

# CAT

## Critically Appraised Topic

### **Klinische en diagnostische impact van *Helicobacter pylori* Ag in faeces bij volwassenen**

Author: Dr. D. Van der beek  
Supervisor: Prof. Dr. Jan Verhaegen  
Search/methodology verified by: Dr. Johan Frans  
Date: 14/2/2006  
Expiry date: 2008

#### **CLINICAL BOTTOM LINE**

---

Vanuit de guidelines uit de literatuur kunnen we de faeces antigentest een definitieve plaats geven in de primaire diagnostiek van *Helicobacter pylori* infectie bij jonge patiënten (< 45j) onder alarmsymptomen. Deze test is evenwaardig aan de <sup>13</sup>C ureum ademtest. Indien de patiënt alarmsymptomen vertoont dient steeds een gastroscopie uitgevoerd te worden om ernstige verwikkelingen van *Helicobacter pylori* infectie op te sporen.

Zoals aanbevolen door het Maastricht 2 Consensus Report (2002) is het testen van *Helicobacter pylori* na eradicatietherapie aangewezen bij alle patiënten. Volgens dit report zijn de <sup>13</sup>C ureum ademtest en de faeces antigentest evenwaardige confirmatietesten.

De faeces antigentest is een betrouwbare, niet-invasieve en patiëntvriendelijke test. De ImmunoCardSTAT! HpSA is een kwalitatieve sneltest voor de detectie van *Helicobacter pylori* antigenen in stoelgang. In tegenstelling tot de gastroscopie brengt de test geen visuele diagnose, dit vinden de gastro-enterologen vaak belangrijk in de primaire diagnostiek. Voor de follow-up na *Helicobacter pylori* eradicatietherapie is de <sup>13</sup>C ureum ademtest gemakkelijk beschikbaar in dit ziekenhuis. De <sup>13</sup>C ureum ademtest vergt actieve medewerking van de patiënt en is tijdrovend. Niet alle studies zijn overtuigd van de goede performantie van de faeces antigentest na eradicatietherapie. In bepaalde omstandigheden zoals gastro-intestinale bloeding, diarree, nierfalen en levercirrose is de faeces antigentest nog onvoldoende gevalideerd. Terugbetaling voor de faeces antigentest is aangevraagd in 2003 maar tot op heden zonder resultaat. De <sup>13</sup>C ureum ademtest en gastroscopie zijn wel terugbetaald.

## CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

---

*Helicobacter pylori* (*Hp*) is een bij de mens veel voorkomende bacterie met de maag als belangrijkste reservoir. De bacterie verspreidt zich vooral via faeco-orale transmissie. Infectie is vaak geassocieerd met slechte hygiëne en gebrekkige watervoorziening. Daardoor is de prevalentie van *Hp* veel hoger in ontwikkelingslanden. (Figuur 1, Tabel 1) Bovendien stijgt de prevalentie met de leeftijd. (Figuur 2)

Hoewel er een dalende trend in de prevalentie van *H. pylori* in ontwikkelde landen is, blijft het een belangrijk probleem. *H. pylori* is duidelijk geassocieerd met een verhoogd risico op maagzweren, maagkanker, MALT lymfoom en vaak geassocieerd met gevallen van niet-geïnvestigeerde dyspepsie. Identificatie en eradicatie van *H. pylori* verbetert de outcome in patiënten met peptische ulcera en veroorzaakt tumorregressie in patiënten met MALT lymfomen. (Tabel 2) Analytische beslissingsmodellen suggereren dat de ‘test-and-treat’ strategie voor *H. pylori* rationeel en kosten effectief is voor patiënten met niet-geïnvestigeerde dyspepsie. [2]

De diagnose van *Helicobacter pylori* infectie bij volwassenen kan gesteld worden aan de hand van invasieve technieken op basis van endoscopie en biopsie (cultuur, histologie, snelle urease test, FISH, PCR) of aan de hand van de beschikbare niet-invasieve technieken (serologie, detectie van antilichamen in het speeksel en urine, detectie van antigen in faeces, de <sup>13</sup>C-Ureum test).

Deze kritische testevaluatie bespreekt de diagnostische waarde van de detectie van *Helicobacter pylori* Ag in faeces, waarbij we een onderscheid maken tussen primaire diagnostiek en opvolging na eradicatie-therapie.

Momenteel wordt er een gastroscopie uitgevoerd door een gastro-enteroloog bij een patiënt met symptomen. Indien deze, na *H. pylori* specifieke immunohistochemie, de aanwezigheid van de bacterie bevestigt, wordt er een eradicatietherapie opgestart. Voor het opvolgen van deze therapie zijn er een aantal niet-invasieve testen beschikbaar. In UZLeuven gebruikt men de <sup>13</sup>C ureum ademtest. Dit is een zeer betrouwbare, maar dure test die tevens vrij omslachtig is en de actieve medewerking van de patiënt vereist. De faeces antigenetest is daarentegen een niet-invasieve, eenvoudig uit te voeren test.

## QUESTION(S)

---

- 1) *Management van een Helicobacter pylori infectie: guidelines?*
- 2) *Waarde van de H. pylori antigenetest op stoelgang in de primaire diagnostiek van Helicobacter pylori en in de follow-up na eradicatietherapie.*

## SEARCH TERMS

---

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: “Helicobacter pylori Stool Antigen Test”, “Helicobacter pylori and diagnosis”, “Helicobacter infection”, “dyspepsia and diagnosis”, “dyspepsia and management”*
- 2) *PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (Helicobacter*

- pylori and diagnosis + specific, Helicobacter pylori and diagnosis + sensitive, Helicobacter pylori + prognosis + specific*)
- 3) Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>), Institute for Clinical Systems Improvement (<http://www.icsi.org>), The National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>, Health Technology Assessment Database (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/htahp.htm>), Centers for Medicare and Medicaid services (<http://www.cms.hhs.gov/clia>)
  - 4) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS; <http://www.nccls.org/>), International Federation of Clinical Chemistry (IFCC; <http://www.ifcc.org/ifcc.asp>),
  - 5) UpToDate Online version 13.3 (2006)

## **RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES**

---

### 1) Guidelines and Recommendations

- N. J. Talley et al. ‘American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of Dyspepsia’ *Gastroenterology* **2005**;129:1753-1755 [Review, Guidelines, R5]
- N. J. Talley et al. ‘American Gastroenterological Association Technical Review on the Evaluation of Dyspepsia’ *Gastroenterology* **2005**;129:1756-1780 [Review, Guidelines, R5]
- P. Malfertheiner et al. Maastricht Consensus Report - **2005** The Maastricht 3 Consensus Report: Guidelines for the Management of *Helicobacter Pylori* Infection ([www.helicobacter.org/](http://www.helicobacter.org/)) [Guidelines, R3]
- N.J. Talley et al. ‘Guidelines for the management of dyspepsia’ *Am J Gastroenterol* **2005**;100:2324-2337 [Guidelines, R4]
- N.J. de Wit et al. ‘Richtlijn Maagklachten’ *Ned Tijdschr Geneesk* **2005**;18 juni;149(25)  
<http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/maagkl2004.pdf> [Guidelines, R9]
- <http://www.nice.org.uk/> NICE guideline ‘Dyspepsia: managing dyspepsia in adults in primary care’ North of England Dyspepsia Guideline Development Group, NHS, 1e August **2004** [Guidelines, R6]
- <http://www.icsi.org> Dyspepsia and GERD, July **2004** [Guidelines, R8]
- Guidelines and Protocols Advisory Committee. “Clinical approach to adult patients with dyspepsia” Revised **2004** [www.healthservices.gov.bc.ca/mps/protoguides](http://www.healthservices.gov.bc.ca/mps/protoguides) and Detection and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adult Patients, Revised 2003  
<http://www.healthservices.gov.bc.ca/msp/protoguides/gps/dyspep.pdf> [Guidelines, R7]
- ‘Doelmatig gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofagale reflux en dyspepsie’ Consensusvergadering, RIZIV, 15 mei **2003** [Guidelines, R10]
- P. Malfertheiner et al. ‘Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report’ *Aliment Pharmacol Ther* **2002**;16:167-180 [Guidelines, R1]
- M. Castelli et al. ‘Cervia Working Group Report: Guidelines on the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection’ *Digest Liver Dis* **2001**;33:75-80 [Guidelines, R11]

- <http://www.ngc.org/> ‘Evaluation of dyspepsia **2001**’ op basis van American Gastroenterological association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998 Mar;114(3):579-81. [Guidelines, R12]

## 2) Systematic Reviews and Meta-analyses

- A. C. Ford ‘*Helicobacter pylori* “Test and Treat” or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis’ *Gastroenterology* **2005**;128:1838-1844 [Meta Analysis, R46]
- J. Gisbert and J M Pajares ‘StoolAntigenTest for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection: a Systematic Review. *Helicobacter* **2004**;9(4):347-368 [Review, R32]
- J. P. Gisbert et al. ‘Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection by Stool Antigen Determination: A Systematic Review’ *The American Journal of Gastroenterology* **2001**;96(10):2829-2838 [Review]

## 3) Reviews

- Gisbert et al. ‘The recurrence of *Helicobacter pylori* infection: Incidence and variables influencing it. A critical Review’, *Am journal of gastroenterology review*, **2005**,100, Spanje [Review, R35]
- N. Vakil et al. ‘Non-Invasive Tests for the diagnosis of *H. pylori* infection’, *Rev Gastroenterol Disorders* **2004**; Vol. 4 (1):1-6 [Review]

## 4) Original Articles

- Fennerty et al. ‘*Helicobacter pylori*: Why it still matters in 2005’, *cleveland clinical journal of medicine* **2005**; volume 72, supplement 2 [Original Article, R2]
- Vakil et al. ‘How to test for *Helicobacter pylori* in 2005’, *Cleveland clinic journal of medicine*, **2005**; vol 72, suppl 2 [Original Article, R30]
- L. Trevisani et al. ‘Evaluation of a new rapid immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in faeces: a prospective pilot study’ *Aliment Pharmacol Ther* **2005**;21:485-489 [Original Article, R31]
- Veijola et al. ‘Comparison of the three stool antigen tests in confirming *Helicobacter pylori* eradication in adults’ *Scand J Gastroenterol.* **2005** Apr;40(4):395-401 [Original Article, R35]
- Veijola et al. ‘Stool antigen test in de diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before and after eradication therapy’. *World J Gastroenterol* **2005**;11(46):7340-7344 [Original Article, R34]
- Booka et al. ‘Polymerase Chain Reaction–Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of Clarithromycin-Resistant *Helicobacter pylori* Infection in Children Using Stool Sample’, *Helicobacter* **2005**; volume 10 (3) [Original Article, R38]
- L. Ferrant ‘Effect van *H. pylori*-eradicatie op pyrosis en reflux’ *Minerva* **2005**; vol 4, nr 4 [Original Article, R15]
- Y. Erzin et al. ‘Evaluation of two enzyme immunoassays for detecting *Helicobacter pylori* in stool specimens of dyspeptic patients after eradication therapy’ *J Med Microbiol* **2005**;54, 863-866 [Original Article]
- Lopez et al. ‘Usefulness of non-invasive tests for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients undergoing dialysis for chronic renal failure’, *Helicobacter*, **2004**;9(6):674-80 [Original Article, R24]
- A. Makristathis et al. ‘Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection’ *Helicobacter*, **2004**; vol9, supp1 [Original Article, R33]

- Sreedharan A et al. ‘Cost-effectiveness and long-term impact of *Helicobacter pylori* ‘test and treat’ service in reducing open access endoscopy referrals’ European Journal of Gastroenterology and Hepatology **2004**;16:10:981-986 [Original Article]
- B. Aguemon et al. ‘Evaluation of stool antigen detection for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in adult’ Acta Clin Belg **2004**;59:5:246-50 [Original Article]
- R. F. Harvey et al. ‘Randomised controlled trial of effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on heartburn and gastro-oesophageal reflux’ Bristol helicobacter project BMJ **2004**;328:1417-20 [Original Article, R13]
- Gisbert et al. ‘*Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer: what is the prevalence of the infection in patients with this complication?’ Scand J Gastroenterol. **2003**;38(1):2-9 [Original Article, R19]
- Shimizu et al. ‘Effects of stool dilution on the faecal *Helicobacter pylori* antigen test.’ J. Paediatr Child Health **2003**;51:670-5 [Original Article, R 20]
- Calvet et al. ‘Stool antigen for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in cirrhosis: comparative usefulness of three different methods.’ Aliment Pharmacol Ther. **2003**;17(5):727-31 [Original Article, R25]
- Calvet et al. ‘Evaluation of a rapid test (ImmunoCard STAT! HpSA) for *Helicobacter pylori* detection in stools’, Gastroenterol Hepatol. **2003**;26(9):531-4 [Original Article, R29]
- Gatta et al. ‘Non-invasive techniques for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection, Clinical Microbiology & Infection’ **2003**;9: 489 [Original Article, R40]
- E. Louis et al. ‘Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources’ Eur J Gastroenterol Hepatol **2002**;14:279-284 [Original Article, R16]
- Sheu et al. ‘Stool antigen assay to screen *Helicobacter pylori* infection and to assess the success of 3-day and 7-day eradication therapy in the patients with partial gastrectomy’, Helicobacter **2002**;7,199-204 [Original Article, R22]
- Bilardi et al. ‘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 [Original Article]
- C. F. Weijnen et al. ‘Testing for *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients suspected of peptic ulcer disease in primary care: cross sectional study’ BMJ **2001**;323:71-75 [Original Article, R49]
- Russmann H et al. ‘Comparison of fluorescent in situ hybridization and conventional culturing for detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens’. J Clin Microbiol. **2001**;39(1):304-8 [Original Article, R36]
- Wang et al. ‘Noninvasive stool antigen assay can effectively screen *H. pylori* infection and assess success of eradication therapy in hemodialysis patients.’, Am J Kidney Dis **2001**;38:98-103 [Original Article, R23]
- Manes et al. ‘Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy’ Aliment Pharmacol Ther **2001**;15:73-79 [Original Article, R28]
- Vaira et al. ‘Blood, urine, stool, breath, money and *Helicobacter pylori*’ Gut **2001**;48:287-289 [Original Article, R48]
- Vakil et al. ‘The Cost-Effectiveness of Diagnostic Testing Strategies for *Helicobacter pylori*’ Am J Gastroenterol **2000**;95, No. 7 [Original Article, R47]

- Sheu et al. ‘Carbon urea breath test is not as accurate as endoscopy to detect *H. pylori* after gastrectomy’, *Gastrointest Endosc* **2000**;51:670-5 [Original Article, R21]
- Manes et al. ‘Omeprazole markedly impairs the accuracy of the new *H. pylori* stool antigen (HpSA) test’, *Gut* **1999**;45:A111 [Original Article, R27]
- Y. Glupczynski ‘Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*: a global overview’ *Acta Gastroenterol Belg.* **1998**; 61(3):357-66 [Original Article, R39]
- Laine et al. ‘Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*’. *Ann Intern Med* 1998;129:547-50 [Original Article, R26]
- Vaira et al. ‘What is the role of *H. pylori* in complicated ulcer disease?’ *Gastroenterology* **1997**;113:S78-84. [Original Article, R18]
- Blecker et al. ‘*Helicobacter pylori* positivity in Belgium’ *Acta Gastroenterol Belg.* **1995**;58(1):31-4 [Original Article, R14]
- Marchall et al. ‘*Helicobacter pylori*: the etiological agent for peptic ulcer’ *JAMA* **1995**;274:1064-1066 [Original Article, R51]
- Marchall. ‘*Helicobacter pylori*’ *Am J Gastroenterol*, **1994**;89(suppl 8):116-128 [Original Article, R52]

## 5) Reference Works, Handbooks and Databases

- **UpToDate Online version 13.3 (2006)**

## 6) Posters, “grey literature”, presentations

- Abstract, The Cochrane Library, Issue 1, **2006** [R45]
- Sanford guide to antimicrobial therapy **2005-2006**
- CO<sub>2</sub> en H<sub>2</sub> ademtesten als klinisch diagnostische testen in de gastroenterologie, Dr. K. Geboes, Prof Dr. P. Rutgeerts, Prof. Dr. Apr. K. Verbeke, **2003** [R44]
- P845 C. Williams, Genotyping of *H. pylori* using DNA extracted from faeces ECMID Copenhagen, **2005** [R37]
- CAT Lieve Van Hoovels, The Stool Antigentest for the evaluation of the eradication therapy of *Helicobacter pylori* at the Pediatric Ward, **2003** [R50]

Faeces antigenest	Firma	Soort test
HpSA Premier Platinum™	Meridian Inc.	EIA Polyclonaal
ImmunoCard STAT!	Meridian Inc	Monoclonale sneltest
HpSTAR™	Dako	EIA Monoclonaal
FemtoLab <i>H. pylori</i> ™	Connex Diagnostics	EIA Monoclonaal
Simple H.pyl	Operon S.A., Zaragoza, Spain	Immunochromatografische sneltest, Monoclonaal

Afkorting	Betekenis
C	Cultuur
RUT	Rapid urease test
UT	Urease test
H	Histologie
S	Serologie
Im	Immunohistostaining
UBT	Urea breath test
PCR	Polymerase chain reaction
Sm	Smear

## APPRAISAL

---

### 1) Management van een *Helicobacter pylori* infectie: guidelines?

#### 1.1 European Helicobacter Study Group (2000): diagnosis of *H. pylori* infection

In 2000 verenigden specialisten, huisartsen en nationale gastroenterologie verenigingen uit 28 landen zich om richtlijnen inzake *Helicobacter pylori* uit te vaardigen: deze richtlijnen zijn gekend onder de Maastricht 2 consensus. [R1]

De European Helicobacter Study Group stelt dat de strategie voor de behandeling van nieuwe gevallen van dyspepsie verschilt afhankelijk van de incidentie van *H. pylori*. De ‘**test and treat**’ strategie wordt aanbevolen bij volwassenen jonger dan 45 jaar (cut-off kan lokaal variëren) die zich presenteren met persisterende dyspepsie zonder GORD, NSAID’s gebruik en zonder alarmsymptomen in een populatie waar de prevalentie van *H. pylori* meer dan 20% bedraagt. De effectiviteit van de *H. pylori* ‘test and treat’ strategie is laag in populaties met een lage *H. pylori* incidentie (<20%). In die gevallen is **empirische therapie** met antacida kosten effectiever.

In het geval van de ‘test en treat’ strategie zijn de <sup>13</sup>C ureum ademtest en de faeces antigenetest evenwaardig om *Hp* op te sporen.

Patiënten  $\geq$  45j of patiënten met alarmsymptomen zoals onverklaard gewichtsverlies, dysfagie, braken, gastrointestinale bloeding of anemie, abnormaal klinisch onderzoek, malabsorptie en concomitante ziekte met mogelijks digestieve aantasting dienen steeds een endoscopisch onderzoek te krijgen.

Tijdens de Maastricht 3 Conference (2005) werd serologie overwogen als diagnostische tests in bepaalde gevallen, zoals bloedende ulcera, maagatrofie, Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) en bij gebruik van PPI’s of antibiotica. PPI’s zijn immers een bron van vals negatieve resultaten voor alle diagnostische tests, behalve voor serologie. PPI’s dienen dan ook minstens twee weken voor het uitvoeren van de testen gestopt te worden. Het belang van het uitvoeren van culturen voor clarithromycine gevoeligheid voor het starten van therapie werd sterk bediscussieerd. Cultuur werd enkel aanbevolen indien de resistentie hoger dan 15% tot 20% is in een bepaalde regio of populatie en indien er tweemaal therapiefalen is. [R3]

#### 1.2 European Helicobacter Study Group (2000): follow-up

De <sup>13</sup>C Ureum ademtest heeft de voorkeur bij de follow-up na eradicatietherapie.

Indien deze test niet beschikbaar is, dan is de laboratorium gebaseerde faeces antigenetest met monoclonale antilichamen een alternatief. De follow-up met deze testen dient plaats te hebben minstens 4 weken na het stoppen van de eradicatietherapie.

PPI’s moeten minstens een week op voorhand gestopt worden voor het bepalen van de *Hp* status. [R1]

### 1.3 Other guidelines

- Talley et al. (2005) heeft guidelines ontwikkeld onder toezicht van ‘**the American College of Gastroenterology and its Practice Parameters Committee**’. [R4]
  - *Initiële diagnose*: Indien de patiënten jonger dan 55 jaar geen alarmsymptomen vertonen, zijn er twee opties: indien de prevalentie van *H. pylori* infectie > 10% is, dan geldt de ‘**test and treat**’ strategie en bij een prevalentie van *H. pylori* infectie < 10% start men **empirische PPI therapie**. De ademtest en de faeces antigentest zijn evenwaardig in de ‘test and treat’ strategie. Serologische testen zijn suboptimaal qua sensitiviteit en specificiteit, bovendien zijn de <sup>13</sup>C ureum ademtest en faeces antigentest kosten effectiever.
  - *Follow-up*: geen gegevens over.
- De **American Gastroenterological Association** heeft recent (11/2005) zijn guidelines over dyspepsie geüpdate. [R5]
  - *Initiële diagnose*: Ook hier geldt de ‘test and treat’ strategie voor patiënten <55j zonder alarmsymptomen (indien de prevalentie van *Hp* >10%). De <sup>13</sup>C ureum ademtest of de faeces antigentest zijn hier 1<sup>e</sup> keuze en serologie heeft hier géén plaats. Therapie met PPI’s moet twee weken op voorhand gestopt worden zowel voor de <sup>13</sup>C ureum ademtest als de faeces antigentest om vals negatieve resultaten te voorkomen. In populaties met een zeer lage prevalentie van *Hp* (<5%) is een empirische therapie met PPI’s de meest kost effectieve aanpak.
  - *Follow-up*: de faeces antigentest of de <sup>13</sup>C ureum ademtest zijn evenwaardig voor confirmatie van eradicatie.
- **NICE Guideline** (National Institute for clinical excellence, 2004): Dyspepsia – management of dyspepsia in adults in primary care. [R6]
  - *Initiële diagnose*: Routine endoscopie is overbodig bij patiënten van elke leeftijd indien er dyspepsie is zonder alarmsymptomen. Patiënten >55j met onverklaarbare en persisterende dyspepsie krijgen een endoscopie. Bij het eerste consult kan er **empirisch** gestart worden met PPI of de ‘**test and treat**’ strategie kan gevolgd worden. Er is momenteel geen evidentie welke optie eerst moet gevolgd worden. *H. pylori* kan initieel gedetecteerd worden met een <sup>13</sup>C ureum ademtest, een faeces antigentest of een laboratorium gebaseerde serologie indien gevalideerd.
  - *Follow-up*: Hertesten voor *H. pylori* moet gebeuren met de <sup>13</sup>C ureum ademtest. Er is momenteel onvoldoende evidentie om de faeces antigentest aan te bevelen. Er dienen twee weken geen PPI’s genomen te worden vooraleer de *H. pylori* faeces antigentest of de <sup>13</sup>C ureum ademtest uit te voeren.
- ‘Dyspepsia: managing dyspepsia in adults in primary care’ guidelines werden ontworpen door de ‘**National Health Services in England and Wales**’ (2004). [R7]
  - *Initiële diagnose*: Bij patiënten met niet geïnvestigeerde dyspepsie raadt men de ‘**test and treat**’ approach aan.
  - Hp* kan initieel gedetecteerd worden met de <sup>13</sup>C ureum ademtest of een faeces antigentest, of met labo gebaseerde serologie indien de performantie lokaal gevalideerd is. (bewijsniveau AI).



- *Follow-up*: Volgens de huidige evidence dient het hertesten van *Hp* na eradicator therapie te gebeuren met de  $^{13}\text{C}$  ureum ademtest. Er is momenteel onvoldoende evidentie om de faeces antigentest aan te bevelen na eradicator. (bewijsniveau C).
- Het **Institute for Clinical Systems Improvement** heeft health care guidelines opgesteld voor dyspepsie en GERD (2004). [R8]
    - *Initiële diagnose*: Alle patiënten < 50j met dyspepsie zonder alarmsymptomen worden getest voor *H. pylori*. Indien de kost en beschikbaarheid van  $^{13}\text{C}$  ureum ademtest gelijk is aan die van serologie, dan verdient de  $^{13}\text{C}$  ureum ademtest de voorkeur. Indien de *Hp* status positief is, wordt een eradicator therapie opgestart. Indien de *Hp* status negatief is, wordt een empirische therapie met PPI's opgestart. Patiënten ouder dan 50j krijgen een niet-urgente endoscopie.
    - *Follow-up*: De  $^{13}\text{C}$  ureum ademtest is de 1<sup>e</sup> keuze test in situaties waar opvolging na therapie vereist is zoals bij gecompliceerde ulcera, MALT lymfoma en na resectie van maagkanker. De therapie dient dan minstens 4 weken gestopt te worden. Post-serologie is niet nuttig in dit geval aangezien de antilichamen lange tijd hoog blijven.
    - Opmerking*: Deze guidelines vergelijken enkel de  $^{13}\text{C}$  ureum ademtest en serologie, de faeces antigentest wordt niet vermeld.
  - Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg **CBO** en Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) 2004 (cfr. attachment 5) [R9]
    - *Initiële diagnose*: Voor de primaire diagnostiek van *Helicobacter pylori* infectie kan een  $^{13}\text{C}$  ureum ademtest, een faeces antigentest of een in Nederland gevalideerde ELISA-serologische test worden gebruikt.
    - *Follow-up*: Het verdient de aanbeveling dat de eradicator ook wordt bevestigd, maar dat is op dit moment niet overal uitvoerbaar, doordat hiervoor alleen de beperkt beschikbare  $^{13}\text{C}$  ureum ademtest in aanmerking komt. De betrouwbaarheid van de faeces antigentest voor controle op eradicator succes is onvoldoende aangetoond, terwijl voor serologische bevestiging door middel van een titerdaling 2 serummonsters noodzakelijk zijn, die met tenminste 6 maanden tussenpoos dienen te worden afgenomen; dit kan op logistieke bezwaren stuiten.
  - Juryrapport van het **RIZIV** over 'doelmatig gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofagale reflux en dyspepsie' (2003). [R10]
    - *Initiële diagnose*: bij jonge patiënten (<50j) met *ulcer-like* klachten wordt een 'test and treat' aanpak of een **endoscopie** aanbevolen. De test and treat aanpak bestaat uit een niet-invasieve test voor *H. pylori* (bij voorkeur een  $^{13}\text{C}$  ureum ademtest), gevolgd door een behandeling indien positief. De kosteneffectiviteit van dit beleid is afhankelijk van de prevalentie van *H. pylori* infecties en ulcera in *H. pylori* positieve patiënten. Aangezien beide prevalenties in de Westerse landen dalen, kan verwacht worden dat het economisch voordeel van de test and treat aanpak ook snel zal dalen. Patiënten met alarmsymptomen of patiënten ouder dan 50j krijgen sneller een endoscopie. Een **empirische behandeling** met zuurremmers is effectief bij jonge patiënten met *reflux-like* klachten.
    - Follow-up*: geen gegevens.
    - Opmerking*: In dit rapport komt de faeces antigentest niet ter sprake.

- De ‘**Cervia Working Group**’ uit Italië (2001) is het grotendeels eens met de Europese Guidelines (Maastricht) maar verschilt in opinie wat betreft de ‘test and treat’ aanpak. [R11]
  - *Initiële diagnose*: In Italië is endoscopie een goedkope techniek en bovendien zijn er enkele gebieden met een hoge incidentie van maagkanker, wat de kans op het detecteren van vroege kanker met endoscopie verhoogd. Zij stellen in hun land een ‘**case by case**’ assessment van dyspepsie voor zowel in de 1<sup>e</sup> lijn als bij de specialist. Testen voor *H. pylori* met niet-invasieve technieken bij de diagnostiek gebeurt met de <sup>13</sup>C ureum ademtest of de faeces antigentest .
  - *Follow-up*: Na eradicatietherapie wordt de <sup>13</sup>C ureum ademtest verkozen. De faeces antigentest dient nog verdere geëvalueerd te worden.
- De ‘**National Guideline clearinghouse**’ heeft guidelines opgesteld (2001) op basis van de American Gastroenterological association medical position statement: evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 1998. [R12] Deze laatste groep heeft ondertussen zijn guidelines geüpdate (cfr. hoger). [R5]

## 2) Prevalence of *H. Pylori*/heartburn in Belgium?

- R. Harvey et al. deed een studie bij een heterogene groep van patiënten (20-59j) uit 7 huisartspraktijken in Engeland. Van de 10 537 deelnemers, bleken 15,5% positief te zijn voor *Helicobacter pylori* na het uitvoeren van een <sup>13</sup>C ureum ademtest. *Hp* was geassocieerd met een verhoogde prevalentie van pyrosis maar niet met reflux. [2004, R13]
- De studie van Blecker et al. geeft de prevalentie weer van een grote groep asymptomatische patiënten (n=1180, range 1j-40j) uit de Brusselse regio. Serumstalen werden getest met de Malakit<sup>TM</sup> *Helicobacter pylori*, een commercieel beschikbare ELISA test. De globale prevalentie van *Helicobacter pylori* was 18%. Er was een stijgende trend met de leeftijd, van 6.4% in de jongste groep (1j-5j) tot 36.4% in de groep van 36j-40j. (Zie figuur 2 in bijlage.) [1995, R14]
- In België zijn geen recente cijfers beschikbaar, maar het is bekend dat bij volwassenen de prevalentie van *Hp* gemiddeld 28% bedraagt, dat deze stijgt met de leeftijd en in sommige bevolkingsgroepen (Noord-Afrikanen) zelfs kan stijgen tot meer dan 50%. [R15]
- E. Louis et al. interviewde willekeurig 2000 Belgen en 28% rapporteerde reflux. Dit cijfer is gelijklopend met andere landen zoals Finland (30%), Frankrijk (27,1%), UK (15%) en Zweden (25%). [2002, R16]

3) Analytical performance characteristics (analytical validation report)3.1. Preanalytical considerations (patient variables, sample stability)

Staaltype: stoelgang

Patient variables

LITERATUUR:

1. *Gastro-intestinale bloeding*

Referentie: J. Gisbert and J. M. Pajares ‘Stool Antigen Test for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection: a Systematic Review’ (2004) [R32]

In tegenstelling tot biopsie-gebaseerde diagnostische methoden, is er voor de faeces antigentest geen endoscopie nodig. Dit is van belang bij een GI bloeding.

Volgens Gisbert et al. [2003, R19] and Vaira et al. [1997, R18] is de accuraatheid van de snelle urease test lager indien er een maagbloeding aanwezig is.

	Populatie	Gouden standaard	Sens.	Spec.	PPW	NPW
Peitz et al. 2003, Premium Platinum HpSA stool test	114 pt GI bl+ulcus	3 biopsie gebaseerde methoden: C, RUT, H (56 Hp+)	84% (72%-92%)	90% (79%-96%)	89% (77%-96%)	85,2% (74%-93%)
Lopez-Penas et al. 2001, HpSAT	32 pt met GI bloeding	Biopsie stalen: RUT, H, S, UBT (23 Hp+)	96% (22/23)	33% (3/9)	78,5% (22/28)	75% (3/4)
Grino et al. 2003, HpSA	68 pt met GI bl	H, S, RUT en UBT (59 Hp+)	97% (87,3%-99,4%)	33% (9%-69,1%)	90,4% (79,8%-96,1%)	60% (17%-92,7%)
Van Leerdam et al. 2003, Premier Platinum HpSA	36 pt met GI bl + ulcus	RUT, H en C (15 Hp+)	100% (15/15)	52% (11/21)	60% (15/25)	100% (11/11)

De verschillende studies tonen opvallende discrepanties. Mogelijks zijn deze deels te wijten aan methodologische aspecten, zoals verschillende gouden standaarden, de dosis en de duur van de therapie met proton pomp inhibitoren of antibiotica, het uitzicht van de faeces (melena of normaal). Het bloed in faeces kan mogelijks de lage sensitiviteit van bepaalde studies verklaren.

Volgens Leerdam et al. zou het groot aantal vals positieve resultaten te wijten kunnen zijn aan kuisreagerende antigenen in het bloed.

De lage specificiteit bij Lopez en Grino zou kunnen verklaard worden door de hoge prevalentie van *H. pylori* infectie. Slechts een klein aantal vals positieven geven een lage specificiteit.

**Besluit:** Hoewel de faeces antigentest technisch uitvoerbaar is bij pt met GI bloeding, tonen sommige studies toch geen bevredigende resultaten bij deze patiëntengroep. Vooral de specificiteit is in deze studies ontoereikend.

## 2. diarree, constipatie

Of de test kan gebruikt worden in specifieke condities zoals ernstige constipatie of diarree moet nog aangetoond worden. Shimizu et al. (n=9, HpSA, gouden standaard: ademtest + histologie + cultuur) keek het effect van stoelgangsdilutie na (1,5,10,50,100 en 500 keer) met zoutoplossing. Diluties van 1 : 10 en minder toonden geen probleem betreffende vals-negatieve resultaten. [2003, R20]

## 3. partiële gastrectomie

Sheu et al. schrijft dat de UBT een gelimiteerde accuraatheid heeft betreffende de detectie van *H. pylori* in pt met partiële gastrectomie (n=86), (dyspepsie klachten zonder gastrectomie=controle groep (n=180), gouden standaard: *Hp* positief indien histologie of cultuur positief). [2000, R21]

Diezelfde auteur evalueerde de faeces antigenetest (Premier Platinum HpSA, Meridian Diagnostic Inc) bij 108 pt die een partiële gastrectomie hadden ondergaan. De mediane leeftijd van deze 108 pt was 55 jaar (range: 35j–75 j). Patiënten die een *Hp* infectie hadden (n=71) m.a.w. positieve histologie of cultuur, kregen triple therapie (amoxi + clarithro + omeprazole). Zes weken na therapie kregen de patiënten opnieuw een endoscopie met cultuur en histologie. Dan werd er ook een stoelgangstaal verzameld voor de antigenetest.

De cut-off waarde diende wel verlaagd te worden om deze gunstige resultaten te verkrijgen, wat vermoedelijk betekent dat de bacteriële load van *Hp* kleiner is bij patiënten met gastrectomie. [2002, R22]

Sensitiviteit voor therapie	Sensitiviteit na therapie	Specificiteit voor therapie	Specificiteit na therapie
93%	100%	100%	88%

**Besluit:** Deze gunstige resultaten dienen nog geconfirmeerd te worden omdat het slechts om een klein aantal patiënten gaat.

## 4. terminaal nierlijden

- Wang et al. onderzocht de invloed van terminaal nierlijden op de faeces antigenetest. [2001, 23]

Gouden standaard: Histologie of cultuur		Sensitiviteit voor therapie	Sensitiviteit na therapie (6-8w)	Specificiteit voor therapie	Specificiteit na therapie (6-8w)
80 pt met terminaal nierfalen	<b>HpSA</b>	<b>97.5%</b>	<b>100%</b>	<b>97.5%</b>	<b>96%</b>
	Serum IgG	87.5%		80%	21.9%
80 pt zonder terminaal nierfalen en dyspepsie	<b>HpSA</b>	<b>97.5%</b>	<b>100%</b>	<b>97.5%</b>	<b>96%</b>
	Serum IgG				24.3%

**Besluit:** De HpSA is een betrouwbare test om te screenen voor *H. pylori* infectie bij pt met terminaal nierfalen.

- Lopez et al. bestudeerde een aantal niet invasieve testen in onbehandelde patiënten (n=86) met dyspepsie klachten en onderliggend chronisch nierfalen. De *Helicobacter* status werd bepaald door de concordantie van de testen. 36 patiënten waren positief en 50 negatief. De prevalentie van infectie was 42%. [2004, R24]

**Table 3** Sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive values of noninvasive tests (with their 95% confidence intervals in parentheses)

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Urea breath test	94% (80–99)	96% (85–99)	94% (80–99)	96% (85–99)
Serology	97% (84–100)	64% (49–77)	66% (52–78)	97% (83–100)
FemtoLab <i>H. pylori</i>	86% (70–95)	100% (91–100)	100% (86–100)	91% (79–97)
Premier Platinum HpSA	58% (41–74)	96% (85–99)	91% (71–99)	76% (64–86)
Simple <i>H. pylori</i>	61% (44–76)	78% (64–88)	74% (60–84)	67% (48–82)

**Besluit:** De UBT is de meest betrouwbare diagnostische methode voor *H. pylori* infectie in patiënten met chronisch nierlijden (n=86). Serologie heeft een lage specificiteit. De resultaten van de faeces antigen testen zijn variabel.

### 5. cirrosis

Calvet et al. evalueerde de faeces antigen test bij patiënten met levercirrosis (n=79, mediaan 62j, range 29j-82j). Inclusiecriteria waren levercirrosis en gastroscopie voor screening of follow-up van oesophagale varices. De patiënt was *Hp* positief bevonden indien de histologie én de UBT positief waren. Indien beide testen negatief dan was de *Hp* status van de patiënt negatief. Bij discordante resultaten tussen histologie en UBT werd de patiënt geëxcludeerd. [2003, R25]

	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)	PPV (%) (95% CI)	NPV (%) (95% CI)
Simple <i>H. pyl</i>	87 (73–95)	62 (42–79)	78 (64–88)	75 (53–90)
FemtoLab <i>H. pylori</i>	78 (63–88)	79 (60–91)	85 (70–94)	70 (51–84)
Premier Platinum HpSA	76 (60–87)	93 (76–99)	94 (80–99)	71 (54–84)

CI, confidence interval; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

**Besluit:** Uit deze studie blijkt dat de accuraatheid van de faeces antigen testen suboptimaal is in pt met cirrosis. Verdere evaluatie van de faeces antigen test in patiënten met levercirrosis is nodig.

### 6. protonpompinhibitoren

- Laine et al. beschreef reeds in 1998 het negatief effect van protonpompinhibitoren op de accuraatheid van de UBT. [1998, R26]
- Manes et al. schrijft dat omeprazole de accuraatheid van de *H. pylori* faeces antigenetest (HpSA) vermindert. [1999, R27]
- Manes et al. [2001, R28]  
140 patiënten met dyspepsie ondergingen (77 ♂, 63 ♀, gemiddelde leeftijd 53j, range 19j-82j) een endoscopie met biopsie voor histologie, snelle urease test en cultuur. Een patiënt werd *Hp* positief bevonden indien histologie en snelle urease test of cultuur alleen positief waren. Stoelgangstalen werden geanalyseerd door een enzyme immunoassay (EIA), Premier Platinum HpSA (Meridian Diagnostics). De test gebruikt polyclonale anti-*Hp* antilichamen geabsorbeerd in microwells.

n=140 patiënten met dyspepsie		Sens	Spec	PVV	NPV	Accuracy	
n = 140, onbehandeld (80/140 positief voor HP)	HpSA	93.8%	90%	92,6%	91,5%	92,1%	
n = 87, onbehandeld (49/87 positief voor HP)	UBT	93.9%	92.1%	93,9%	92,1%	93,1%	
n=75 positief voor UBT en HpSA		Sens. dag 3	Sens. dag 5	Sens. dag 7	Sens. dag 14	Sens. na 7d therapiestop	Sens. na 14d therapiestop
Groep A, n=25, 20 mg omeprazole ged 14d	HpSA	100%	92%	80%	76%	100%	100%
	UBT			84%	72%	86%	100%
Groep B, n=25, 40 mg omeprazole ged 14d	HpSA	100%	84%	72%	64%	78%	100%
	UBT			68%	64%	78%	100%
Groep C, n=25, 40 mg omeprazole ged 7d, amoxi 1g bd, clarithro 500mg bd	HpSA			84%			
	UBT						

**Besluit:** Korte termijntherapie met omeprazole vermindert de accuraatheid van zowel de UBT als de faeces antigenetest. Dit fenomeen is dosis- en tijdsafhankelijk. Twee weken na het stoppen van de omeprazole therapie waren de HpSA en de UBT positief in alle gevallen.

#### BIJSLUITER:

De performantiekarakteristieken van de Premier Platinum HpSA PLUS en ImmunoCardSTAT! werden niet bevestigd voor waterige stoelgangstalen. Antibiotica, PPI's en bismuth preparaten kunnen vals negatieve resultaten geven.

#### Sample stability

- Bijsluiter firma: Premier Platinum HpSA PLUS en ImmunoCardSTAT!: het stoelgangstaal moet vervoerd worden in een goed afgesloten transportcontainer. Het moet zo snel mogelijk getest worden, maar kan wel 72 uren in de koelkast (2-8 graden Celsius) worden bewaard. Indien de test niet binnen 72 uren kan worden uitgevoerd, moeten de monsters worden ingevroren (-20 tot -80 graden Celsius). Monsters mogen 2x worden ingevroren en ontdooid.

### 3.2. Analytical considerations (reproducibility, accuracy, correlation, linearity, reference range)

De Premier Platinum HpSA test (Meridian) is een enzyme immunoassay voor de kwalitatieve detectie van *Hp* in stoelgang. De test gebruikt polyclonale anti-*H. pylori* antilichamen die geadsorbeerd zijn in de microwells. Verdunde stoelgangstalen en peroxidase geconjugeerd polyclonale antilichamen worden toegevoegd aan de wells. Dit wordt dan geïncubeerd op kamertemperatuur voor 1 uur. Er ontstaat een gele kleur indien er aanwezigheid is van gebonden enzyme. Een 'stop oplossing' wordt toegevoegd en de resultaten worden visueel of spectrofotometrisch afgelezen. Deze kit wordt kortelings vervangen door de Premier Platinum HpSA PLUS die gebaseerd is op een monoclonale microtiter EIA. Deze kit bevat 96 testen (8 strips van 12 wells).

Volgens de bijsluiters heeft de test een reproduceerbaarheid van 100% zonder intra-assay en inter-assay variabiliteit voor sterk positieve, zwak positieve en sterk negatieve stalen. Negatieve stalen juist onder de cut-off geven in 50% van de gevallen zwak positieve resultaten. De test kan  $\geq 5,08$  ng *H. pylori* proteïne/ml stoelgang detecteren.

De Immunocard STAT! (Meridian) is een laterale flow immunoassay, gebaseerd op monoclonale antilichamen. Het verdunde stoelgangsstaal wordt aangebracht op de test cassette. Bij een positief staal vormen de *H. pylori* antigenen een complex met de monoclonale *H. pylori* gecoatete partikels. Wanneer dit complex de test zone bereikt, reageert dit met de geïmmobiliseerde anti-*H. pylori* antilichamen waardoor er een rode lijn ontstaat. Deze sneltest gebeurt op kamertemperatuur en dient na 5 minuten afgelezen te worden. De kit bevat 20 individueel verpakte testen.

De Spaanse groep o.l.v. Calvet heeft de reproduceerbaarheid van de Immunocard STAT! HpSA test nagekeken in 63 patiënten met dyspepsia. 46 hiervan waren geïnficeerd met *H. pylori* op basis van de histologie. De faeces antigentest werd tweemaal uitgevoerd. De correlatie coëfficiënt tussen de twee bepalingen was 0.845. [R29]

### 3.3. Analytical range

Het resultaat van de Premier Platinum HpSA plus en de Immunocard STAT! HpSA wordt kwalitatief weergegeven: aan- of afwezigheid van *Helicobacter pylori*.

### 3.4. Turn around time (TAT)

De turn around time van de Premier Platinum HpSA PLUS is 75 minuten.

De turn around time van de Immunocard STAT! HpSA is 5 minuten.

### 3.5. Quality control:

De Premier Platinum HpSA PLUS bevat een positieve en negatieve controle die bij elke batch van testen moet gebruikt worden.

Er is een controle lijntje voorzien op de Immunocard STAT! HpSA. Indien er geen blauwe band verschijnt op de controle lijn dan is de test ongeldig.

4) Diagnostic performance *H. pylori* antigen test

## 4.1 Sensitivity, specificity

Initiële diagnose

- Vakil et al. 'How to test for *Helicobacter pylori* in 2005', [R30] De data werden overgenomen uit Vaira et al. 'Blood, urine, stool, breath, money and *Helicobacter pylori*' Gut 2001 [R48]. Data zijn gewogen gemiddelde waarden uit multiple studies (Serologie: Loy CT et al. A meta-analysis. Am J Gastroenterol 1996;91:1138-44. UBT: 3643 pt uit studies van 1999/2000. Faeces antigen test: 2924 pt uit studies van 1999/2000)

TABLE 1		
Accuracy of noninvasive tests for <i>H pylori</i> infection		
	SENSITIVITY FOR ACTIVE INFECTION	SPECIFICITY FOR ACTIVE INFECTION
Urea breath test	94.7%	95.7%
Stool antigen test	93.1%	92.8%
Serum IgG antibody (serology)	85.0%	79.0%

Data are weighted mean values compiled from multiple published clinical trials as detailed in reference 7.

**Besluit:** De ademtest en de stoelgang antigen test zijn evenwaardig qua performantie.

- Trevisani et al. (2005, Italië) heeft een prospectieve piloot studie uitgevoerd op 105 patiënten die doorgestuurd werden naar hun centrum voor een endoscopie. (23j-87j, mediaan 57.7j). [R31]

	Sens (95% CI)	Spec (95% BI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	(95% CI)
ImmunoCard STAT!	85% (73-93)	93% (81-99)	94 % (85-99)	82 % (69-91)	88.5 % (81-94)
Hp StAR	88% (77-95)	100% (93-100)	100 % (93-100)	86.3% (74-94)	93% (87-97)
Gouden standaard	Indien ten minste twee testen positief (histologie, snelle urease, brush cytologie)				

**Besluit:** ImmunoCard STAT! HpSA blijkt een betrouwbare methode om *Hp* op te sporen in onbehandelde patiënten.

- De review van Gisbert et al. (2004) geeft een overzicht van 98 studies (10858 onbehandelde patiënten), die de *H. pylori* faeces antigen test evalueerden (database tot mei 2003). Het gewogen gemiddelde van de sensitiviteit, de specificiteit, de PPW en de NPW voor de *H. pylori* faeces antigen test waren respectievelijk 91%, 93%, 92% en 87%. [R32]

	Mean sens	Mean spec	PPW	NPW
98 studies (10858 onbehandelde patiënten) Gouden standaard: UBT, C, RUT, H, S, Im of combinaties hiervan.	91% (95% CI, 90%-91%)	93% (95% CI, 93%-94%)	92% (95% CI, 91%-92%)	87% (95% CI, 86%-97%)
78 studies (9306 pt) Gouden standaard: minstens 2 verschillende methoden	91%	94%	92%	86%
8 studies (1399 pt) / <u>monoclonale Ag test op stoelgang voor therapie</u>	96%	97%	96%	97%



**Besluit:** De *H. pylori* antigenetest op stoelgang wordt definitief beschouwd als een excellente methode om *H. pylori* infectie op te sporen op een niet-invasieve manier. Vooral de monoclonale testen geven goede resultaten.

- A. Makristathis et al. (2004) deed een literatuur search naar de sensitiviteit en specificiteit van de ImmunoCard STAT! HpSA. Dit is een faeces antigenetest die gebruik maakt van monoclonale antilichamen. [R33]

ImmunoCard STAT HpSA.	n	No. of <i>Hp</i> +	Gouden standaard	Sensitiviteit	Specificiteit
Li et al. (2004)	53	27	UT, H, C	92.6 %	88.5%
Leodolter et al. (2004)	50	30	UT, H	76 %	98 %
Calvet et al. (2003)	63	43	UT, H	89-91 %	86-93 %
Wu et al. (2003)	253	118	UBT	95.8 %	91.1 %

**Besluit:** De ImmunoCard STAT! HpSA heeft een goede performantie. Eén studie toont slechts een sensitiviteit van 76%. De auteurs wijten dit aan de moeilijke afleesbaarheid van de sneltest door de lage intensiteit van een positief bandje.

- In de studie van Veijola et al. (2005, Finland) werden 1 574 vrijwilligers (mediaan 52j, range 23j-71j) gescreend. *Hp* status was positief indien zowel de <sup>13</sup>C ureum ademtest en serologie positief waren. Dit was het geval voor 185 patiënten en 97 patiënten waren *Hp* negatief. [R34]

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
HpSA	91.9	95.9	97.7	87.7	93.3
HpSTAR	96.2	95.9	97.8	93.0	96.1
ImmunoCard	93.0	88.7	94.0	86.9	91.5

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

**Besluit:** De sensitiviteit van de drie stoelgangtesten is goed. De ImmunoCard STAT! HpSA had de laagste specificiteit en dus een aantal vals positieve resultaten. De auteurs suggereren dat, indien de prevalentie van *Hp* < 30% is, een positief resultaat best geconfirmeerd wordt met een ademtest of serologie (cfr. Kosten-effectiviteitsstudie Vakil et al. 2001, R47)

**Conclusie initiële diagnostiek:** De faeces antigenetest heeft gunstige performantiekarakteristieken. Vooral de monoclonale antigenetesten vertonen veelbelovende resultaten. Op te merken valt dat geen enkele studie de patiënten heeft ingedeeld per leeftijdscategorie. Gezien de prevalentie van *Hp* stijgt met de leeftijd, zou het kunnen dat de test in een bepaalde leeftijdsgroep beter scoort dan in een andere leeftijdsgroep.

**Follow up**

- Veijola et al. (2005, Finland) deed een studie met 82 volwassenen (24j-79j, mediaan 53j) met klachten van dyspepsie die een positieve snelle urease test hadden op biopsie. Endoscopie toonde een duodenaal ulcus in 6 pt, een maagulcus in 4 pt en een litteken van duodenaal uclus in 8 pt. Vier pt hadden oesophagitis, 8 pt hadden erosieve gastritis en 52 overblijvenden hadden geen specifieke endoscopische bevindingen. 4 weken na het beëindigen van de eradicator-therapie, bestaande uit combinatietherapie met clarithromycine, amoxicilline en PPI's voor 1 week, werden drie soorten antigen testen op stoelgang vergeleken. [R35]

	Sensitiviteit pretherapie	Sensitiviteit posttherapie	Specificiteit posttherapie	PPV	NPV
<b>ImmunoCard STAT</b> (monoclonaal)	96.3% (79/82)	87.5% (14/16)	95.5% (63/66)	82.4%	96.9%
<b>HpSA</b> (polyclonaal)	90.2% (74/82)	75% (12/16)	95.5% (63/66)	80%	94%
<b>HpStAR</b> (monoclonaal)	97.6% (80/82)	93.8% (15/16)	98.5% (65/66)	93.8%	98.5%
Gouden standaard / pre-therapie	positieve snelle urease test op biopsie (n=82)				
Gouden standaard / posttherapie	UBT				

**Besluit:** De performantie van de drie testen in de post-therapie setting was lichtjes inferieur aan de ademtest. De testen gebaseerd op monoclonale antilichamen scoorden beter (ImmunoCard STAT! HpSA en HpStAR).

- Veijola et al. (2005, Finland)  
1 574 vrijwilligers (mediaan 52j, range 23-71j) werden gescreend. *Hp* status was positief indien zowel de <sup>13</sup>C ureum ademtest en serologie positief waren. Dit was het geval voor 185 patiënten en 97 patiënten waren *Hp* negatief. Eradicatortherapie bestond uit amoxicilline 1g 2\*/d, clarithromycine 500 mg 2\*/d en lanzoprazole 30mg 2\*/d voor 1 week. Stoelgangstalen werden verzameld 4 weken na het stoppen van de eradicatortherapie. Na eradicator waren er nog 16 patiënten positief, de andere 166 waren negatief. [R34]

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
HpSA	81.3	97.0	76.5	98.2	95.6
HpStAR	100	97.6	80.0	100	97.8
ImmunoCard	93.8	97.0	75.0	99.4	96.7

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

**Besluit:** Na de eradicatortherapie zijn de NPV zeer accuraat voor de drie testen.

- In de systematic review van Gisbert et al. krijgen we een overzicht van 39 studies die evalueren of de stoelgangtest gebruikt kan worden in de posttherapie setting. [R32]

	Mean sens	Mean spec	PPW	NPW
39 studies (3147 pt) / <u>monoclonale Ag test</u> op stoelgang confirmatie 4-8w na antibioticatherapie	86% (95% CI, 85%-88%)	92% (95% CI, 91%-93%)	76% (95%CI, 74%-77%)	<b>93%</b> (95%CI, 92%-94%)
Studies met Ag test op stoelgang exact 4w na antibioticatherapie	86%	88%	63%	<b>98%</b>

Men bekwam een gewogen gemiddelde van sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 86% en 92%. Deze gunstige resultaten worden echter niet bevestigd door andere studies, eveneens  $\geq 4$  w na therapie. De aanwezigheid van *H. pylori* faeces antigenen in patiënten met geslaagde eradication kan verklaard worden via volgende mechanismen. Vooreerst is het mogelijk dat *H. pylori* antigenen geëlimineerd worden via de faeces, zelfs nog een lange periode na de geslaagde eradication. 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 is dat de eliminatie van de degeneratieproducten van reeds dode bacteriën langer duurt. Een derde mogelijkheid is dat de antigenen die gedetecteerd worden door de HpSA kruisreageren met andere organismen. Naast deze lage specificiteiten, benadrukken we ook nog een lage sensitiviteit in enkele studies in de post-treatment setting. Het zou mogelijk kunnen 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. Bovendien is er bij elke immunologische test een probleem met de extreem hoge genetische variabiliteit van de bacterie wat leidt tot een hoge variabiliteit in antigen epitopen. Geografische variaties suggereren dan ook de noodzaak om immunologische testen zoals het geval is bij serologie en misschien ook de faeces antigenetest, lokaal te valideren.

De resultaten van studies die de faeces antigenetest evalueerden minder dan 4 weken na het stoppen van therapie toonden contradictoire resultaten. PPI's blijken de accuraatheid van de faeces antigenetest te beïnvloeden.

### **Besluit:**

1. Hoewel de meeste studies aantonen dat de test accuraat is om te gebruiken ter confirmatie na 4-8 w eradicationtherapie, wordt dit niet bevestigd in andere studies. Momenteel kan er niet aangeraden worden om de test < 4w uit toe voeren. Opvallend is wel de **goede Negatief Predictieve Waarde**, die duidelijk primeert in de opvolging van eradicationtherapie.
2. De nieuwere monoclonale antigenestest blijken meer accuraat te zijn dan de polyclonale antigenestest zowel in de pre-en posttherapie setting.
3. Proton pomp inhibitoren beïnvloeden de accuraatheid van de faeces antigenetest, dit effect verdwijnt na 1-2 w therapie.

**Conclusie follow-up:** Zoals aanbevolen door het Maastricht 2 Consensus Report is het testen van *Hp* na eradicationtherapie aangewezen bij alle patiënten. De redenen hiervoor zijn o.m. dat eradicationtherapie faalt bij één vierde van de patiënten, antibioticaresistentie stijgt en de patiënten zijn vaak therapieontrouw. De <sup>13</sup>C ureum ademtest en de faeces antigenetest zijn evenwaardige confirmatietesten. PPI's dienen steeds 2 weken gestopt te worden en PPI's in combinatie met antibiotica 4 weken. [R30]

#### 4.2 Likelihood ratio's (op basis van de gegevens van Veijola et al. (2005, Finland) [R34])

##### - ImmunoCard STAT! HpSA:

Voortgaand op de gegevens van Veijola et al., bekomt men een positieve LR van 8,2 (95% CI 4,69-14) en een negatieve LR van 0,08 (95% CI 0,05-0,13) voor therapie.

Stel dat de prevalentie van *Helicobacter pylori* 30% is, dan is de post-test probabilliteit 78% (95% CI 70%-84%) indien de test positief is en 3% (95% CI 2%-7%) indien de test negatief is.

Na eradicatortherapie is de positieve LR 31 (95% CI 13-74) en de negatieve LR is 0,06 (95% CI 0,05-0,13) voor de ImmunoCard STAT! HpSA stoelgangtest. Indien de prevalentie van *Helicobacter pylori* 30% is, dan is de post-test probabilliteit 93% (95% CI 84%-97%) indien de test positief is en 3% (95% CI 1%-0,7%) indien de test negatief is.

##### -Premier Platinum HpSA:

Voor therapie bekomt men een positieve LR van 23 (95% CI 8,62-59) en een negatieve LR van 0,07 (95% CI 0,04-0,13) voor therapie.

Stel dat de prevalentie van *Helicobacter pylori* 30% is, dan is de post-test probabilliteit 91% (95% CI 84%-95%) indien de test positief is en 3% (95% CI 1%-6%) indien de test negatief is.

Na eradicatortherapie is de positieve LR 34 (95% CI 11-104) en de negatieve LR is 0,19 (95% CI 0,11-0,33) voor de ImmunoCard STAT! HpSA stoelgangtest. Indien de prevalentie van *Helicobacter pylori* 30% is, dan is de post-test probabilliteit 94% (95% CI 82%-98%) indien de test positief is en 8% (95% CI 5%-12%) indien de test negatief is.

#### 4.3 NND (number needed to diagnose)

Gebaseerd op de cijfers van Veijola et al. [R34], bedraagt de NND 1,2 voor de HpSA voor en 1,3 na therapie. De NND voor de ImmunoCard STAT! HpSA bedraagt 1,2 voor therapie en 1,1 na therapie.

### 5) Recurrence of *Helicobacter pylori* infectie.

Gisbert et al. deed een search in MEDLINE tot december 2004 over herval van *Helicobacter pylori* infectie. Het aantal patiënten dat recidiveert met *H. pylori* infectie na eradicatortherapie is erg laag, vooral in ontwikkelde landen. Meestal gaat het om een recidief met dezelfde stam (genetisch hetzelfde aangetoond met PCR) i.p.v. een recidief met een nieuwe stam. De meeste hervallen binnen het eerste jaar. Hoe minder effectief de antibioticatherapie, hoe meer kans op recidief. De orale caviteit kan een mogelijke bron zijn van herval na succesvolle eradicatortherapie. Indien peptische ulcera zich opnieuw vertonen of gastric MALT lymfoma na *Hp* eradicatortherapie, dan is er bijna altijd rekolonisatie van de maagmucosa. In geïndustrialiseerde landen is de gemiddelde jaarlijkse kans op recidief na succesvolle eradicatortherapie op 4 wk 4,6% (95% CI 4,2-5%). Indien de eradicatortherapie geconfirmeerd werd op 8 wk was de kans op recidief lager nl. 3,5% (95% CI 2,9-4,2%). De diagnostische methoden die gebruikt werden waren snelle urease test, <sup>13</sup>C ureum ademtest, histologie, cultuur en PCR. [R35]

**Besluit:** de huidige 4 weken regel zal een aantal vals-negatieve resultaten vertonen!  
Het is echter niet nodig om systematisch te screenen op herval aangezien het risico hierop laag is.

## 6) Other tests?

### 6.1 <sup>13</sup>C ureum ademtest

*Hp* opsporen bij volwassenen onder de 45j. die zich presenteren met persisterende dyspepsie in de 1<sup>e</sup> lijn (met uitsluiting van pt met alarmsymptomen) kan gebeuren met de <sup>13</sup>C ureum ademtest of de faeces antigenetest. *Hp* eradication dient geconfirmeerd te worden door de <sup>13</sup>C ureum ademtest, de faeces antigenes kan fungeren als alternatief. (Maastricht2-2000 [R1])

### 6.2 Serologie

#### 1) primaire diagnostiek

- a. De meeste guidelines raden het gebruik van serologie af als methode voor de diagnosestelling van *H. pylori* infectie in de 1<sup>e</sup> lijn aangezien deze techniek inferieur is en bovendien een lokale validatie vereist om de accuraatheid ervan te garanderen. [R4, R21, R11]
- b. In de US hebben kost-effectiviteitsstudies gesuggereerd dat de faeces antigenetest en de <sup>13</sup>C ureum ademtest te prefereren zijn boven de serologische testen. [R4]
- c. De recente guidelines van de Maastricht 3 Conference raden serologie in bepaalde gevallen wel aan (cfr hoger). [R3]
- d. De NICE guidelines stellen dat een *H. pylori* infectie kan gedetecteerd worden door de <sup>13</sup>C ureum ademtest, de faeces antigenetest of op laboratorium gebaseerde serologie die lokaal gevalideerd werd. [R6]
- e. Indien de kost en beschikbaarheid van <sup>13</sup>C ademtest gelijk is aan die van serologie, dan verdient de <sup>13</sup>C ademtest de voorkeur. [ICSI, R8]

#### 2) follow-up

Serologie is niet nuttig voor testing na therapie aangezien de antistoffen lange tijd hoog blijven. [ICSI, R8]. Er kan dus geen onderscheid gemaakt worden tussen een nieuwe of een oude infectie.

##### a. FISH

FISH (Fluorescentie in situ hybridisatie) is een betrouwbare techniek om *H. pylori* op te sporen in maagbiopsies. Deze techniek is sneller en gevoeliger dan cultuur. (urease test: sensitiviteit 73.7%, cultuur: sensitiviteit 82.7%, FISH: sensitiviteit 94.4%, cultuur én FISH: sensitiviteit 100%). Dit is echter een invasieve test omdat er een biopsie vereist is. Met FISH kan ook de clarithromycine gevoeligheid van *Hp* bepaald worden op maagbiopsies. [R36]

## b. PCR

In de routine is PCR niet praktisch voor de diagnose van *H. pylori*. (up-to-date)  
Tot voor kort was het enkel mogelijk om PCR uit te voeren op culturen van maagbiopsies, wat een invasieve ingreep impliceert. Recent probeert men *H. pylori* DNA te detecteren in stoelgang van kinderen voor epidemiologische studies. [37, R38]

## c. Cultuur

Het routinematig testen van antibiotica gevoeligheid wordt niet aanbevolen. In UZLeuven wordt dit enkel uitgevoerd op vraag van de clinici bij therapiefalen. Er wordt dan een E-test van clarithromycine, metronidazole en amoxicilline op Mueller Hinton met 5% paardenbloed in micro-aerofiel milieu uitgevoerd.

Het resistentie-patroon van *Hp* in België werd onderzocht door Y. Glupczynski. Hij stelt dat er resistentie gerapporteerd wordt voor macroliden, fluoroquinolones, rifampicine en tetracyclines. Resistentie aan nitroimidazolen komt het meeste voor in Europa (30-40%) ten opzichte van andere landen (2-10%). Secundaire, verworven resistentie tegen metronidazole en macroliden ontstaat vaak bij therapiefalen. [R39]

Sanford guide to antimicrobial therapy 2005-2006:

Huidig resistentiepatroon in België: 15% clarithromycine, 35% metronidazole, <2% doxycycline, <2% amoxicilline, 18% fluoroquinolones.

## d. Urine en speeksel assays

Sommige studies hebben geprobeerd antibodies te detecteren in urine en speeksel als mogelijke niet-invasieve test. Maar de resultaten zijn teleurstellend. [R11, R44]

De detectie van *H. pylori* antibodies in urine en speeksel heeft geen plaats in het beleid van *H. pylori* infecties. [Maastricht-3, R3]

Zowel speeksel als tandplak bevatten *H. pylori*. Huidige studies tonen aan dat IgG assays op speeksel niet zo gevoelig zijn in vergelijking met histologie of serum. (up-to-date)

## 7) Expert opinions

### 7.1 Gastro-enterologen UZ Leuven

- Telefonisch contact met **Prof. Dr. Martijn Hiele**.

Volgens hem is de  $^{13}\text{C}$  ureum ademtest zeer betrouwbaar en duur maar terugbetaald. Bovendien staat Leuven bekend voor zijn  $^{13}\text{C}$  ureum ademtest en zal dus zeker niet afgeschaft worden. Hij had wel vernomen dat de Maastricht Consensus (Italië) voor bepaalde indicaties serologie aanraadt: i.g.v. bloedende ulcera, maagatrofie, Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) en bij gebruik van PPI's of antibiotica. PPI's zijn immers een bron van vals negatieve resultaten voor alle diagnostische tests, behalve voor serologie.

Bovendien zou hij het nuttig vinden dat de cultuur en het antibiogram gemakkelijker aangevraagd kunnen worden en er ook een verslag in het KWS zou komen.

- Telefonisch contact met **Dr. Raf Bisschops**.

”Bij patiënten met dyspepsie klachten wordt er meestal een gastroscopie uitgevoerd. Hierbij worden er 3 biopsies (2 antrale, 1 angulus) van de maag genomen die dan met immunohistochemie getest worden voor *Helicobacter pylori*. Indien de bacterie aanwezig is, wordt er een *Helicobacter pylori* eradicatortherapie opgestart. Het succes van eradicatie met klassieke triple eradicatortherapie (amoxicilline, clarithromycine en omeprazole) is 75 tot 90%, waardoor in de praktijk niet systematisch de eradicatie gecontroleerd wordt na de therapie. De controle van *Hp* eradicatie hangt echter af van de endoscopische bevindingen: indien er bijvoorbeeld bij presentatie een bloedend maagulcus aanwezig was zodat er geen biopsiename gebeurd is tijdens gastroscopie, dan wordt er steeds met een proton pomp inhibitortherapie gestart. PPI therapie maakt het resultaat van *Hp* kleuringen of ademtesten onbetrouwbaar; zodat deze patiënten dan wél opgevolgd worden met een ademtest of biopsiename tijdens een controle gastroscopie. Indien een patiënt refractaire ulcera of een maagulcus vertoont dan wordt er steeds gecontroleerd op *Helicobacter pylori* met biopsies en/of in tweede tijd met een ademtest na het stoppen van proton pomp inhibitoren.

In de initiële diagnostiek wordt er quasi nooit een ademtest uitgevoerd, maar wel een gastroscopie. De gastro-enteroloog wil immers weten wat hij aan het behandelen is. Een uitzondering is bijvoorbeeld een patiënt die reeds elders een gastroscopie kreeg zonder biopsiename.

In theorie en vanuit socio-economisch standpunt is de ‘test and treat approach’ een goede aanpak maar gezien de goede toegankelijkheid van endoscopie in België (snel, weinig risicovol, terugbetaald) en de relatief lage prevalentie van *Hp* infectie in de Belgische populatie in vergelijking met de uitgevoerde studies, weinig in de praktijk van de gastro-enteroloog geïmplementeerd. Of de faeces antigenetest de ademtest zou kunnen vervangen kan Dr. Bisschops niet beantwoorden omdat hij niet vertrouwd is met de faeces antigenetest.”

### 7.2 Huisartsen UZ Leuven

Via mail laat **Dr. Chris Geens** (huisarts-stagecoördinator faculteit geneeskunde en voorzitter alumnivereniging faculteit geneeskunde) weten dat er in de huisartsenpraktijk vaak blind gestart wordt met therapie. Doorverwijzing voor gastroscopie en advies is vaak arts en patiënt gebonden. Vrees voor verblijf in ziekenhuismilieu en invasief onderzoek zijn hierbij zeker bepalende factoren.

Dr. Geens is geïnteresseerd in de test. Volgens hem is de test patiëntvriendelijk, niet invasief, kwaliteitsvol betrouwbaar en betaalbaar voor de patiënt. De test kan onder beheer van de eerste lijn gebeuren. Hij denkt dat zijn patiënten hiervan voorstander zullen zijn en is dat zelf ook. Hij stuurde de mail door naar collega's Prof. Dr. Heyrman, Prof. Dr. Buntinx, Dr. Aertgeerts, Dr. Bartholomeeusen. Van die collega's ontving ik nog geen antwoord.

### 7.3 Universitair ziekenhuis Gent

De faeces antigenetest wordt niet in routine uitgevoerd. Enkele jaren geleden is er een studie opgezet ter vergelijking met de ademtest en serologie door IDEWE. Het labo had hierin slechts een uitvoerende taak. Prof. Dr. Van Rentergem herinnert zich dat de faeces antigenetest een goede performantie had, maar omwille van gebrek aan terugbetaling werd de test nooit ingevoerd.

### 7.4 AZ St.-Dimpna Geel

Het labo heeft de antigenetest op faeces (ImmunoCard STAT! HpSA) in huis, maar die wordt zéér weinig gebruikt. De gastro-enterologen prefereren gastroscopie. Soms wordt de test aangevraagd ter controle na een bloeding.

### 7.5 Klinisch Biologisch Labo Merksem

Telefonisch contact met Dr. Verscheuren Marjan. De faeces antigenetest (ImmunoCard STAT! HpSA) wordt niet veel aangevraagd. Indien er een vraag is dan komt die van een huisarts.

### 7.6 AZ Waasland Sint Niklaas

De test (ImmunoCard STAT! HpSA) is beschikbaar in het labo maar wordt zelden aangevraagd. De kit is meestal net opgebruikt voor de vervaldatum. Er zijn ongeveer 1 tot 2 aanvragen per maand. Deze aanvragen komen van huisartsen en gastro-enterologen. De helft van de aanvragen komen van Dr. Guido Spaenogen, gastro-enteroloog.

Telefonisch contact met **Dr. Luc Spaenogen**. "De faeces antigenetest kan gebruikt worden om een gastroscopie te vermijden bij controle na *Helicobacter pylori* eradicatortherapie bij een maagulcus. Bij een duodenumulcus is een controle gastroscopie niet aanbevolen. Een tweede reden is bijvoorbeeld een jonge patiënt die zich meldt met lichte klachten zonder risicoprofiel voor een carcinoma. Een derde reden is een patiënt die opziet tegen een gastroscopie wat toch een lastig onderzoek is. De faeces antigenetest op stoelgang heeft een goede sensitiviteit en specificiteit, gelijkaardig aan de ademtest. Vroeger werden de ademtesten naar het UZ gestuurd.



Gezien de omslachtigheid van de ademtest en gezien de kost van de ademtest en de faeces antigentest quasi gelijk is voor de patiënt, is hij voorstander van de faeces antigentest op stoelgang.”

### 7.7 Sint Vincentius Ziekenhuis Antwerpen

Het labo voert geen faeces antigentesten uit. De gastro-enterologen voeren de ImmunoCard STAT! HpSA sneltest zelf uit.

Telefonisch contact met **Dr. Luc Colemont**. Hij gebruikt de ImmunoCard STAT! HpSA sneltest op faeces in de follow-up van *Hp* eradicietherapie. Hij vindt deze test een goed alternatief voor de ademtest: de sensitiviteit en specificiteit is hetzelfde, de test is gemakkelijk uitvoerbaar en patiëntvriendelijk. De ademtest voert hij nooit uit, hij beschikt niet over de nodige infrastructuur hiervoor (toestel). In Italië is de faeces antigentest zeer goed ingeburgerd. Volgens hem zou de Belgische staat veel besparingen kunnen doen door terugbetaling te voorzien voor de faeces antigentest. Serologie vraagt hij nooit aan, dit is enkel nuttig voor screening om de prevalentie van *Hp* te kennen.

### 7.8 Huisarts Nederland

Via e-mail ontving ik volgend bericht van **Dr. Niek de Wit**, huisarts, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde – UMC Utrecht [R9]

“Ik ben het geheel met u eens dat de faeces test een plaats verdient in het diagnostisch arsenaal van de huisarts. In tegenstelling tot gastroscopie brengt de test geen visuele diagnose, maar daar is bij de meeste dyspeptische patiënten ook geen reden toe. Een negatieve *H. pylori* test verkleint de kans op een ulcus aanzienlijk, en is als tevens geen sprake is van NSAID gebruik en de patiënt geen alarmsymptomen heeft een voldoende basis voor een terughoudend beleid zonder endoscopie. Bij een positieve test onder de 45j zou eradicatie volstaan, daarboven is mogelijk endoscopie geïndiceerd. Wij hebben in de CBO richtlijn uitgebreid gediscussieerd over de mogelijkheid en noodzaak tot controle op eradicatiesucces, en vooral op logistieke gronden (geen ademtest, serologie en faeces antigentest minder betrouwbaar) besloten om dat niet te verplichten na elke eradicatie. Mogelijk moeten we dat advies in de toekomst herzien.

De faeces antigentest is gelijkwaardig aan de serologie en de ademtest denk ik, behalve mogelijk bij follow-up testen na eradicatie. In Nederland is de faeces test echter niet zo populair, omdat huisartsen en patiënten niet gecharmeerd zijn van diagnostiek met ontlasting. Ze doen liever een venapunctie of een ademtest.”

Opmerking: serologie en endoscopie zijn terugbetaald in Nederland. De faeces antigentest op de meeste plaatsen tegenwoordig ook en de ademtest alleen in bepaalde regio's.

## 8) Clinical impact

### 8.1 *Diagnostic aspect*

De  $^{13}\text{C}$ -ademtest wordt uitgevoerd in UZLeuven ter evaluatie van eradicatie-therapie voor *H. pylori*. Deze test wordt meegegeven met de patiënt naar huis en de analyse ervan gebeurt op het labo digestie-absorptie in UZLeuven onder leiding van Prof. Dr. K. Verbeke. De medewerking van de patiënt is vereist en de test vergt meer dan een uur tijd. [info Leuven, R44] Niet elk ziekenhuis beschikt over de nodige infrastructuur, namelijk een Isotopen Ratio Massaspectrometer. De faeces antigenetest zou de  $^{13}\text{C}$  ureum ademtest kunnen vervangen in de follow-up. De PREMIER Platinum HpSA PLUS heeft een TAT van 75 minuten en de sneltest (ImmunoCardSTAT! HpSA) heeft een TAT van 5 minuten.

Een Nederlandse groep (Weijnen et al., 2001) heeft een cross sectionele studie (n=565) opgezet waaruit blijkt dat testen voor *H. pylori* in de 1<sup>e</sup> lijn slechts bijkomende waarde biedt in een subgroep van patiënten met een hoog risico voor een peptisch ulcus. De hoog risicopatiënten kunnen met drie anamnestiche vragen onderscheiden worden: roken (OR 2.0, 95% CI 1-4), pijn indien nuchter (OR 2.8, 95% CI 1.4-6) en voorgeschiedenis van peptische ulcera (OR 5.5, 95%CI 2.6-11.8). Enkel in die hoog risico subgroep is het nuttig om de ‘test en treat’ strategie toe te passen. [R49]

### 8.2 *Treatment*

Tabel 1 toont het effect van *Helicobacter pylori* eradicatietherapie voor verschillende ziektes. [R2]

Indien na eradicatietherapie gekozen wordt voor de faeces antigen sneltest (ImmunoCard STAT! HpSA) in plaats van de  $^{13}\text{C}$  ureum ademtest, kan de behandeling sneller gestart worden gezien de TAT van deze test slechts 5 minuten is.

### 8.3 *Health outcome*

De ‘test and treat’ approach zal resulteren in minder endoscopies, voornamelijk bij jonge patiënten (<55j). Er zal een stijging van het aantal niet-invasieve technieken plaatsvinden, die goedkoper zijn dan de endoscopie. De algemene kost van dyspepsie management zal dalen en meer patiënten met dyspepsie zullen een effectieve therapie krijgen. [R5]

## 9) Organizational impact

In bepaalde gevallen kan de faeces antigentest endoscopie vervangen in de opsporing van *Helicobacter pylori*. Het invoeren van de faeces antigentest ter vervanging van de <sup>13</sup>C ureum ademtest in de follow-up zou een reductie van het aantal ademtesten met zich meebrengen. Momenteel gebeuren er +/- 600 <sup>13</sup>C ureum ademtesten per jaar. [Referentie: Prof. Dr. Apr. K. Verbeke] Deze test valt in de nomenclatuur onder de functionele testen met stabiele isotopen. In 2005 werden er 2522 functionele testen met stabiele isotopen uitgevoerd in UZLeuven. [Referentie: cijfers 2005, Cindy Vandoren, Stafmedewerker Algemene directie UZLeuven] (cfr. Attachment 4)

## 10) Cost impact: in and outside the laboratory

- Uit de meta-analyse van A. C. Ford (2005) blijkt dat endoscopie een zeer klein voordeel oplevert in termen van 'cure van dyspepsie in de 1<sup>e</sup> lijn bij patiënten met dyspepsie zonder alarmsymptomen' maar meer kost t.o.v. de 'test and treat' methode. Deze laatste aanpak verdient dan ook de voorkeur. [R46]
- Ondanks het feit dat serologie goedkoper is dan de faeces antigentest of de <sup>13</sup>C ureum ademtest, krijgen deze laatste twee de voorkeur omdat serologie minder performant is. (NHS R7, N.J. Talley et al. R4]

### 10.1 Actual cost

#### Commerciële vormen van de Faeces Antigentest en kostprijs:

- De ImmunoCard STAT! HpSA (Meridian Diagnostics, Cincinnati, USA, catalogus No. 750720) is een EIA test gebaseerd op monoclonale antilichamen gericht tegen *Hp*; CE approval; 20 testen voor 230 euro (excl. BTW).  
Prijs per test incl. BTW en geschatte hands-on time 8 minuten: 12,59€ + 3,6€ = **16,2€**
- De Premier Platinum HpSA <sup>TM</sup> (Meridian Diagnostics, Cincinnati, USA, catalogus No. 601348) is een enzyme immunoassay, die aan de hand van peroxidase-geconjugeerde, polyclonale antilichamen, *Hp* in de faeces opspoorde. Deze kit zal binnenkort vervangen worden door de nieuwe Premier Platinum HpSA Plus (Meridian Diagnostics); een monoclonaal gebaseerde microtiter EIA voor *Hp* detectie in faeces. CE approval, 96 testen voor 1000 euro (excl. BTW)  
Prijs per test incl. BTW en geschatte hands-on time 25 min: 12,59€ + 11,26€ = **23,85€** De hands-on time is wel voor het totaal aantal testen samen uitgevoerd (max 94).

Deze commerciële vormen worden momenteel nog niet terugbetaald. De firma heeft wel een aanvraag ingediend voor terugbetaling in 2003. (Dr. De Toef, RIZIV)

De kostprijs van een <sup>13</sup>C ureum ademtest wordt geschat op **138€** [Referentie: CAT Lieve Van Hoovels, 2003, R50] De test is beschreven in de nomenclatuur onder de nummers 473255/473266 en het bijhorende honorarium bedraagt

**152,41€** De bijdrage voor de patiënt is **8,88€** [Referentie: cijfers 2006, Cindy Vandoren, Stafmedewerker Algemene directie UZLeuven]

### *10.2 Cost-effectiveness of the antigen stool test and breath test*

Referentie: Vakil et al. 'The Cost-Effectiveness of Diagnostic Testing Strategies for *Helicobacter pylori*' [2000, R47]

Tevens geciteerd door: Vakil et al. [2005, R22], Gatta et al. [2003, R40], Vaira et al. [2001, R30], Talley et al. [2005, R4]

In het artikel van Vakil et al. werden de verschillende diagnostische testen van *Hp* aan een kosten-effectiviteitsstudie onderworpen. De bedoeling was om de kost-effectiviteit van een aantal strategieën te evalueren in patiënten met variërende *Hp* prevalentie. Een beslissingsanalyse werd uitgevoerd door het vergelijken van de kosten per aantal correcte diagnoses bekomen voor verschillende opeenvolgende teststrategieën. De schattingen van de *Hp* prevalentie en de testkarakteristieken werden bekomen aan de hand van een systematische review van de MEDLINE bibliografische database. De kostenschattingen haalde men uit de 2000 Medicare Fee Schedule. 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%) van *Hp* is de meest effectieve teststrategie de faeces antigenetest (50\$), gevolgd door een confirmerende <sup>13</sup>C ureum ademtest (104\$) voor de positieve resultaten, met een effectiviteit van 95%.

### *10.3 Profit elsewhere in the hospital*

Bij jonge patiënten zonder alarmsymptomen kan de faeces antigenetest een gastroscopie vermijden. Door het invoeren van de faeces antigenetest kan het aantal ademtesten in de follow-up van *Hp* infectie eveneens gereduceerd worden.

## 11) Decision making

De faeces antigenetest is een betrouwbare, niet-invasieve en patiëntvriendelijke test. De Premier HpSA kit bevat 96 testen (8 strips van 12 wells) en is geschikt voor labo's die veel aanvragen verwachten. De ImmunoCardSTAT! HpSA bevat apart verpakte testen, die meer geschikt zijn voor labo's met minder aanvragen. De TAT van deze laatste test is slecht 5 minuten. Gezien er vaak een endoscopie gebeurt door de gastro-enterologen in de primaire diagnostiek heeft de faeces antigenetest een beperkte plaats in ons ziekenhuis. Voor de follow-up van *Helicobacter pylori* eradicatietherapie is de <sup>13</sup>C ureum ademtest gemakkelijk beschikbaar in het UZ. Bovendien zijn niet alle studies overtuigd van de goede performantie van de faeces antigenetest na eradicatietherapie. In bepaalde omstandigheden zoals gastro-intestinale bloeding, diarree, nierfalen en levercirrose is de faeces antigenetest nog onvoldoende gevalideerd. Terugbetaling voor de faeces antigenetest is aangevraagd in 2003 maar tot op heden zonder resultaat. De <sup>13</sup>C ureum ademtest en gastroscopie zijn terugbetaald.

**COMMENTS**

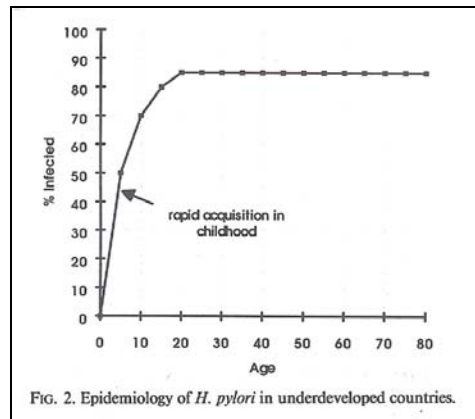
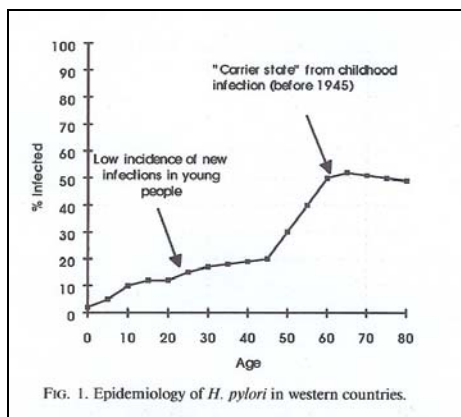
Attachment 2 geeft de huidige Gebruikers van de ImmunoCard STAT! HpSA en van de Premier HpSA in de BeNeLux weer. Opvallend is het grote aandeel van Nederland en Luxemburg. De reden hiervoor is vermoedelijk de terugbetaling van de testen in die landen.

**TO DO/ACTIONS**

**ATTACHMENTS**

Attachment 1: Tabellen en Figuren

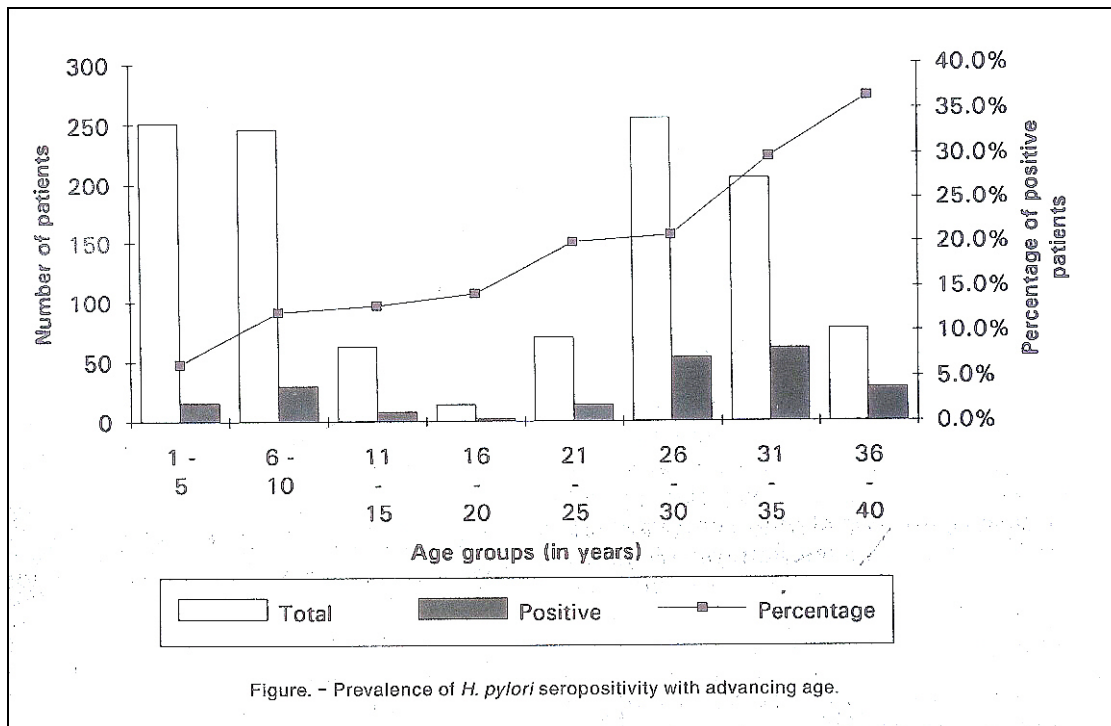
Figuur 1: Prevalentie van *Hp* in westerse landen en in ontwikkelingslanden [bron: Marchall, 1994, R52]



Tabel 1: Prevalentie van *Hp* [bron: Marchall, 1995, R51]

<b>TABLE 1</b>	
<b>Worldwide prevalence of <i>H pylori</i> infection in the mid-1990s*</b>	
United States and Canada	30%–40%
Mexico and Central/South America	70%–90%
Western Europe	30%–50%
Eastern Europe	70%
Africa	70%–90%
Asia	70%–80%
Australia	20%

**Figuur 2:** *Helicobacter pylori* positivity in Belgium. Blecker et al. [R14]



**Tabel 2:** The role of *Helicobacter pylori* in various diseases: What we know today [Fennerty et al. R2]

The role of <i>H pylori</i> in various diseases: What we know today		
	CAUSATIVE/CONTRIBUTORY ROLE FOR <i>H PYLORI</i> ?	EFFECT OF <i>H PYLORI</i> ERADICATION
Peptic ulcer disease	Yes	Reduces ulcer recurrence rate
Gastric adenocarcinoma	Yes	Uncertain
MALT lymphoma	Yes	Partial or complete remission in more than half of patients
Uninvestigated dyspepsia	Yes, in some patients	Symptom improvement in some patients
Iron-deficiency anemia	Likely	May lead to anemia resolution when <i>H pylori</i> is the cause
Idiopathic thrombocytopenic purpura	Yes, in some patients	Platelet counts improve after eradication
Nonulcer dyspepsia	Controversial	Little effect, if any
NSAID-induced ulcer	Controversial; perhaps only in naïve NSAID users	May reduce ulcer incidence in Asian naïve NSAID users
GERD	Unlikely, at least for most patients; <i>H pylori</i> may protect against GERD	Uncertain
Pancreatic cancer	Uncertain	Unknown
Coronary artery disease	Unlikely	Probably none

MALT = mucosa-associated lymphoid tissue; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; GERD = gastroesophageal reflux disease

**Attachment 2: Gebruikers van de ImmunoCard STAT! HpSA en van de Premier HpSA in de BeNeLux.**

Gebruikers van de ImmunoCard STAT! HpSA in de BeNeLux			Premier HpSA customers BeNeLux		
<b>BELGIE</b>			<b>NEDERLAND</b>		
Sint-Vincentius Ziekenhuis	2018	Antwerpen	VU Medisch Centrum	1007 MB	Amsterdam
Imeldaziekenhuis vzw	2820	Bonheiden	Stichting Streeklaboratorium voor	7512 AD	Enschede
CEBIODI asbl - vzw	1000	Brussel	Artsenlaboratorium & Trombosedienst	3009 AR	Rotterdam
UMC St.-Pieter	1000	Brussel	Ruwaard Van Putten Ziekenhuis	3200 GA	Spijkensisse
Nouvelle Clinique de la Basilique	1083	Brussel			
Academisch Ziekenhuis	1090	Brussel			
Emmaüs vzw	2570	Duffel			
Dr. Stoens N.	9890	Gavere			
AZ St.-Dimpna	2440	Geel			
Universitair Ziekenhuis	9000	Gent			
Gamma Medic	5032	Isnes			
Clinique Saint-Joseph CIT	4000	Liège			
Hôpital de la Citadelle	4000	Liège			
Centre Hospitalier de Liège	4000	Liège			
Laboratoire A. Marchand	4020	Liège			
I.F.A.C. Hôpital Ste. Thérèse CIT	6900	Marche-en-Famenne			
Klinisch Biologisch Labo	2170	Merksem			
Hôpital Ambroise Paré	7000	Mons			
Centre Hospitalier Régional	7000	Mons			
Cliniques Universitaires (UCL) de	5530	Mont-Godinne (Yvoir)			
MVL	9041	Oostakker			
AZ Waasland	9100	Sint-Niklaas			
AZ Maria Middelaes	9140	Temse			
Sint-Rembert Ziekenhuis vzw	8820	Torhout			
bvba Klinisch Laboratorium	9250	Waasmunster			
<b>LUXEMBURG</b>					
Laboratoire Ketterhill	4149	Esch-Alzette			
Centre Hospitalier Emile Mayrisch	4005	Esch-Sur-Alzette			
Laboratoire National de Santé	1011	Luxembourg			
Centre Hospitalier de Luxembourg	1210	Luxembourg			
Clinique Sacre-Coeur	1420	Luxembourg			
Laboratoire National de Santé	1911	Luxembourg			
Laboratoire D'Analyses Médicales	2240	Luxembourg			
Hôpital Kirchberg	2540	Luxembourg			
Clinique Sainte-Thérèse	2763	Luxembourg			
<b>NEDERLAND</b>					
Jeroen Bosch Ziekenhuis	5200 ME	's Hertogenbosch			
Medisch Centrum Alkmaar	1815 JH	Alkmaar			
Meander Medisch Centrum	3800 BM	Amersfoort			
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis	1006 AE	Amsterdam			
Slotervaart Ziekenhuis	1006 BK	Amsterdam			
Alysis Zorggroep	6800 TA	Arnhem			
Ziekenhuis Lievensberg	4624 VT	Bergen op Zoom			

Reinier De Graaf Groep	2600 GA	Delft
Medisch Centrum Haaglanden	2501 CK	Den Haag
HagaZiekenhuis	2504 LN	Den Haag
Deventer Ziekenhuis	7400 CG	Deventer
Ziekenhuis Dirksland	3247 BW	Dirksland
Slingeland Ziekenhuis	7000 AD	Doetinchem
Albert Schweitzer ZH	3300 AK	Dordrecht
Diagnostisch Centrum Eindhoven	5611 ME	Eindhoven
Stichting Huisartsen Laboratorium	4870 AE	Etten-Leur
St. Annaziekenhuis	5660 AB	Geldrop
Streeklaboratorium Zeeland	4460 AA	Goes
Academisch Ziekenhuis Groningen	9700 AZ	Groningen
Laboratorium voor Infectieziekten	9700 RM	Groningen
Huisartsenlaboratorium en Trombose-	9713 EC	Groningen
Stichting MLN	9713 EC	Groningen
Streeklaboratorium Haarlem	2035 RC	Haarlem
Stichting G.O.Z.L.	6401 CX	Heerlen
Elkerliek Ziekenhuis	5700 AB	Helmond
Ziekenhuis Hilversum	1201 DA	Hilversum
Westfries Gasthuis	1620 AR	Hoorn
Laboratorium voor Volksgezondheid	8917 EN	Leeuwarden
Alatus	2350 CC	Leiderdorp
VWR International bv	3001 6202	Leuven
Academisch Ziekenhuis	AZ 6500	Maastricht
Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis	GS 6043	Nijmegen
Laurentius Ziekenhuis	CV 3000	Roermond
Erasmus MC	CA 3004	Rotterdam
Sint-Franciscus Ziekenhuis	BA 3078	Rotterdam
Medisch Centrum Rijnmond Zuid	HT 2170	Rotterdam
M&H Company B.V.	AD 3100	Sassenheim
Vlietland Ziekenhuis (SSVZ)	AE 6130	Schiedam
ORBIS Medisch en Zorgconcern	MB 4535	Sittard
St. ZorgSaam Zeeuws-Vlaanderen	PA 3506	Terneuzen
Stichting SALTRO	GH 5900	Utrecht
VieCuri Medisch Centrum	BX 6000	Venlo
Zorgnetwerk De Nieuwenborgh	AA 3440	Weert
Zuwe Hofpoort Ziekenhuis	JD 1500	Woerden
Stichting Ziekenhuis De Heel	EE 1506	Zaandam
Dr. J. Vonk	HP 7200	Zaandam
Gelre Ziekenhuizen (Loc. Spitaal)	GZ	Zutphen



Attachment 3: Voorbeeld van een negatieve <sup>13</sup>C ademtest.

<u>Isotopenademtest voor Helicobacter pylori infectie</u>		<u>Stabiël isotoop C13</u>		
Patiënt	<b>Jeroen VAN MELKEBEEK</b>	Ureum		
Admin.nr.	<b>0</b>	Molaire massa (g)	60	
Lengte (cm)	193	aantal gemerkte C	1	
Gewicht (kg)	65	substraat AP	99	
Datum	5/02/2006	Dosis (mg/kg)	1,15	
Aanvrager	<b>Dr. 0</b>	BSA	1,84	
	0	CO2 prod (mmol/kg u)	8,51	
		0		
	<i>tijd (min)</i>	<i>delta13</i>	<i>% Dosis/u</i>	<i>Cum. % dosis</i>
	0	-25,27	0,00	0,00
	15	-24,85	0,21	0,03
	30	-24,48	0,39	0,10
	45	-24,21	0,53	0,22
	60	-23,97	0,65	0,36

<b>Parameters:</b>		
	<i>normaal</i>	<i>patiënt</i>
cumulatieve excretie na 1 uur (%) :	< 1.3	0,36

<b>Helicobacter pylori infectie van de maag:</b>
<b>negatief</b>

mede namens Prof.Dr.J.Janssens  
Prof.Dr.Apr.K.Verbeke

Attachment 4: Aantal functionele testen zonder isotopen (nomenclatuurnummer 473233/473266)

Aantal functionele testen met stabiele isotopen 2005	
aantal pt die 1 test kregen in 2005	2322
aantal pt die 2 testen kregen in 2005	177
aantal pt die 3 testen kregen in 2005	20
aantal pt die 4 testen kregen in 2005	3
<b>Totaal</b>	<b>2522</b>

\* info Cindy Van doren, Stafmedemerker Algemene directie UZ Leuven

Attachment 5: Stroomdiagram voor het beleid van een patiënt met maagklachten.

Bron: kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) 2004

