

CAT Titel	The Stool Antigentest for the evaluation of the eradication therapy of <i>Helicobacter pylori</i> at the Pediatric Ward?
Author	Apr. Lieve Van Hoovels
Supervisor	Prof. Dr. Jan Verhaegen
Search verified by	Dr. Johan Frans
Date	20-05-2003
Expiry date	20-05-2005
Clinical bottom line	
<p>Vanuit de literatuur kunnen we een definitieve plaats van de Faeces Antigentest in de opvolging van de eradication-therapie bij kinderen nog niet besluiten. Zowel inzake de het aantal vals positieve resultaten, als inzake het ideale tijdstip voor de bevestiging van de eradication bestaan er nog teveel contradicties die eerst uitgeklaard dienen te worden. Waar men het in de literatuur het wél over eens is, is de hoge negatief predicatieve waarde, die zou toelaten de test te gebruiken in cascade: indien de Faeces Antigentest negatief is, kan de eradication als succesvol worden beschouwd, indien de test positief is, dient het resultaat met de ¹³C-Ureum Ademtest te worden bevestigd.</p>	
Clinical/ Diagnostic scenario	
<p><i>Helicobacter pylori</i> wordt hoofdzakelijk opgelopen tijdens de kindertijd. In de ontwikkelingslanden is tot 80% van de kinderen geïnfecteerd met <i>H. pylori</i>. In Europa en de USA daarentegen is de prevalentie lager, hoewel infectie kan aangetoond worden bij 5-15% van de kinderen (<i>van Doorn et al., 2001</i>).</p> <p>Enkel indien een kind symptomen vertoont, onderneemt men een EGD. Indien deze, na een <i>H. pylori</i> specifieke immunohistochemie, de aanwezigheid van de bacterie bevestigt, wordt het kind aan een eradicationtherapie onderworpen. Voor het opvolgen van deze therapie bij kinderen is er een variëteit aan niet-invasieve testen beschikbaar. In UZLeuven maakt men gebruik van de ¹³C-Ureum Ademtest cfr. comment 1 . Dit is een zeer betrouwbare, doch dure test. Daarnaast vereist ze actieve medewerking van de patiënten, en is daardoor technisch moeilijker uit te voeren bij zeer jonge kinderen (<i>Koletzko et al., 2001</i>), wat de opname in dagkliniek vereist bij kinderen jonger dan 3 jaar. De Faeces Antigentest is een niet-invasieve test, die géén actieve medewerking vereist en daarenboven zeer eenvoudig is om uit te voeren.</p> <p>In de marge van deze CAT benadrukken we het belang van de evaluatie van de beschikbare niet-invasieve testen, voornamelijk in het kader van de 'test and treat' strategie die door de guidelines worden aangeraden voor volwassenen jonger dan 45 jaar. Deze strategie stelt dat bij volwassenen jonger dan 45 jaar en bij afwezigheid van alarmsymptomen, de primaire diagnose van een <i>H. pylori</i> infectie door een niet-invasieve test moet gesteld worden en níét door endoscopie zoals bij kinderen.</p>	
Questions	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Management van een <i>Helicobacter pylori</i> infectie: guidelines ? 2. De diagnostische waarde van de Faeces Antigentest in vergelijking met de ¹³C-Ureum Ademtest in de follow-up van een <i>H. pylori</i> therapie? 3. Patiëntvriendelijkheid van de Faeces Antigentest en de ¹³C-Ureum Ademtest in de routine klinische praktijk ? 	
Search terms	
<p>Zoektermen: <i>Helicobacter pylori</i> [MeSH]; <i>H. pylori</i> Stool Antigen Test, <i>H. pylori</i> diagnosis, <i>H. pylori</i> and children, <i>Helicobacter</i> [MeSH]; <i>Campylobacter pylori</i> [MeSH]; "Infection, <i>helicobacter</i>" [MeSH], Urea Breath Test, Breath tests [MeSH] AND <i>Helicobacter pylori</i> [MeSH], dyspepsia [MeSH] AND management [MeSH].</p> <p>Databases:</p> <p>- Medline (PubMed 1966-2003) - http://nhscrd.york.ac.uk/htahp.htm - http://www.cdc.gov/</p> <p>- Cochrane Library, SumSearch - http://www.healthservices.gov.bc.ca/ - http://www.medscape.com/</p> <p>- http://www.google.be/ - http://www.istahc.net/ - http://www.inahta.org/</p>	

Relevant Article(s)/ References

1. GUIDELINE: CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, DIVISION OF BACTERIAL AND MYCOTIC DISEASES. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. <http://www.cdc.gov/ulcer/>.
2. GUIDELINE: GUIDELINES AND PROTOCOLS ADVISORY COMMITTEE. Detection and treatment of Helicobacter pylori infection in adult patients. <http://www.healthservices.gov.bc.ca/msp/protoguides/index.html>.
3. GUIDELINE: MALFERTHEINER P., MÉGRAUD F., O'MORAIN C., HUNGIN A.P., JONES R., AXON A., GRAHAM D.Y., TYTGAT R., AND THE EUROPEAN HELICOBACTER PYLORI STUDY GROUP (EHPSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection-Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16**: 167-180.
5. GUIDELINE: DRUMM B., KOLETZKO S., ODERDA G. Helicobacter pylori infection in children: a consensus statement. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; **30(2)**: 207-213.
4. GUIDELINE: GOLD B.D., COLLETTI R.B., ABBOTT M., CZINN S.J., ELITSURLL Y., HASSALL E., MACARTHUR C., SNYDER J., SHERMAN P.M. Helicobacter pylori infection in children: Recommendations for diagnosis and treatment. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2000; **31(5)**: 490-497.
6. CAT: GISBERT J.P., PAJARES J.M. Diagnosis of Helicobacter pylori infection by stool antigen determination: a systematic review. *The American Journal of Gastroenterology* 2001; **96(10)**: 2829-2838.
7. REVIEW: VERSALOVIC J. Helicobacter pylori, pathology and diagnostic strategies. *Am J Clin Pathol* 2003; **119 (3)**: 403-412.
10. REVIEW: MITCHELL H., MÉGRAUD F. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2002; **7 (S1)**: 8-16.
9. REVIEW: ROMA-GIANNIKOU E., SHCHERAKOV P.L. Helicobacter pylori infection in pediatrics. *Helicobacter* 2002; **7**: 50-55.
8. REVIEW: SUERBAUM S., MICHETTI PIERRE. Helicobacter pylori infection. *N. Engl. J. Med.* 2002; **15**:1175-1186.
11. REVIEW: KABIR S. Detection of Helicobacter pylori in faeces by culture, PCR and enzyme immunoassay. *J Med Microbiol* 2001; **50**: 1021-1029.
10. REVIEW: VANDENPLAS Y. The role of Helicobacter pylori in paediatrics. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2001; **14**: 315-321.
12. REVIEW: MALFERTHEINER P. The Maastricht recommendations and their impact on general practice. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1999;**11(S2)**:63-67.
13. REVIEW: JUDD R.H. Helicobacter pylori, gastritis and ulcers in pediatrics. *Advances in pediatrics* 1992; **39**: 283-306.
14. ORIGINAL: GOSCINIAK G., PRZONDO-MORDARSKA A., IWANCZAK B., BLITEK A. Helicobacter pylori antigens in stool specimens of gastritis children before and after treatment. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2003; **36**: 376-380.
15. ORIGINAL: BILARDI C., BIAGINI R., DULBECCO P., IIRITANO E., GAMBARO C., MELE M.R., BORRO P., TESSIERI L., ZENTILIN C., MANSI C., VIGNERI S., SAVARINO V. Stool antigen assay (HpSA) is less reliable than urea breath test for post-treatment diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16**: 1733-1738.
16. ORIGINAL: MCCOLL K.E.L., MURRAY L.S., GILLEN D., WALKER A., WIRZ A., FLETCHER J., MOWAT C., HENRY E., KELMAN A., DICKSON A. Randomised trial of endoscopy with testing for Helicobacter pylori compared with non-invasive H. pylori testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ* 2002; **324**: 999.
17. ORIGINAL: O'CONNOR HJ., BRODERICK BM., CULLEN KP., FLYNN B., JAYARAM J. Evaluation of the Helicobacter pylori stool antigen (HpSA) test in routine clinical practice- is it patient-friendly? *IMJ* 2002; **95(10)** : 305-306.
18. ORIGINAL: ROGGERO P., BONFIGLIO A., LUZZANI S., VALADE A., CATALIOTTI E., CORNO G., GARLASCHI M.C., CARISSIMI E., MOSCA F., CARNELLI V. Helicobacter pylori stool antigen test : a method to confirm eradication in children. *J Pediatr* 2002; **140**:775-777.
19. ORIGINAL: VAIRA D., VAKIL N., MENEGATTI M., VAN'T HOFF B., RICCI C., GATTA L., GASBARRINI

- G., QUINA M., PAJARES GARCIA J.M., VAN DER ENDE A., VAN DER HULST R., ANTI M., DUARTE C., GISBERT J.P., MIGLIOLI M., TYTGAT G. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002; **136**: 280-287.
20. ORIGINAL: KOLETZKO S., FEYDT-SCHMIDT A. Infants differ from teenagers: use of non-invasive tests for detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001; **13**: 1047-1052.
21. ORIGINAL: ODERDA G., RAPA A., MARINELLO B., ZAVALLONE A. Usefulness of *Helicobacter pylori* stool antigen test to monitor response to eradication treatment in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; **15(2)**:203-206.
22. ORIGINAL : VAIRA D., VAKIL N. Blood, urine, stool, breath, money and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001; **48**: 287-289.
23. ORIGINAL: VAN DOORN O.J., BOSMAN D.K., VAN 'T HOFF B.W., TAMINIAU J.A., TEN KATE F.J., VAN DER ENDE A. *Helicobacter pylori* stool antigen test: a reliable non-invasive test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *European Journal of Gastroenterologie and Hepatology* 2001; **13(9)**: 1061-1065.
24. ORIGINAL: KINDERMANN A., DEMMELMAIR H., KOLETZKO B., KRAUSS-ETSCHMANN S., WIEBECKE B., KOLETZKO S. Influence of age on 13C-urea breath test results in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; **30(1)**: 85-91.
25. ORIGINAL: BRADEN B., TEUBER G., DIETRICH C.F., CASPARY W.F., LEMBCKE B. Comparison of new faecal antigen test with 13C-urea breath test for detecting *Helicobacter pylori* infection and monitoring eradication treatment: prospective clinical evaluation. *BMJ* 2000; **320**: 148.
26. ORIGINAL: MAKRISTATHIS A., BAROUSCH W., PASCHING E., BINDER C., KUDERNA C., APFALTER P., ROTTER M.L., HIRSCHL A.M. Two enzyme immunoassays and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *Journal of clinical microbiology* 2000; **38(10)**: 3710-3714.
27. ORIGINAL: ODERDA G., RAPA A., RONCHI B., ET AL. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicentre Italian study. *BMJ* 2000; **320**: 347-348.
28. ORIGINAL: VAIRA D., MALFERTHEINER P., MÉGRAUD F., AXON A.T.R., DELTENRE M., GASBARRINI G., O'MORAIN C., PAJARES GARCIA J.M., TYTGAT G.N.J., AND THE EUROPEAN HELICOBACTER PYLORI HPSA STUDY GROEP. Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. *The American journal of gastroenterology* 2000; **95(4)**: 925-929.
29. ORIGINAL: VAKIL N., RHEW D., SOLL A., ET AL. The cost-effectiveness of diagnostic testing strategies for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 1691-1698.
30. ORIGINAL: VIARA D., MALFERTHEINER P., MEGRAUD F., ET AL. Diagnosis of *Helicobacter pylori* with a new non-invasive antigen-based assay. *Lancet* 1999; **354**:30-33.
31. LETTER: ROTHENBACHER D., BODE G., BRENNER. H. *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000; **355**:1998-1999.
32. LETTER: STRATTON C.W., COUDRON P.E. A practical approach to the diagnosis and therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter* 1997; **16(11)**: 81-88.

Critical Appraisal

1. De management van een *Helicobacter pylori* infectie: guidelines ([Addendum 3](#))

Omwille van de afwezigheid van een specifiek klinisch beeld, en zeker bij kinderen, stelt de European *Helicobacter pylori* Study Group dat de primaire, definitieve diagnose van een *H. pylori* infectie gesteld moet worden aan de hand van een EGD (oesophagogastroduodenoscopie). Het histologisch onderzoek op deze stalen, geeft ons enerzijds informatie omtrent de aanwezigheid van *H. pylori*, de ernst en de topografische distributie van de gastritis (*Gold B.D. et al., 2000*). Anderzijds levert een dergelijk onderzoek ook de DD met andere GI-stoornissen, die, gezien de lage prevalentie van *H. pylori* in onze pediatrische bevolking, meer waarschijnlijk de oorzaak zullen vormen van de klinische symptomen (*Gold B.D. et al., 2000*).

Indien een primaire diagnose van *H. pylori* is gesteld, wordt een eradicator therapie aangeboden aan de patiënt. Het succes van een dergelijke therapie moet **opgevolgd worden** met een **betrouwbare niet-invasieve test** (Drumm B. et al., 2000). Van de beschikbare niet-invasieve testen (serologie, detectie van antilichamen in het speeksel en urine, detectie van antigen in de faeces en de ¹³C-Ureum Ademtest) zijn de serologische testen volgens de European Guidelines niet betrouwbaar voor de follow-up, gezien het maanden kan duren voordat de antistof titer weer voldoende gedaald is bij een succesvolle eradicator van *H. pylori*. De ¹³C-Ureum Ademtest daarentegen, is zeer betrouwbaar bij oudere kinderen maar vereist verdere evaluatie bij jongere kinderen, voornamelijk deze die jonger zijn dan 2 jaar. De Faeces Antigen Test vormt volgens de Guidelines een goed alternatief indien de Ademtest niet beschikbaar is.

Besluit: Bij kinderen dient de primaire diagnose gesteld te worden door EGD. De opvolging van de eradicator behandeling kan met een betrouwbare, niet-invasieve test gebeuren. De door de guidelines aanbevolen, eerstelijns posttreatment diagnostische test is de ¹³C-Ureum Ademtest. De Faeces Antigentest vormt een betrouwbaar alternatief.

2. De diagnostische waarde in de opvolging van de eradicator therapie van de Faeces Antigentest ?

2.1. Diagnostische waarden > 4 weken na de eradicator therapie

De tot nu toe grootste posttreatment study is de European multicenter study van Vaira et al., waarin 279 geïnfecteerde patiënten behandeld werden volgens een *H. pylori* eradicator regime, en die 4 weken na therapie gevraagd werden terug te komen voor biopsies, ¹³C-Ureum Ademtest, en de HpSA. Deze resultaten waren beschikbaar voor 235 patiënten. In [Addendum 4](#) vindt u hiervan een overzicht. De diagnostische accuraatheid werd bepaald uit een vergelijking met biopsie-gebaseerde methoden in 162 patiënten die een follow-up gastroscopie aanvaardden. Deze vergelijking geeft de HpSA een sensitiviteit van 93,8% (95% C.I.= 85,4-100) en een specificiteit van 96,9% (93,9-99,9). Daarnaast gebeurde er ook een vergelijking met de ¹³C-Ureum Ademtest in een gehele populatie van 235 patiënten na behandeling, met een sensitiviteit en een specificiteit van respectievelijk 95,6% (89,6-100) en 94,7% (91,5-97,9).

In de systematic review van al krijgen we een overzicht van 25 studies, die de *H. pylori* Faeces Antigentest evalueren inzake de confirmatie van *H. pylori* eradicator, 4 weken of langer na de behandeling [Addendum 5](#). Het gaat in totaal over 2078 patiënten, zowel volwassenen als kinderen. De gebruikte 'gouden standaarden' zijn ofwel de ¹³C-Ureum Ademtest, ofwel de combinatie van tenminste 2 biopsie-gebaseerde diagnostische methoden. Men bekam een gewogen gemiddelde van sensitiviteit en de specificiteit voor de *H. pylori* Faeces Antigentest van respectievelijk 88,3% (95% C.I.= 87-90%) en 92% (91-93%).

Deze **gunstige resultaten** worden echter niet bevestigd door andere studies, eveneens ≥ 4 weken na therapie, die een aanzienlijk aantal **vals positieve resultaten** rapporteren, wat zich resulteert in een lage specificiteit. Kijken we bijvoorbeeld naar *Makrithis et al.*, *Trevisani et al.*, *Forné et al.*, *Costa et al.*

De aanwezigheid van *H. pylori* faeces antigenen in patiënten met geslaagde eradicator kan verklaard worden via volgende mechanismen. Vooreerst zou het kunnen dat *H. pylori* antigenen geëlimineerd worden via de faeces, zelfs nog een lange periode na de geslaagde eradicator. Dit is echter een onverwachte bevinding, aangezien het goed geweten is dat de volledige vervanging van de maagmucosa minder dan 1 week in beslag neemt. Een andere mogelijkheid zou de langer durende eliminatie zijn van de degeneratieproducten van reeds dode bacteriën. Als derde mogelijkheid zou het natuurlijk ook nog kunnen dat de antigenen die gedetecteerd worden door de HpSA kruisreageren met andere organismen.

Naast deze lage specificiteiten, benadrukken we ook nog enkele **lage sensitiviteiten**, zoals bij *Cullen et al.*, *Plebani et al.*, *Husson et al.*, *Forné et al.*, hoewel dergelijke studies eerder de uitzondering vormen. Het zou mogelijk zijn dat er kort na de behandeling een reductie is van de *H. pylori* densiteit, ook bij patiënten bij wie de bacterie niet volledig geëradiceerd is. Dit zou dan gepaard gaan met lage HpSA densiteiten, en vals negatieve resultaten.

Een belangrijke opmerking werd gemaakt door *Bilardi et al.*: de meeste studies inzake de performantie van de HpSA in de posttreatment setting gebruiken de ¹³C-Ureum Ademtest als 'gouden standaard', wat zeker de betekenis van hun resultaten vermindert. De enkele studies die biopsie gebaseerde testen gebruiken als

'gouden standaard', hebben tegenstrijdige resultaten.

Besluit: De meningen over de efficaciteit van de HpSA test bij patiënten die een eradicator therapie hebben ondergaan zijn tegenstrijdig. Daarom is verder onderzoek vereist om deze discrepanties te verklaren. Wat wel in het algemeen opvalt is de goede Negatief Predictieve Waarde, die duidelijk primeert in de opvolging van de eradicatortherapie.

2.2. Diagnostische waarden op verschillende tijdstippen na de eradicator-therapie

De meeste studies tonen aan dat de H. pylori Faeces Antigentest een accurate methode is om de H. pylori eradicator te bevestigen ≥ 4 weken na het beëindigen van de behandeling. Bijvoorbeeld, in de studie van *Makrithatis et al.* (pediatrische patiënten) cfr. [Addendum 6](#), was de specificiteit van de Premier Platinum HpSA en FemtoLab H. pylori, respectievelijk 93% en 97%, bij faecesstalen geïncubeerd 4 weken na de behandeling. Deze cijfers nemen licht toe voor stalen bekomen 6 weken na behandeling (97% en 100%) en na 8 weken (100% en 100%).

Deze gunstige resultaten worden echter niet bevestigd in andere studies. *Forné et al.* cfr. [Addendum 7](#) verzamelden faecesstalen 24h, 6 wken en 6 maanden na het beëindigen van de behandeling. Na 6 weken, was de specificiteit van de H. pylori SA 85%, en na 6 maanden waren de resultaten zelfs slechter, namelijk 79%. Hier zien we dat de vals positieve resultaten niet veroorzaakt worden door de vroege bepaling.

Besluit: Het exacte tijdstip voor de confirmatie van de H. pylori eradicator na therapie aan de hand van de Faeces Antigentest vereist ook nog meer nader onderzoek. Dit omdat sommige studies menen dat het optimale tijdstip voor het toepassen van de test moet uitgesteld worden tot > 4 weken na het beëindigen van de therapie.

3. Patiëntvriendelijkheid in de routine klinische praktijk van de ^{13}C -Ureum Ademtest in vergelijking met de Faeces Antigentest.

Hetgeen een belangrijk obstakel kan zijn in het gebruik van de Faeces Antigentest in de routine klinische praktijk is de tegenzin van de patiënt inzake het verzamelen en binnenbrengen van een faecesstaal. Dit bleek inderdaad het geval te zijn bij een studie van *O'Connor et al.* waarbij bijna de helft van de patiënten, na het instellen van de therapie, er niet in slaagden een faecesstaal binnen te brengen voor de antigenest. Hieruit kon duidelijk geconcludeerd worden dat de patiënten niet te vinden waren voor het verzamelen en hanteren van hun faecesstalen. Doch bleek ook uit dit onderzoek dat dit ironisch genoeg niet het geval was voor kinderen: 'Ironically, compliance with the HpSA test may not prove problem in children where parents can ensure collection and delivery of stool specimens.'

Dit blijkt ook zeker in de praktijk zo te zijn. Dr. Hoffman stelt vast dat ouders van een patiëntje met abdominale klachten reeds een faecesstaal bij hebben, ongeacht de vraag hiernaar.

Besluit: de Faeces Antigentest is patiëntvriendelijker dan de ^{13}C -Ureum Ademtest, aangezien de test geen actieve medewerking vereist van de kinderen. Hun ouders verzekeren de staalafname en aflevering.

Comments

1. Huidige situatie in UZLeuven

1.1. Principe ¹³C-Ureum Ademtest

De ¹³C-Ureum Ademtest baseert zich op de zeer hoge urease-activiteit van *Helicobacter pylori*, die het door het stabiele ¹³C isotoop gemerkt ureum in ¹³CO₂ omzet.

1.2. Praktische uitvoering ¹³C-Ureum Ademtest

Bij **kinderen ouder dan 3 jaar** worden de ademstalen thuis, met de hulp van de ouders, afgenomen. Hiertoe krijgen de ouders een '¹³C-ureum ademtest pakket' mee naar huis, waarvan u de bijsluiter vindt in [Addendum 1](#). In een dergelijk pakket vinden we 1 zakje Helicodrink, dat 75 mg ¹³C-gemerkte ureum bevat; 6 glazen buisjes met afsluitdop, genummerd van 1 tot 6; een plastic rietje om te blazen en een zelfklevend adres voor terugzending van de test. Het patiëntje dient 's morgens, in nuchtere toestand, gedurende 10 seconden in buisje 1 en één minuut later in buisje 2 blazen. Vervolgens wordt de Helicodrink opgelost in een glas water, dat door het patiëntje gans leeg gedronken wordt. 15 minuten na het drinken blaast hij/zij in buisje 3, en na 30, 45 en 60 minuten respectievelijk in buisje 4, 5 en 6. De bekomen ademstalen stuurt men via de post op naar het labo Digestie-Absorptie van de dienst Gastro-Enterologie.

Voor **kinderen onder de 3 jaar** gebeurt de staalname in de dagkliniek. De 6 ademstalen worden bekomen door luchtaspiratie via een sonde, die in de neus van de patiënt wordt aangebracht. De tijdstippen van afname zijn identiek aan de voorgaand beschreven methode.

In dit labo bepaalt men aan de hand van GC-MS de cumulatieve ¹³CO₂-excretie na 1 uur, uitgedrukt in % dosis. Indien dit percentage groter is dan 1,3 is de test positief. In [Addendum 2](#) vindt u een overzicht van een verslag van een positieve en van een negatieve ¹³C-Ureum Ademtest.

Een nadeel vormt de noodzaak aan dagkliniek bij kinderen onder de 3 jaar. Voor kinderen boven deze leeftijd kan de afname gewoon in de thuisomgeving plaatsvinden, waardoor de patiënt zich natuurlijk meer op zijn gemak voelt.

1.3. Aanvragen in periode 01/01/2002 – 01/03/2003 ([Addendum 9](#))

In de periode van 1 januari 2002 tot 1 maart 2003:

- 451 EGD uitgevoerd, waarvan 11 positief op *H. pylori* => prevalentie *H. pylori* bij kinderen onder de 18 jaar: 2,4%.
- Bij 1 van de 11 patiënten was de ¹³C-Ureum Ademtest niet te bepalen en diende de test te worden herhaald.
- Bij 4 van de 11 patiënten was de ¹³C-Ureum Ademtest positief, wat wijst op een therapiefalen bij 36,3% van de patiënten.
- Bij de 4 positieve ¹³C-Ureum Ademtesten werd de therapie aangepast, en van 3 van de 4 patiënten werd een controle ¹³C-Ureum Ademtest uitgevoerd. Deze was negatief bij 1 patiënt, maar bij de andere 2 positief, wat een 2^{de} aanpassing van de eradicatietherapie vereist. Het resultaat van 1 van deze 2 patiënten is nu gekend, en is negatief. De andere viel buiten het bestek van de bestudeerde periode.

Wat de leeftijd van de patiënten betreft zien we dat geen enkele jonger is dan 3 jaar, waardoor de afname van de ademstalen thuis kon gebeuren. Eén patiënt vormde hierop een uitzondering. Ten gevolge van de mentale retardatie gebeurde de staalname in het ziekenhuis. Het resultaat van de eerste ¹³C-Ureum Ademtest was positief, maar gezien de goede klinische toestand van de patiënt en de technische moeilijkheid van de staalname, werd er geen volgstaal afgenomen.

Vanuit de pediatrie kliniek is er een sterke interesse naar het gebruik van de Faeces Antigentest in de praktijk.

2. Kostprijsvergelijking

2.1. Geschatte kostprijs van de ¹³C-Ureum Ademtest UZLeuven per patiënt

1. Substraatkost= 15 euro per patiënt (= 6 ademstalen)
GC-MS-gebruikskosten= 0,5 euro per test => 3 euro per patiënt
2. MLT-loonkosten= 43928 euro per jaar (berekend op 1626 werkuren)
Geschatte 'hands-on' time= 12 minuten per patiënt (tuning GC-MS, analyse van testresultaten)
Loonkosten per patiënt= 5,40 euro
3. GC-MS kost per test= 20 euro/test => 6 testen => 120 euro

=> 1+2= 'marginale kost' ¹³C-Ureum Ademtest **23,4 euro** (!!veel te weinig, maar te weinig gegevens voor meer nauwkeurige bepaling)

1+3= 'marginale kost' ¹³C-Ureum Ademtest **138 euro**

De test is beschreven in de nomenclatuur onder de nummers 473255/473266, en het bijhorend honorarium bedraagt= 147,02 euro. Ondanks het gebrek aan gegevens zal onze 2^{de} schatting van de kostprijs het meest in de buurt komen. Het RIZIV staat in voor 85% van de kosten, terwijl de patiënt zelf voor 15% bijspringt. De kostprijs voor de patiënt bedraagt 22,05 euro.

2.2. Commerciële vormen van de Faeces Antigentest en kostprijs

De commerciële vorm van de Faeces Antigentest die het meest bestudeerd is, is de Premier Platinum HpSA™ (Meridian Diagnostics, Cincinnati, USA, catalogus No. 601348). De test is een enzyme immunoassay, die aan de hand van peroxidase-geconjugeerde, polyclonale antilichamen, H. pylori antigenen in de faeces opspoorde. De kit is op de markt met een CE approval.

1. Catalogusprijs= 980 euro voor 48 testen => 20,42 euro per test
2. Geschatte hands-on time= 25 minuten
MLT-loonkosten= 43928 euro per jaar (berekend op 1626 werkuren)
Loonkosten per test= 11,26 euro
3. Loonkosten faeceswerkpost per test= 4,86 euro

=> 1+2= 'marginale kost' Faeces Antigen Test is **31,68 euro** per test

1+3= 'marginale kost' Faeces Antigen Test is **25,28 euro** per test

De test staat niet beschreven in de nomenclatuur. De gehele kostprijs voor het labo moet dus doorgerekend worden aan de patiënt.

Andere commerciële vormen van de Helicobacter pylori Stool Antigentest zijn:

- ImmunoCard® STAT! HpSA (Meridian Diagnostics, Cincinnati, USA, catalogus No. 750720): een ELISA, gebaseerd op monoclonale antilichamen gericht tegen H. pylori; CE approval aangevraagd; 20 testen aan 20 euro.

- FemtoLab H. Pylori® (Connex, Martinsried, Germany, catalogus No. K6630): een one step EIA, op basis van monoclonale antilichamen, voor de directe immunologische detectie van H. pylori antigenen in faecesstalen; CE approval; 96 testen aan 1331 euro

3. Kost-effectiviteitsvergelijking van de Faeces Antigentest in vergelijking de ¹³C-Ureum Ademtest.

In een artikel van *Vakil et al.* werden de verschillende diagnostische testen van H. pylori aan een kosten-effectiviteitsstudie onderworpen. Een beslissingsanalyse werd uitgevoerd door het vergelijken van de kosten per aantal correcte diagnoses bekomen voor verschillende opeenvolgende teststrategieën. De schattingen van de H. pylori prevalentie en de testkarakteristieken werden bekomen aan de hand van een systematische review van de MEDLINE bibliografische database. De kostschattingen haalde men uit de 2000 Medicare Fee Schedule (Amerika). Een bepaalde teststrategie wordt als dominant beschouwd indien hij zowel minder kostelijk als meer effectief is dan de andere strategieën. Bij een lage prevalentie (30%) aan H. pylori, wat wij dus ook verwachten in het geval van het meten van het effect na een

eradicatietherapie, is de meest effectieve teststrategie de Faeces Antigentest, gevolgd door een confirmerende ^{13}C -Ureum Ademtest voor de positieve resultaten, met een effectiviteit van 95% [Addendum 8](#).

Het uitvoeren van een dergelijke kosten-effectiviteitsvergelijking voor UZLeuven, is in de praktijk niet mogelijk zonder meer concrete gegevens inzake de kostprijs van de ^{13}C -Ureum Ademtest.

To do/ Actions

1. Aannemen van een uitkijkende houding naar méér vergelijkende studies in de pediatrie, op basis van een éénduidig gedefinieerde 'gouden standaard'.
2. Opzetten van een vergelijkende studie inzake concordantie tussen de ^{13}C -Ureum Ademtest en de Faeces Antigentest in de opvolging van de eradicatortherapie van *H. pylori* bij kinderen.

Modified from: Sackett DL. Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM: Churchill Livingstone, 2000

Addenda

Addendum 1: ¹³C-Ureum Ademtest Pakket



Gasthuisberg, Lab. Digestie-Absorptie E462, B-3000 Leuven
Prof. dr.K.Verbeke, Prof. Dr. P. Rutgeerts

tel:016-344390

¹³C-ureum ademtest

Naam en adres van de patient(e):	Lengte:	Gewicht:	Datum:
Naam van aanvragende geneesheer:			

A. Wat bevindt er zich in het doosje?

- 1 zakje met Helicodrink
- 1 plastic rietje om te blazen
- 6 glazen buisjes met afsluitdop: ze zijn genummerd van 1 tot 6.
- een zelfklevend adres voor terugzending van de test.

B. Twee regels om de test de doen slagen:

1. Gedurende de test blijft men in RUST: bijv. lees wat, of doe rustig handwerk....
2. Hoe blazen ? - hou het uiteinde van het rietje op de bodem van het buisje.
 - haal diep adem en blaas dan gedurende 10 seconden door het rietje.
 - Sluit het buisje dadelijk af.

C. Hoe wordt de test uitgevoerd?

1. Voorbereidingen:

- Vul in: naam, lengte, gewicht, en ook de datum.
- De test vangt (bij voorkeur) aan 's morgens, als men nuchter is.
- Los de inhoud van het zakje Helicodrink op in een glas water en roer zeer goed.

2. Nu start de eigenlijke test:

- blaas in buisje 1, en een minuut nadien in buisje 2.
- drink het glas met Helicodrink gans leeg.
- noteer vanaf dit ogenblik de tijd, want**
- 15 minuten na het drinken blaast men in buisje 3
- 30 minuten ----- buisje 4
- 45 minuten ----- buisje 5
- 60 minuten ----- buisje 6. **Einde van de test.**

Nota: Enkel de 6 buisjes + dit blad (met de gevraagde gegevens) worden teruggestuurd naar het adres, dat hierbij ingesloten is. Dit adres kan dan geplakt worden op dezelfde verpakkingdoos als diegene, die U toegezonden kreeg. Vul de lege ruimte op met wat zacht papier.

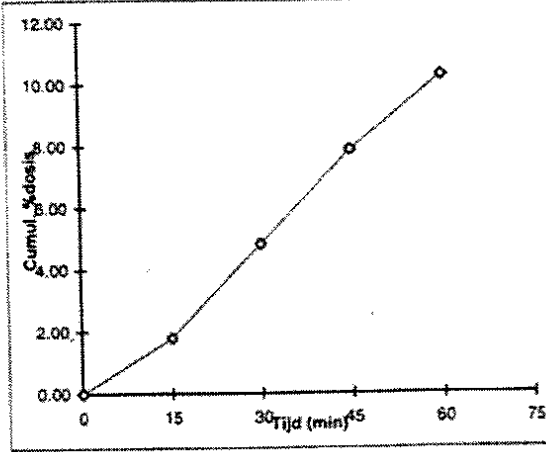
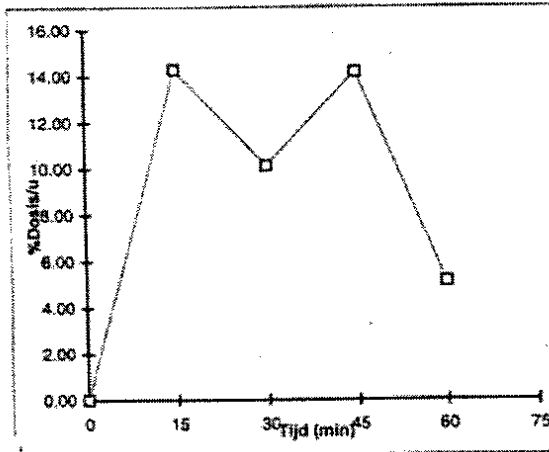
Addendum 2: Voorbeeld van een positieve en negatieve ¹³C-Ureum Ademtest

Isotopenademtest voor Helicobacter pylori infectie Stabiel isotoop C13

Patiënt
Admin.nr.
Lengte (cm) 170
Gewicht (kg) 58
Datum 09/12/2002
Aanv:

Ureum
Molaire massa (g) 60
aantal gemerkte C 1
substraat AP 99
Dosis (mg/kg) 1.29
BSA 1.65
CO2 prod (mmol/kg u) 8.53

tijd (min)	delta 13	% Dosis/u	Cumul. % dosis
0	-25.91	0.00	0.00
15	6.24	14.29	1.79
30	-3.15	10.12	4.84
45	5.99	14.18	7.88
60	-14.42	5.11	10.29



Parameters:

	normaal	patiënt
cumulatieve excretie na 1 uur (%):	< 1	10.29

Helicobacter pylori infectie van de maag:

negatief
 positief

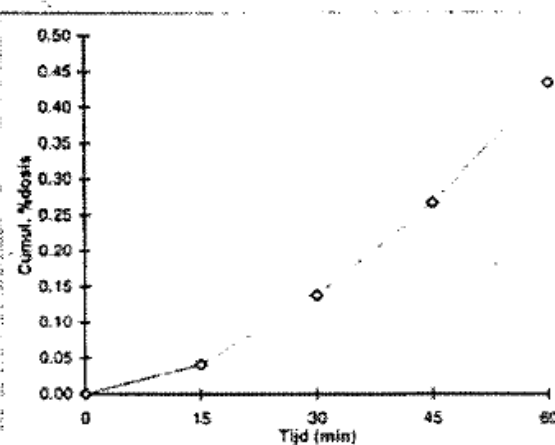
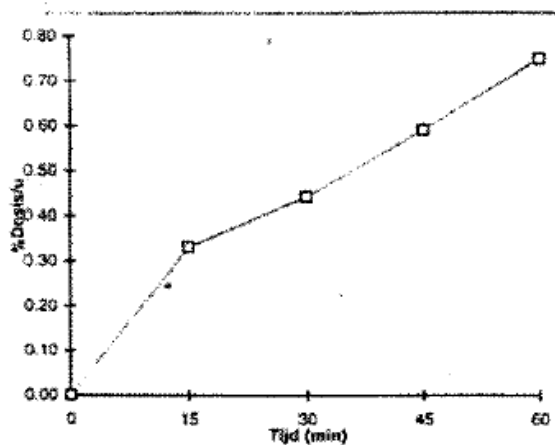
mede namens Prof. dr. J. Jonssens
Prof. dr. Y. Ghoois

Isotopenademtest voor *Helicobacter pylori* infectie

Stabiel isotoop C13

Patiënt		Ureum	
Admin.nr.		Molaire massa (g)	60
Lengte (cm)	110	aantal gemerkte C	1
Gewicht (kg)	20	substraat AP	99
Datum	12/03/2002	Dosis (mg/kg)	3.75
Aanvr		BSA	0.78
		CO2 prod (mmol/kg u)	15.20

tijd (min)	delta13	% Dosis/u	Cumul. % dosis
0	-25.76	0.00	0.00
15	-24.55	0.33	0.04
30	-24.14	0.44	0.14
45	-23.6	0.59	0.27
60	-23.02	0.75	0.43



Parameters:

	normaal	patiënt
cumulative excretie na 1 uur (%):	< 1	0.43

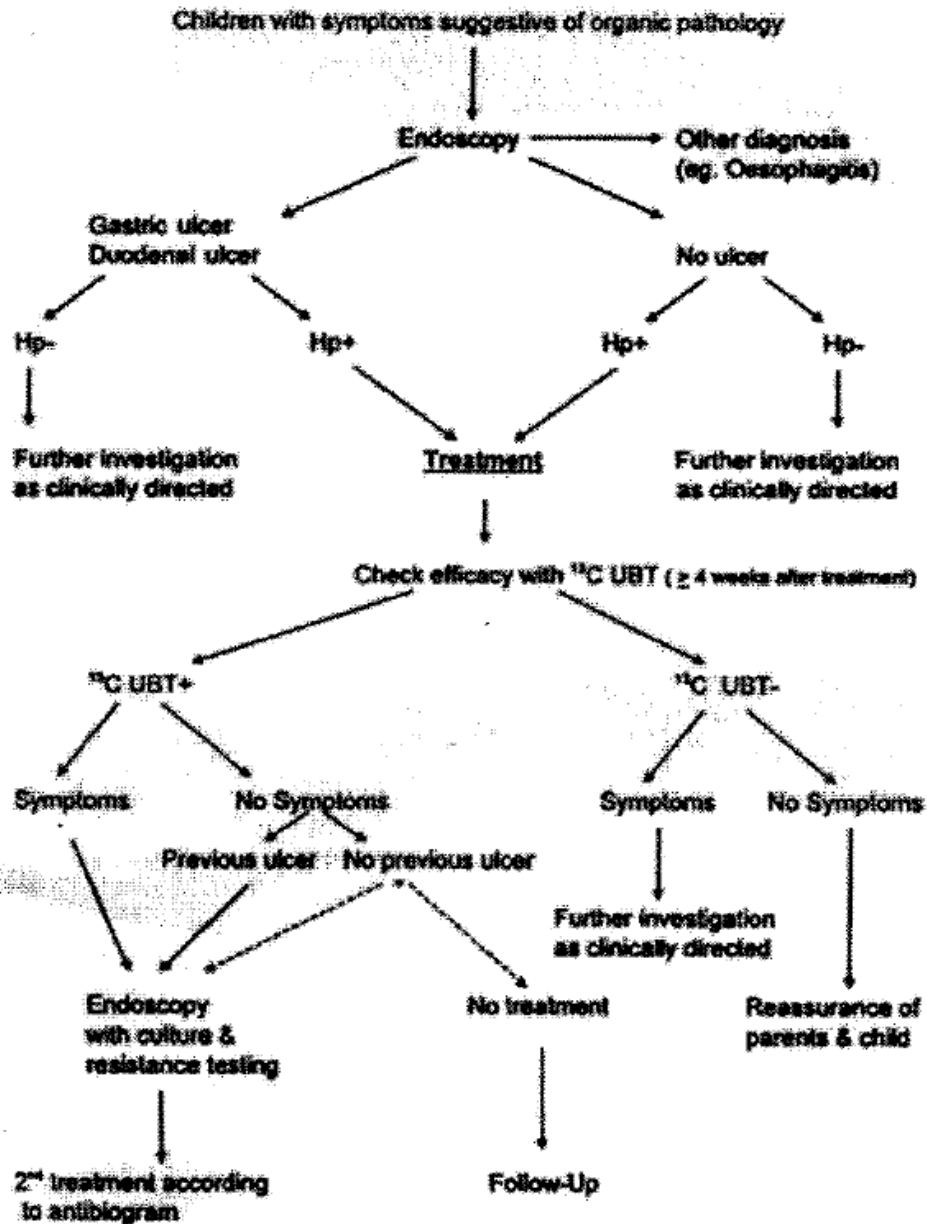
Helicobacter pylori infectie van de maag:

- negatief
 positief

mede namens Prof. dr. J. Janssens
 Prof. dr. Y. Ghoois

Addendum 3: Proposed treatment strategy for children who have upper abdominal symptoms and are infected with *H. pylori* (Drumm B. et al., 2000)

* De onderbroken lijnen indiceren het gebrek aan consensus betreffende de management van kinderen, die geïnfecteerd blijven maar asymptomatisch zijn na behandeling.



Addendum 4: Overall results observed for the two noninvasive diagnostic techniques with confidence intervals (p= 0,95) from Vaira et al., 2000.

Test	TP	FN	UKp	FP	TN	UKn	Total	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	Positive PV % (95% CI)	Negative PV % (95% CI)	Correlation % (95% CI)
HpSA* (n = 73)	15	0	1	4	53	0	73	100 (78.2-100)	93 (86.4-99.6)	78.9 (60.6-97.3)	100 (93.3-100)	94.4 (89.1-99.7)
HpSA* (n = 235)	43	2	1	10	178	1	235	95.6 (89.6-100)	94.7 (91.5-97.9)	81.7 (70.6-91.6)	98.9 (97.4-100)	94.8 (91.9-97.7)
HpSA* (n = 162)	28	2	0	6	125	1	162	93.3 (84.4-100)	95.4 (91.8-99.0)	82.4 (69.6-95.2)	98.4 (96.3-100)	95.0 (91.6-98.4)
HpSA† (n = 162)	30	2	0	4	125	1	162	93.8 (85.4-100)	96.9 (93.9-99.9)	88.2 (77.4-99.0)	98.4 (96.2-100)	96.3 (93.4-99.3)
UBT‡ (n = 162)	29	3	0	1	129	0	162	90.6 (80.5-100)	99.2 (97.7-100)	96.7 (90.3-100)	97.7 (95.1-100)	97.5 (95.1-99.9)

*UBT was assumed as a reference test (n = 73 patients refused EGD, n = 235 overall population; n = 162 patients re-endoscoped).
 TP = true positive; FN = false negative; UKp = unknown positive; FP = false positive; TN = true negative; UKn = unknown negative; PV = predictive value.

Addendum 5: Studies evaluating H. pylori stool antigen test to confirm eradication ≥ 4 weeks after completing therapy from Gisbert et al., 2001.

Author	Country	Format	No. of Patients	Time*	Gold Standard	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Adamsson et al. (53)	Sweden	Ab	31	28	RUT, H, C	100	88	63	100
Manes et al. (17)	Italy	Ab	108	28	UBT	87	96		
Isakov et al. (54)	Russia	Ab	60	28	RUT, H, C, PCR	91	92	71	98
Vakil et al. (55)	Europe	Ab	84	28	RUT, H, C, UBT	88	100	100	97
Costa et al. (56)	Italy	Ab	158	28	RUT, H, UBT	92	81	49	98
Vaira et al. (57)†	Europe	JA	235	28	RUT, H, C or UBT	96	95	82	99
Makristathis et al. (24)	Austria	JA	55	28	H, C	86	68	48	93
Ishihara et al. (58)	Japan	JA	112	28	UBT	90	98	82	99
Makristathis et al. (45)‡	Austria	JA	39	28	UBT	100	93	80	100
Makristathis et al. (45)§	Austria	JA	40	28	UBT	100	97	89	100
Braden et al. (43)	Germany	JA	115	≥28	UBT	91	95	81	98
Leodolter et al. (59)‡	Germany	Ab	148	28-42	UBT	84	94	82	95
Leodolter et al. (59)§	Germany	Ab	148	28-42	UBT	86	96	87	96
Finck et al. (22)	Germany	Ab	97	28-42	UBT	94	99	96	99
Husson et al. (37)	France	JA	11	35-42	H, C	67	100	100	89
Roggero et al. (60)	Italy	Ab	15	42	UBT		100	100	
Oderda et al. (61)	Italy	Ab	39	42	UBT	100	94	81	100
Forné et al. (41)	Spain	JA	142	42	UBT	70	82	47	91
Trevisani et al. (29)	Italy	JA	116	56	RUT, H, UBT	93	82	76	95
Romero et al. (38)	Spain	JA	42	56	UBT	100	87	44	100
Costa et al. (56)	Italy	Ab	158	84	UBT	96	97	85	99
Cullen et al. (19)	Ireland	Ab	14		UBT	67	100	100	92
Plebani et al. (26)	Italy	JA	45		UBT	73	93		
Giontzis et al. (48)	Greece	Ab	28		RUT, H	30	100	100	72
Vickova et al. (62)	Czech R.	Ab	38		UBT	63	88	76	80
Weighted mean (95% CI)			2078			88.3 (87-90)	92 (91-93)	75.1 (73-77)	94.8 (94-96)

Most studies used HpSA Premier Platinum, Meridian Diagnostics. Ab = abstract; C = culture; H = histology; JA = journal article; NPV = negative predictive value; PCR = polymerase chain reaction; PPV = positive predictive value; RUT = rapid urease test; UBT = urea breath test.

* Number of days after completing antibiotic regimen, when eradication was assessed.

† Results taking urea breath test as gold standard; results taking biopsy-based methods as gold standard (162 patients) were sensitivity (94%) and specificity (97%).

‡ Using Premier Platinum HpSA, Meridian diagnostics.

§ Using FertoLab H. pylori, Connex diagnostics.

Addendum 6: Performance of Premier Platinum HpSA and FemtoLab H. pylori in the second test series with specimens collected before and after eradication therapy from Makrithathis et al.

Stool sample collection time	Premier Platinum HpSA				FemtoLab H. pylori			
	Sens.	Spec.	PPV	NPV	Sens.	Spec.	PPV	NPV
Before treatment	93.8 (45/48)	96.7 (29/30)	97.8 (45/46)	90.6 (29/32)	98 (48/49)	96.7 (29/30)	98 (48/49)	96.7 (29/30)
After treatment								
4 wk	100 (8/8)	93.5 (29/31)	80 (8/10)	100 (29/29)	100 (8/8)	96.9 (31/32)	88.9 (8/9)	100 (31/31)
6 wk		96.9 (31/32)				100 (31/31)		
8 wk		100 (32/32)				100 (32/32)		
12 wk		100 (32/32)				96.9 (31/32)		

* Sens., sensitivity; Spec., specificity. Values are percents; ratios of numbers of positive specimens to total numbers of specimens are shown in parentheses.

Addendum 7: Results of sensitivity, specificity and positive and negative predictive value of the HpSA Test at 24h, 6 wk, and 6 months after finishing eradication treatment from Forné et al.

	24 h	6 wk	6 mo
Sensitivity % (95% CI)	0% (0-34)	70.4% (50-86)	50% (16-84)
Specificity % (95% CI)	85.2% (74-93)	81.6% (75-89)	79.3% (67-89)
PPV % (95% CI)	0% (0-34)	47.5% (31.5-64)	25% (7-52)
NPV % (95% CI)	85.2% (74-93)	91.2% (85-97)	92% (81-97.8)
RCM	74.3%	80%	75.7%
False (+)	9	21	12
False (-)	8	8	4
No. of patients	70	142	64*

HpSA = H. pylori-specific antigen test; NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value; RCM = relative correlation between the two methods.
* Six patients were lost to follow-up.

Addendum 8: Principal results according to H. pylori prevalence from Vakil et al.

H. pylori Prevalence	Strategy	Average Cost	Diagnostic Accuracy	Average Cost-Effectiveness Ratio*	Marginal Cost-Effectiveness Ratio
30%	ELISA	\$ 76	80%	\$ 95	
	Stool test	\$118	93%	\$127	\$ 336
	Stool test, UBT for positives	\$176	95%	\$185	\$ 2322
60%	ELISA	\$ 76	82%	\$ 92	
	Stool test	\$118	93%	\$126	\$ 381
	Stool test, UBT for negatives	\$187	95%	\$198	\$ 4957
	UBT, RUT for negatives	\$617	95%	\$650	\$120,586
90%	ELISA	\$ 76	84%	\$ 90	
	ELISA, UBT for negatives	\$112	96%	\$117	\$ 311
	Stool test, UBT for negatives	\$143	98%	\$145	\$ 1423
	UBT, RUT for negatives and histology for negatives	\$352	99%	\$357	\$ 41,806

* Average cost-effectiveness ratio in this model = cost per correct diagnosis.
RUT = rapid urease test; other abbreviations as in Table 3.

Addendum 9: Overzicht ¹³C-Ureum Ademtesten 01/01/2002-01/03/2003.

Patiënt	Leeftijd	Aantal UBT	Data UBT	Resultaat	Tijdsinterval tussen UBT
1.	15 jaar	2	23/01/2002	Niet te bepalen*	/
			11/02/2002	Negatief	/
2.	13 jaar	1	16/11/2002	Negatief	/
3.	10 jaar	1	22/03/2002	Negatief	/
4.	9 jaar	3	28/08/2002	Positief	/
			06/10/2002	Positief	39 dagen
			26/11/2002	Negatief	51 dagen
5.	9 jaar	1	04/04/2002	Negatief	/
6.	9 jaar	1	22/05/2002	Negatief	/
7.	9 jaar	2	22/12/2002	Positief	/
			20/02/2003	Positief	60 dagen
8.	3 jaar	2	09/12/2002	Positief	/
			15/02/2003	Negatief	68 dagen
9.	7 jaar	1	26/11/2002	Positief **	/
10.	6 jaar	1	12/03/2002	Negatief	/
11.	13 jaar	1	30/01/2003	Negatief	/

-
* De cumulatieve ¹³CO₂-excretie na 1 uur (%) kon niet bepaald worden omwille van een foutieve nuchtere waarde. Dit wil zeggen dat de patiënt onvoldoende CO₂ had uitgeademd in staal 1 en/of 2.

** Een volgstaal van deze patiënt werd niet afgenomen, gezien de goede klinische toestand van de patiënt na behandeling en tevens gezien de afname van de ademstalen tengevolge van de mentale retardatie van de patiënt technisch zeer moeilijk ligt.