanalyse levert vergelijkbare resultaten op). De statistische overwegingen waren op voorhand goed omschreven, maar konden niet langer gerespecteerd worden door een overschatting van het risico. Op basis van gepubliceerde gegevens schatten de auteurs in dat het incidentiecijfer van bloedingen van ulcera 8 voorvallen op 1 000 patiëntjaren zou bedragen in de controlegroep. Om een RR van 0,50 tussen de interventie- en de controlegroep, met een bilateraal significantieniveau van 5% en een power van 90%, te kunnen detecteren waren er in totaal 87 voorvallen nodig op 145 000 persoonsjaren blootstelling. Vanwege een tekort, zowel in het verwachte deel van patiënten die positief waren voor *Helicobacter pylori* als in het incidentiecijfer voor de primaire uitkomstmaat, verlengde men de perioden voor rekrutering en opvolging. Uit vrees dat de bijkomende risico's (zoals overlijden) een overheersende invloed zouden krijgen in het kader van een overmatig lange opvolgingsduur, beëindigde men de studie nadat zich 44 gebeurtenissen van de primaire uitkomstmaat hadden voorgedaan. De studie behelsde een blootstellingsduur van 26 668 persoonsjaren. Het probleem komt van het feit dat de studie werd opgezet met een steekproefgrootte gebaseerd op een achtergrondincidentie van 8 gebeurtenissen per 1 000 persoonsjaren blootstelling na 2,5 jaar, terwijl er zich in de eerste 2,5 jaar van de follow-up slechts 2,67 gebeurtenissen per 1 000 persoonjaren in de controlegroep voordeden. Het optreden van gebeurtenissen werd voor deze onderzoekspopulatie dus sterk overschat.

Bespreking van de resultaten

Dit onderzoek werd verricht in de eerstelijnszorg met selectiecriteria en behandelingen die zeer goed aansluiten bij de ambulante praktijk. De winst met eradicatie van *H. pylori* in deze oudere populatie van ten minste 60 jaar die aspirine gebruikt in een dosis van hoogstens 325 mg per dag is weliswaar aangetoond maar blijft toch nog matig. Op 5 352 gerandomiseerde patiënten van de 30 166 gescreende met een ureumtest voor *H. pylori*, werden er 44 gebeurtenissen waargenomen tijdens de eerste 2,5 jaar (33 na 2,5 jaar). Van de 657 tijdens het onderzoek overleden patiënten zijn er slechts 2 overleden aan bloedingen door ulcera. De auteurs hebben berekend dat gemiddeld 238 patiënten (met 95% BI van 184 tot 1661) behandeld zouden moeten worden om één hospitalisatie voor bloedend peptisch ulcus te vermijden. Dit voordeel stomp af met de tijd. Voorbij de 2,5 jaar volgend op de eradicatiebehandeling werden er 21 ulceratieve bloedingsepisodes waargenomen (waarvan 12 in de controlegroep) en verdween het statistisch significante verschil tussen beide groepen. Op te merken valt wel dat de auteurs geen verschil konden waarnemen naargelang het tijdsinterval van het eerdere voorschrift van aspirine tussen de patiënten die het primaire eindpunt wel of niet bereikten. Uit de duur van de eerdere behandeling met aspirine kan dus geen groep met een hoger risico worden afgeleid.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de richtlijnen voor de klinische praktijk van 2017 beveelt het American College of Gastroenterology (ACG) aan om screening naar infectie met *Helicobacter pylori* te overwegen bij patiënten die langdurig lage doses aspirine gebruiken, teneinde ulceratieve bloedingen te voorkomen (5). Aan degenen met een positieve test zou dan een eradicatiebehandeling voorgesteld moeten worden om het risico van ulceratieve bloedingen te verlagen. Deze aanbeveling is voorwaardelijk, met bewijs van matige kwaliteit. In de zogenaamde consensus van 'Maastricht VI/Florence' beveelt de European *Helicobacter* and Microbiota Study Group screening en behandeling aan voor *H. pylori* bij patiënten met een hoog risico (zijnde degenen die al een peptisch ulcus hebben doorgemaakt) en die al langdurig aspirine gebruiken (6). Screening en behandeling voor *H. pylori* zijn aanbevolen voor patiënten die een langdurige behandeling met NSAID starten. Personen met een hoog risico kunnen een aanvullende behandeling met PPI nodig hebben.

Besluit van Minerva

Volgens de auteurs van deze studie beschermt eradication van *Helicobacter pylori* in de eerste lijn niet geselecteerde patiënten van 60 jaar of ouder die hoogstens 325 mg aspirine per dag innemen tegen bloedende maagulcera als gevolg van aspirine. Er is een significante daling van het risico van hospitalisatie wegens ulceratieve bloedingen. Deze winst blijft op lange termijn echter niet behouden. Het voordeel werd waargenomen in een populatie met een laag risico (<2% van de patiënten met ulceratieve antecedenten): er moeten 238 patiënten met een positieve test voor *Helicobacter pylori* behandeld worden om één hospitalisatie wegens bloeding door peptisch ulcus te vermijden.

Referenties

1. Ng JC, Yeomans ND. *Helicobacter pylori* infection and the risk of upper gastrointestinal bleeding in low dose aspirin users: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust* 2018;209:306-11. DOI: 10.5694/mja17.01274
2. Ferrant L. Eradicatie van *Helicobacter pylori* vóór NSAID-gebruik Minerva 2002;1(9):29-30.
3. Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs : a randomized trial. *Lancet* 2002;359:9-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07272-0
4. Hawkey C, Avery A, Coupland CA, et al. *Helicobacter pylori* eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2022;400:1597-606. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01843-8
5. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-39. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
6. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745