

## Klinische vraag

Wat is bij *Helicobacter pylori*-positieve volwassen patiënten met functionele dyspepsie de werkzaamheid van een eradicatortherapie van *Helicobacter pylori* (HP) in vergelijking met placebo op de symptomen?

## Guiding

Louis Ferrant, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen

## Referentie

Mazzoleni LE, Sander GB, de Magalhaes Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 2011;171:1929-36.

## Achtergrond

De prevalentie van dyspepsie bij volwassenen bedraagt ongeveer 40% in de westerse wereld<sup>1</sup>. De incidentie wordt geschat op 2,4 tot 2,8 per 1 000 patiënten per jaar<sup>2</sup>. De sociale kost van deze aandoening is hoog. Functionele dyspepsie wordt beschouwd als een functionele aandoening met symptomen van epigastrische pijn en brandend gevoel, postprandiaal zwaartegevoel of vroegtijdige volaanheid<sup>3</sup>. De onderliggende pathofysiologische mechanismen zijn complex. Gezien de hoge prevalentie van HP-infecties (tot 50%)<sup>4</sup> is een verband mogelijk. Een Cochrane review kon aantonen dat HP-eradicatie de symptomen van dyspepsie verbetert<sup>5</sup>.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 404 patiënten ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 46 (SD 12) jaar) met een diagnose van HP-infectie en functionele dyspepsie beantwoordend aan de Rome III criteria; oorspronkelijk 1 151 patiënten gerekruteerd via lokale pers, radio en televisie en uitnodigingen vanuit eerstelijnscentra in Porto Allegre (Brazilië)
- exclusiecriteria: symptomen van pyrosis of IBS, alarmsymptomen, voorgeschiedenis van peptisch ulcus, van gastro-intestinale heelkunde of galblaaslijden, ernstige co-morbiditeit, vroegere HP-eradicatie, gekende allergie voor studiemedicatie, alcohol- of drugmisbruik, gebruik van medicatie zoals antibiotica, bismut, PPI's, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten in de weken voorafgaand aan de studie, niet in staat om de vragenlijst in te vullen, vrouwen die potentieel zwanger konden worden, patiënten met andere endoscopische bevindingen dan gastritis, duodenitis of hernia hiatalis.

### Onderzoekopzet

- placebogecontroleerde, dubbelblinde RCT
- interventiegroep (AB-groep, n=201): omeprazol 20 mg bid + amoxicilline 1g bid + clarithromycine 500 mg bid gedurende tien dagen
- controlegroep (n=203): omeprazol 20 mg bid + placebo bid
- **gestratificeerde** randomisatie in functie van de aanwezigheid van erosies of het gebruik van NSAID's of aspirine
- controleraadplegingen na vier, acht en twaalf maanden
- endoscopie + biopsie bij start van de studie en na twaalf maanden
- de symptomen van dyspepsie werden nagevraagd bij elke controleraadpleging; de globale evaluatie van de symptomen gebeurde na twaalf maanden en de QOL-vragenlijst werd bij de start en na twaalf maanden ingevuld.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage patiënten met meer dan 50% vermindering van de **PADYQ-score** (0=geen symptomen; 44=ernstige symptomen) in vergelijking met de beginscore
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ aantal patiënten dat een volledige verdwijning van de symptomen meldde
  - ~ gemiddelde daling van de PADYQ-score

- ~ gebruik van hulpmedicatie tijdens de laatste 30 dagen
- ~ globale evaluatie van de symptomen door de patiënt
- ~ QOL aan de hand van een gestandaardiseerde vragenlijst.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 49% in de interventiegroep versus 36,5% in de controlegroep had meer dan 50% vermindering van de PADYQ-score (absoluut verschil van 12,5%; 95% BI van 2,1 tot 22,7; p=0,01; NNT van 8 met 95% BI van 5 tot 47)
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ aantal patiënten dat een volledige verdwijning van de symptomen meldde verschilde niet tussen de twee groepen
  - ~ gemiddeld meer daling van de PADYQ-score in de AB-groep (p=0,008)
  - ~ aantal patiënten dat een globale verbetering van hun symptomen aangaf was 78,1% in de AB-groep versus 67,5% in de controlegroep (p=0,02)
  - ~ QOL: significant meer positief effect op lichamelijke component in de AB-groep (p=0,02) zonder significant verschil op de mentale status.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat eradicatie van *Helicobacter pylori* de symptomen verbetert bij eerstelijnspatiënten met functionele dyspepsie.

### Financiering van de studie

De medicatie en een gastroscopie werden verkregen via een farmaceutisch bedrijf (Ache) in Brazilië.

### Belangenconflicten

Geen belangenconflicten vermeld

### Methodologische beschouwingen

Deze groots opgezette RCT vertoont een aantal positieve punten die we willen benadrukken, met name sequentiële randomisatie en **concealment of allocation**, dubbele blindering (van patiënten en behandelende artsen) en blindering van de effectbeoordelaars (endoscopisten en anatomopathologen), volledige omschrijving van in- en exclusiecriteria en uitkomstmaten en toepassing van een intention to treat analyse. In tegenstelling tot vroegere tweede- en derdelijnsstudies vond dit onderzoek plaats in de eerste lijn en dankzij de strikte exclusiecriteria ging het om patiënten met zuivere functionele dyspepsie.

Verder was het risico van bias vrij laag en was de bepaling van de primaire uitkomstmaat goed: het feit dat 93,4% van de patiënten met een primaire uitkomstmaat ook aangaf een globale verbetering van hun symptomen te ondervinden, suggereert dat 50% verbetering op de gevalideerde PADYQ-schaal een klinisch relevante cutoff-waarde was.

Een beperking is dat deze studie in één enkel centrum plaatsvond en dat de auteurs niets schrijven over de HP-prevalentie noch over de prevalentie van dyspepsie in Brazilië. Deze gegevens zijn noodzakelijk om een idee te hebben van de rol die *Helicobacter pylori* zou kunnen spelen bij functionele dyspepsie in dat land.

De exclusie van alle patiënten die zelf geen vragenlijst konden invullen bewijst nog maar eens dat deze groepen in de meeste wetenschappelijke onderzoeken niet aan bod komen, wat een vertekend beeld geeft van de realiteit.

### Resultaten in perspectief

De rekrutering van een deel van de deelnemers via de media binnen een populatie met specifieke voedingsgewoontes en gezondheidszorgen kan de extrapoleerbaarheid van de resultaten bemoeilijken.

Het resultaat van deze studie ligt in de lijn van het resultaat van een systematische review van de Cochrane Collaboration<sup>5</sup>: weinig heterogeniteit tussen de verschillende studies en een NNT van 15 (95% BI van 10 tot 28), wat wel hoger ligt dan de NNT van 8 in deze studie.

Bij deze studie moeten we ook, ondanks de mooie opbouw en de behaalde resultaten, de vraag stellen, zoals in een kritisch artikel van de onderzoeker met de meeste ervaring: wat behandelen we de facto?<sup>6</sup>

Het is geweten dat de oorzaak van functionele dyspepsie multifactorieel is en dat deze factoren bij sommige patiënten gecombineerd kunnen voorkomen. We weten ook dat alle behandelingen (prokinetische medicatie, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten, PPI's, antidepressiva, psychotherapie, alternatieve geneeskunde...) slechts bij een klein aantal patiënten voordeel bieden.

Als we bij HP-positieve patiënten aannemen dat de HP-infectie een inflammatoire reactie uitlokt en dat de eradicatie dit proces tijdelijk kan stoppen, moeten we als kritische artsen de vraag durven stellen: wat is de rol van de gastro-intestinale flora bij de mens zowel ten goede als ten kwade? Daar staan we nog maar aan het begin van een lange zoektocht. Het zou immers mogelijk zijn dat we door de antibiotica wel *Helicobacter pylori* eradiceren, maar dat eigenlijk andere micro-organismen verantwoordelijk zijn voor de functionele dyspepsie waardoor de ingenomen antibiotica uiteindelijk slechts een beperkt effect zullen hebben. Dat zou kunnen verklaren waarom in de hier besproken studie slechts een beperkte klinische verbetering te noteren viel na een goed uitgevoerde klassieke eradicatietherapie (HP-eradicatie na

twaaalf maanden van 88,6% in de AB-groep versus 7,4% in de controlegroep,  $p=0,001$ ). Om onze inzichten te verbreden zou men dezelfde RCT bij HP-positieve patiënten moeten uitvoeren bij HP-negatieve patiënten met functionele dyspepsie.

De vraag of er geen kans gemist is om dieper in te gaan op het verband tussen inflammatoire tekens en HP-infectie ligt in dezelfde lijn. De stratificatie gebeurde onder andere op basis van aanwezigheid of afwezigheid van erosies. Men zag echter dat de groep met erosies (in de AB-groep: 35,8% met erosieve gastritis/duodenitis en 43,3% met histologisch milde tot ernstige inflammatoire tekens; in de controlegroep: 38,4% met erosieve gastritis/duodenitis en 45,8% met histologisch milde tot ernstige inflammatoire tekens) die in theorie beter had moeten reageren op de behandeling, dit in werkelijkheid niet deed. Voor een correcte interpretatie missen we hier wel de gegevens over de prevalentie van erosies na twaalf maanden. Wel is het zo dat de eindconclusie van de auteurs die opgesteld is in termen van een zuivere oorzaak-gevolg redenering (HP is verantwoordelijk voor inflammatie van de mucosa, deze is dan weer verantwoordelijk voor dyspepsie en de eradicatie van HP zal bijgevolg verbetering van de dyspepsie geven) door deze bevinding fel afgezwakt wordt.

Voor onze praktijk berust de beslissing om een eradicatietherapie te starten nog steeds bij de arts die een evaluatie dient te maken van de voor- en nadelen van deze therapie bij een HP-positieve dyspeptische patiënt waarvan de arts vermoedt dat de HP-infectie de belangrijkste factor is bij het ontstaan van de dyspepsie. Deze afweging is tot op heden dus nog steeds uitsluitend gebaseerd op een 'buikgevoel' wat met de patiënt moet besproken worden.

Een multivariate analyse toonde aan dat naast erosies ook het gebruik van NSAID's en aspirine geen invloed had op de resultaten van de primaire uitkomstmaat. Tot de AB-groep behoren en een recente dyspepsie hebben, bleken bij de finale logistische regressie-analyse de enige twee voorspellende factoren te zijn voor een symptomatische verbetering. Of het effect van deze eradicatie langer dan één jaar aanhoudt is een onbeantwoorde vraag.

### Besluit Minerva

Deze eerstelijnsstudie besluit dat een eradicatietherapie van *Helicobacter pylori* bij HP-positieve patiënten met functionele dyspepsie na twaalf maanden een significante verbetering van de symptomen geeft. Deze gegevens bevestigen vorige onderzoeken die vooral in de tweede en derde lijn werden uitgevoerd. Op basis van deze studie kunnen we echter niet aantonen dat er een verband bestaat tussen HP-infectie, endoscopische afwijkingen en dyspepsie.

### Voor de praktijk

De Belgische Transparantiefiche over het beleid bij maagklachten<sup>7</sup> pleitte reeds voor eradicatie in het geval van een positieve HP-test. De hier besproken studie bevestigt dat er bij een significant aantal patiënten meer dan 50% verbetering van de klachten optreedt.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)