

Richtlijn *Helicobacter pylori*-infectie  
bij kinderen van 0-18 jaar

April 2012



Evidence Based RichtlijnOntwikkeling

# INHOUDSOPGAVE (1)

|          |                                                           |           |
|----------|-----------------------------------------------------------|-----------|
|          | <b>Samenvatting</b>                                       | <b>4</b>  |
| <b>1</b> | <b>Algemene inleiding</b>                                 | <b>9</b>  |
| 1.1.     | Samenstelling werkgroep en klankbordgroep                 | 9         |
| 1.2.     | Aanleiding                                                | 9         |
| 1.3.     | Doelstelling                                              | 10        |
| 1.4.     | Doelgroep                                                 | 10        |
| 1.5.     | Definitie                                                 | 10        |
| 1.6.     | Symptomatologie                                           | 10        |
| 1.7.     | Werkwijze van de werkgroep                                | 11        |
| 1.8.     | Uitgangsvragen                                            | 11        |
| 1.9.     | Patiëntenperspectief                                      | 12        |
| 1.10.    | Kostenimplicaties                                         | 12        |
| 1.11.    | Implementatie en indicatorontwikkeling                    | 12        |
| 1.12.    | Juridische betekenis van de richtlijnen                   | 13        |
| 1.13.    | Herziening van de richtlijn                               | 13        |
| 1.14.    | Onafhankelijkheid werkgroepleden                          | 13        |
| <b>2</b> | <b>Resultaten</b>                                         | <b>14</b> |
|          | Uitgangsvraag <sup>13</sup> C-Ureum-ademtest              | 15        |
|          | Uitgangsvraag Feces-antigeen test monoclonaal             | 16        |
|          | Uitgangsvraag Gastroscoopie                               | 18        |
|          | Uitgangsvraag Kweek                                       | 19        |
|          | Uitgangsvraag Histologie                                  | 20        |
|          | Uitgangsvraag PCR                                         | 21        |
|          | Uitgangsvraag Urease-sneltest                             | 22        |
|          | Uitgangsvraag Serologie/urine/speeksel IgG                | 23        |
|          | Uitgangsvraag Screening                                   | 23        |
|          | Uitgangsvraag Therapie                                    | 27        |
|          | Uitgangsvraag Follow-up                                   | 31        |
| <b>3</b> | <b>Specifieke patiëntenpopulaties</b>                     | <b>34</b> |
| 3.1.     | Kinderen met een verstandelijke beperking                 | 34        |
| <b>4</b> | <b>Indicatoren</b>                                        | <b>35</b> |
| <b>5</b> | <b>Voorstellen voor verder wetenschappelijk onderzoek</b> | <b>37</b> |
| <b>6</b> | <b>Patiëntenversie van de richtlijn</b>                   | <b>38</b> |
|          | <b>Referenties</b>                                        | <b>40</b> |

## INHOUDSOPGAVE (2)

### Tabellen

|       |                                                                   |    |
|-------|-------------------------------------------------------------------|----|
| 1a.   | Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht EBRO | 42 |
| 1b.   | Niveau van bewijskracht van de conclusie EBRO                     | 43 |
| 2.    | Gradering evidence volgens Grade                                  | 44 |
| 3a-c. | Tabellen: karakteristieken en resultaten geïnccludeerde studies   | 53 |

### Figuur

|    |                                                                           |    |
|----|---------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. | Stroomdiagram: Kind van 0-18 jaar met klachten <i>H. pylori</i> -infectie | 53 |
|----|---------------------------------------------------------------------------|----|

## **SAMENVATTING**

### **Doelstelling**

Het doel van deze richtlijn is te komen tot een betere herkenning, optimalisering van de diagnostiek en behandeling van kinderen van 0 tot 18 jaar met verdenking op een infectie met *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) op basis van klachten. De richtlijn kan dienen als ondersteuning in het besluitvormingsproces, moet leiden tot een verbetering van de kwaliteit en doelmatigheid van het medisch handelen en moet meer uniformiteit in de praktijkvoering teweegbrengen in zowel de eerste-, tweede-, als derdelijnsgezondheidszorg.

### **Definitie**

*H. pylori* is een Gram-negatieve spiraalvormige bacterie. Kinderen worden in het algemeen op jonge leeftijd geïnfecteerd; de besmetting vindt meestal plaats van mens op mens en binnen het gezin. Ook drinkwater en sommige diersoorten zijn als besmettingsbron beschreven.

### **Symptomatologie**

Er bestaat geen typisch symptomencomplex voor de initiële *H. pylori*-infectie bij kinderen; de besmetting kan geheel asymptomatisch verlopen. Over de symptomatologie bij een eenmaal verworven, chronische infectie bestaat nog steeds onzekerheid. Er is geen bewijs voor een causale relatie tussen *H. pylori*-infectie en chronische buikpijn. Andere symptomen waarvan een relatie met *H. pylori*-infectie wordt verondersteld, zijn bijvoorbeeld anemie, dyspeptische klachten en gastro-oesofageale refluxziekte.

### **Epidemiologie**

Hoewel recente representatieve cijfers ontbreken, lijkt *H. pylori*-infectie een beperkte rol te spelen bij kinderen in Nederland. De meest recente gepubliceerde Nederlandse prevalentie gegevens van jonge kinderen uit de algemene bevolking dateren uit 1998; de prevalentie van *H. pylori*-infectie is 1,2%, met een significant verschil tussen kinderen met twee Nederlandse ouders (0,5%) en kinderen met minimaal één niet-Nederlandse ouder (2,6%):  $p < 0,001$ . Uit meer recent, niet gepubliceerd, Amsterdams onderzoek blijkt dat de prevalentie van *H. pylori*-infectie tussen 25-28% ligt bij allochtone en 5% bij autochtone kinderen. De vraag is of deze geselecteerde populatie representatief is voor heel Nederland.

De WHO heeft een *H. pylori*-infectie omschreven als een klasse-I-carcinogeen. Aanwezigheid van een infectie geeft een zes- tot achtmaal grotere kans op *H. pylori*-gerelateerde maagkanker. Voorts is er een cumulatief risico van circa 10% op het ontwikkelen van een peptisch ulcus later in het leven. Om deze reden wordt een eenmaal gediagnosticeerde *H. pylori*-infectie altijd behandeld en gecontroleerd op eradicatie en bij falen van de eerste lijns therapie nogmaals behandeld met een nieuwe, andere tweede lijns therapie. Na eradicatie daalt de kans op het ontstaan van maagkanker en op het ontwikkelen van een ulcus. Alhoewel *H. pylori*-infectie herkend wordt als carcinogeen is het nut van een screeningsprogramma niet aangetoond.

### **Samenvatting van de vragen en aanbevelingen**

*PICO 1: Wat is, ten opzichte van de anamnese en lichamelijk onderzoek, de aanvullende diagnostische waarde in het stellen van de diagnose H. pylori-infectie bij kinderen van 0 tot 18 jaar van:*

- a. *<sup>13</sup>C-Ureum-ademtest*
- b. *Feces-antigeen test monoclonaal*
- c. *Gastroscopie*
- d. *Kweek*
- e. *Histologie*
- f. *PCR*
- g. *Urease-sneltest*
- h. *Serologie/urine/speeksel IgG?*

#### *Diagnostiek H. pylori-infectie algemeen*

Het primaire doel van het diagnostisch onderzoek van gastro-intestinale symptomen is om de onderliggende oorzaak van de symptomen vast te stellen en niet om een *H. pylori*-infectie te diagnosticeren.

Er is onvoldoende bewijs dat een *H. pylori*-infectie gerelateerd is aan otitis media, bovenste luchtweginfecties, peridontale aandoeningen, voedselallergie, wiegendood, idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) en kleine lengte. Bij deze aandoeningen is diagnostiek naar *H. pylori*-infectie dus niet zinvol.

#### *<sup>13</sup>C-Ureum-ademtest*

De <sup>13</sup>C-Ureum-ademtest is een goede keus voor het stellen van de diagnose *H. pylori*-infectie bij kinderen van 6 jaar of ouder.

#### *Feces-antigeen test monoclonaal*

De feces-antigeen test (monoclonaal) is een betrouwbare test voor het stellen van de diagnose *H. pylori*-infectie en heeft bij kinderen <6 jaar de voorkeur boven de <sup>13</sup>C-Ureum-ademtest.

Het gebruik van sneltesten, ook de monoclonale feces-antigeen sneltesten, wordt afgeraden.

#### *Gastroscopie*

Een gastroscopie wordt alleen aanbevolen als bij een kind op basis van een niet-invasieve test *H. pylori* is vastgesteld **en** de therapie heeft gefaald (zowel de eerste als tweede behandeling) **en/of** er alarmsymptomen zijn die kunnen wijzen op een andere onderliggende aandoening.

Voor een gastroscopie is verwijzing naar een kinderarts MDL nodig.

#### *Kweek, histologie en urease-sneltest*

Als er een indicatie is voor een gastroscopie, dan wordt aanbevolen om minimaal twee van de drie volgende testen uit te voeren om de diagnose *H. pylori* te stellen:

1. histologie
2. urease sneltest
3. kweek.

Indien zowel de eerste als tweede empirische behandeling heeft gefaald, is de werkgroep van mening dat één van de twee testen een kweek moet zijn in verband met het bepalen van de gevoeligheid voor een doelgerichte behandeling.

Bij het uitvoeren van een gastroscopie wordt aanbevolen om maagbipten (antrum en corpus) in te zetten.

#### *PCR*

PCR in feces wordt niet aanbevolen omdat deze test (nog) niet valide genoeg is om *H. pylori*-infectie op te sporen en ook niet beschikbaar is in Nederland.

#### *Serologie/urine/speeksel IgG*

Testen gericht op het opsporen van antilichamen (IgG, IgA) tegen *H. pylori*-infectie in bloed, urine en speeksel zijn niet betrouwbaar en worden daarom afgeraden.

Er dient minimaal 2 weken na het beëindigen van de PPI therapie en 4 weken na het beëindigen van een antibioticumkuur gewacht te worden met het uitvoeren van op biopsie-gebaseerde en niet-invasieve tests voor *H. pylori*-infectie.

*PICO 2: Welke kinderen van 0-18 jaar moeten worden getest worden op H. pylori-infectie (inclusief screening)?*

Als buikpijn niet anders te verklaren is en/of niet functioneel is en/of er sprake is van nachtelijke buikpijn en/of epigastrische pijn, kan overwogen worden om te testen op *H. pylori*-infectie. Allochtone kinderen met deze klachten kunnen laagdrempeliger worden getest.

Kinderen met refractaire ijzergebreksanemie en buikpijnklachten kunnen getest worden op *H. pylori*-infectie als er een gastroscopie wordt gedaan om andere oorzaken uit te sluiten.

Kinderen met een eerstegraads familielid met maagkanker kunnen getest worden op *H. pylori*-infectie, maar er is weinig bewijs dat dit zinvol is.

Kinderen met functionele buikpijn moeten niet getest worden op *H. pylori*-infectie, behalve als er een gastroscopie wordt gedaan om andere aandoeningen, zoals coeliakie, uit te sluiten. Voor een toelichting op het begrip functionele buikpijn zie de publicaties van Hyman et al, 2006 en Rasquin-Weber et al., 1999.

*PICO 3: Wat is de meest effectieve en veilige therapie om kinderen van 0-18 jaar met H. pylori-infectie te behandelen?*

Eerste keus eradicaatie:

PPI + amoxicilline + clarithromycine

Tweede keus eradicaatie:

PPI + amoxicilline + metronidazol

Doseringen volgens [www.kinderformularium.nl](http://www.kinderformularium.nl) (zie daar voor maximale doseringen):

- PPI: omeprazol: 1 mg/kg/dag oraal in 1 dosis
- amoxicilline : oraal bij 1-18 jaar: 50 mg/kg/dag oraal in 2 doses
- clarithromycine: 20-30 mg/kg/dag oraal in 2 doses
- metronidazol: 30 mg/kg/dag oraal in 3 doses

Het wordt aangeraden om triple therapie gedurende 7 dagen te geven.

Als na controle op eradicaatie (zie PICO 4) blijkt dat de behandeling niet effectief is geweest, wordt er een tweede behandeling gegeven met de andere keus eradicaatie therapie voor opnieuw 7 dagen.

In het zeldzame geval dat amoxicilline niet in aanmerking komt vanwege penicilline-overgevoeligheid wordt verwijzing naar een kinderarts MDL aanbevolen.

*PICO 4: Wanneer is welke follow-up noodzakelijk bij kinderen van 0-18 jaar die behandeld worden voor H. pylori-infectie?*

Het wordt aanbevolen om 6-8 weken na de beëindiging van de therapie, een valide niet-invasieve test te gebruiken om eradicaatie te controleren, ook als iemand geen klachten (meer) heeft.

In het geval van een gastroscopisch vastgesteld ulcus bij een *H. pylori*-infectie is het advies om na 6-12 maanden nog een keer te testen op *H. pylori*-infectie.

De <sup>13</sup>C-Ureum-ademtest is de beste gevalideerde test om vast te stellen of *H. pylori* geradiceerd is. Tweede keus is een monoclonale feces-antigeentest. Alleen bij kinderen <6 jaar is een monoclonale feces-antigeentest te prefereren. Een sneltest wordt afgeraden voor de follow-up.

Als een eerste therapie faalt, wordt een tweede therapie gegeven met de andere eerste keus eradicaatie therapie (zie PICO 3). Als deze ook faalt en/of er alarmsymptomen zijn, dan moet verwezen worden naar de kinderarts MDL voor een gastroscopie (zie PICO 1a).

*PICO 5: Door wie wordt de follow-up gedaan bij kinderen van 0-18 jaar die behandeld worden voor een H. pylori-infectie?*

De follow-up wordt door de behandelaar gedaan. In principe kunnen kinderen in eerste- en tweedelijns worden getest en behandeld. Indien de behandeling niet effectief is en/of er alarmsymptomen zijn, moet verwezen worden naar de derdelijn voor een gastroscopie (zie PICO 1a en 4).

Zie ook figuur 1: Stroomdiagram: Kind van 0-18 jaar met klachten *H. pylori*-infectie.



# 1. ALGEMENE INLEIDING

## 1.1. Samenstelling (kern)werkgroep

### *Kernwerkgroep*

Mw. dr. M.M. Tabbers - projectleider

Mw. dr. N. Boluijt – projectbegeleider

Mw. dr. L.M.A.J. Venmans – epidemioloog

### *Werkgroep*

Mw. dr. A. Kindermann - MDL-sectie NVK

Mw. drs. P.E.C. Mourad-Baars - MDL-sectie NVK

Dhr. drs. J. Verhage - SAP-sectie NVK

Dhr. dr. D.K. Bosman - SAP-sectie NVK

Mw. drs. E. van Hoorn - Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland

Dhr. dr. W.A. de Boer - Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

Dhr. dr. L.C. Smeets - Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Dhr. dr. R.M.M. Geijer - Nederlands Huisartsen Genootschap (meelezer)

Mw. drs. M.C. Niezen-de Boer – Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (meelezer)

## 1.2. Aanleiding

Er is in Nederland op dit moment geen landelijke richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van kinderen met *Helicobacter pylori*-infectie (*H. pylori*-infectie). Deze richtlijn zal bijdragen aan een uniform beleid in Nederland voor deze groep kinderen. *H. pylori*-infectie is wereldwijd de meest voorkomende oorzaak van chronische gastritis en peptische ulcera. De infectie wordt vaak op jonge leeftijd, namelijk vóór de leeftijd van 10 jaar, verkregen. Naar schatting is 5-15% van de kinderen in westerse landen onder de 10 jaar geïnfecteerd. Infecties kunnen symptomeloos verlopen maar ook leiden tot buikpijn, braken, opgeblazen gevoel, flatulentie, anorexie, dyspepsie, onaangename smaak en een drukkend gevoel van de maag of ijzergebreksanemie. Complicaties van een chronische infectie met *H. pylori* zijn peptische ulcera waarbij de schattingen naar het vóórkomen van deze peptische ulcera op de kindereleeftijd uiteenlopen van 0,4 tot 12%. Een chronische infectie met *H. pylori* geeft een verhoogd risico op de ontwikkeling van adenocarcinomen en mucosa associated lymphoid tissue en (MALT)-lymfomen van de maag (1). Een eenmaal gediagnosticeerde *H. pylori*-infectie wordt om deze redenen altijd behandeld en gecontroleerd op eradicatie en zonodig alsnog geëradiceerd. Na eradicatie daalt de kans op het ontstaan van maagkanker en op het ontwikkelen van een ulcus. Alhoewel *H. pylori*-infectie herkend wordt als carcinogeen is het nut van een screeningsprogramma niet aangetoond.

Hoewel recente representatieve cijfers ontbreken, lijkt *H. pylori*-infectie een beperkte rol te spelen bij kinderen in Nederland. In 1978 en 1993 werd in twee leeftijdsgroepen (6-8 jaar, n=154 en 12-15 jaar, n= 160) de prevalentie bepaald van *H. pylori*-infectie (2). Dit gebeurde door het aantonen van IgG antilichamen in bloed. Voor de gehele groep werd een significante daling gezien in prevalentie van 21% in 1978 naar 10% in 1993. Als kritische noot dient vermeld te worden dat opsporen van antilichamen (IgG, IgA) tegen *H. pylori*-infectie in bloed nu niet wordt geadviseerd bij kinderen (Zie PICO 1h). Hoe dan ook, de auteurs concludeer-

den dat de prevalentie van *H. pylori*-infectie bij kinderen de komende jaren verder zou dalen tot zeer lage waarden. In de periode 2006-2008 is in Amsterdam onderzoek gedaan naar de prevalentie van *H. pylori*-infectie bij 850, grotendeels asymptomatische, kinderen van 6 maanden tot 18 jaar. Ongeveer 65% van deze kinderen was van allochtone afkomst. Uit deze gegevens blijkt dat de prevalentie van *H. pylori*-infectie tussen 25-28% ligt bij allochtonen en 5% bij autochtone kinderen (persoonlijke communicatie, D.K. Bosman). De meest recente gepubliceerde Nederlandse gegevens van kinderen uit de algemene bevolking dateren uit 1998 (3). Er werd bij 1258 kinderen van 2-4 jaar uit Zuid-Holland een prevalentie gevonden van 1,2%, met een significant verschil tussen kinderen met twee Nederlandse ouders (0,5%) en kinderen met minimaal één niet-Nederlandse ouder (2,6%):  $p < 0,001$ .

### **1.3. Doelstelling**

De richtlijn is geschreven voor alle behandelaren die te maken hebben met deze groep kinderen in zowel de eerste-, tweede-, als derdelijnsgezondheidszorg. Het doel van deze richtlijn is te komen tot een betere herkenning, optimalisering van de diagnostiek en behandeling van kinderen van 0 tot 18 jaar met *H. pylori*-infectie. Om hierover gefundeerde aanbevelingen te kunnen doen, wordt een samenvatting gegeven van de wetenschappelijke stand van zaken en kennis uit de praktijk betreffende *H. pylori*-infectie bij kinderen volgens de methode van evidence-based richtlijnontwikkeling (4). De richtlijn kan dienen als ondersteuning in het besluitvormingsproces, moet leiden tot een verbetering van de kwaliteit en doelmatigheid van het medisch handelen en moet meer uniformiteit in de praktijkvoering teweegbrengen. De aanbevelingen die in de richtlijn staan vermeld, zijn te vertalen naar lokale protocollen die zijn toegespitst op de plaatselijke situatie. De behandelaar heeft de autonomie om, wanneer hij/zij dat nodig acht, beargumenteerd van de geformuleerde richtlijn af te wijken.

### **1.4. Doelgroep**

De doelgroep omvat alle kinderen van 0 tot 18 jaar met verdenking *H. pylori*-infectie.

### **1.5. Definitie**

*H. pylori* is een gram-negatieve spiraalvormige bacterie, ontdekt in 1983 door Marshall en Warren in biopten van maagslijmvlies van volwassenen (5). Enkele jaren later verschenen de eerste publicaties over *H. pylori* bij kinderen. Kinderen worden in het algemeen op jonge leeftijd geïnfecteerd; de besmetting vindt meestal plaats van mens op mens en binnen het gezin. Ook drinkwater en sommige diersoorten zijn als besmettingsbron beschreven (1).

### **1.6. Symptomatologie**

Er bestaat geen typisch symptomencomplex voor de initiële *H. pylori*-infectie bij kinderen; de besmetting kan geheel asymptomatisch verlopen. Soms kan *H. pylori*-infectie een rol spelen bij buikklachten bij kinderen. Maar over de symptomatologie bij een eenmaal verworven, chronische infectie bestaat nog steeds onzekerheid. Met name de causale relatie tussen *H. pylori*-infectie en chronische buikpijn is nog steeds niet bevestigd. Andere symptomen waarvan een relatie met *H. pylori*-infectie wordt verondersteld, zijn anemie, dyspeptische klachten, gastro-oesofageale reflux en wiegendood (1).

### **1.7. Werkwijze van de werkgroep**

De ontwikkeling van de richtlijn *H. pylori*-infectie bij kinderen is gefinancierd door Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Gedurende een jaar (november 2010-december 2011) is aan de ontwikkeling van de richtlijn gewerkt door leden van de werkgroep en de kernwerkgroep. Allereerst werd door de leden van de werkgroep een knelpuntanalyse uitgevoerd om de huidige werkwijze ten aanzien van de diagnostiek en behandeling van kinderen met *H. pylori*-infectie in de eerste-, tweede-, en derdelijnsgezondheidszorg in Nederland in kaart te brengen. Op basis van de resultaten van de knelpuntenanalyse werden met de werkgroep de uitgangsvragen opgesteld. Vervolgens werd samen met de richtlijnontwikkelaar van de NVK volgens de methode van Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) per vraag een uitgebreid literatuuronderzoek verricht. In eerste instantie werd gezocht naar evidence-based richtlijnen. Hierbij werd gebruik gemaakt de volgende databases: SUMSEARCH, Clinical evidence van BMJ, Scottish Intercollegiate Guidelines Network en de TRIP DATABASE. De gevonden richtlijnen werden op kwaliteit beoordeeld door de kernwerkgroepleden met behulp van het AGREE-instrument. Wanneer er een valide richtlijn werd gevonden werd de evidence uit de richtlijn gebruikt om de vragen te beantwoorden. De met AGREE vastgestelde domeinscores werden gebruikt als houvast voor de beoordeling van de richtlijn. Wanneer er geen geschikte richtlijn werd gevonden, werd gezocht naar systematische literatuuroverzichten in Medline en Embase.

Voor *H. pylori*-infectie werden de volgende zoektermen gebruikt: “*Helicobacter pylori* or *Helicobacter infection* or *pylori*”. Verder werd zoveel mogelijk gebruik gemaakt van zoekstrategieën opgesteld door Cochrane (zoals die voor kinderen, systematische reviews en gerandomiseerd onderzoek). Ook de systematische reviews werden op inhoudelijke en methodologische kwaliteit beoordeeld door de kernwerkgroepleden. Vervolgens werd naar aanvullende originele studies gezocht vanaf het moment waar de zoekactie in de review eindigde.

Aan elk geselecteerd artikel werd een mate van bewijskracht toegekend volgens tabel 1a. Er werd een samenvattend oordeel gegeven over de kwaliteit van de beschouwde evidence. Aan elke conclusie werd een niveau van bewijskracht toegekend volgens tabel 1b. Ook werden aanbevelingen geformuleerd. De volledige (evidence-based) uitwerking van de vragen met de daarbij geformuleerde conclusies werd geheel voorbereid door de kernwerkgroepleden. Vervolgens formuleerde de gehele werkgroep de definitieve aanbevelingen. Naast de evidence werden hierbij “overige overwegingen” uit de praktijk, die expliciet genoemd werden, meegenomen.

### **1.8. Uitgangsvragen**

#### **PICO 1**

Wat is, ten opzichte van de anamnese en lichamelijk onderzoek, de aanvullende diagnostische waarde in het stellen van de diagnose *H. pylori*-infectie bij kinderen van 0 tot 18 jaar van:

- a. 13C-Ureum-ademtest
- b. Feces-antigeen test monoclonaal
- c. Gastroscopie
- d. Kweek
- e. Histologie

- f. PCR
- g. Urease-sneltest
- h. Serologie/urine/speeksel IgG?

#### **PICO 2**

Welke kinderen van 0-18 jaar moeten worden getest worden op *H. pylori*-infectie (inclusief screening)?

#### **PICO 3**

Wat is de meest effectieve en veilige therapie om kinderen van 0-18 jaar met *H. pylori*-infectie te behandelen?

#### **PICO 4**

Wanneer is welke follow-up noodzakelijk bij kinderen van 0-18 jaar die behandeld worden voor *H. pylori*-infectie?

#### **PICO 5**

Door wie wordt de follow-up gedaan bij kinderen van 0-18 jaar die behandeld worden voor *H. pylori*-infectie?

### **1.9. Patiëntenperspectief**

Het perspectief van patiënten wat betreft de zorg rondom *H. pylori*-infectie zou een waardevolle aanvulling zijn bij de totstandkoming van deze richtlijn. Er is echter geen patiëntenvereniging specifiek voor kinderen met *H. pylori*-infectie.

### **1.10. Kostenimplicaties**

Door de toenemende aandacht voor de kosten in de gezondheidszorg neemt het belang van richtlijnen die doelmatig handelen bevorderen toe. In deze richtlijn is nog geen analyse gemaakt van de verwachten effecten op de kosten.

### **1.11. Implementatie en indicatorontwikkeling**

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De definitieve richtlijn is onder de verenigingen verspreid en via de website van de NVK ([www.nvk.nl](http://www.nvk.nl)) elektronisch beschikbaar gesteld. Op wetenschappelijke bijeenkomsten van de betrokken wetenschappelijke verenigingen zijn de aanbevelingen van de richtlijn gepresenteerd. Verder zal er patiëntenvoorlichtingsmateriaal worden ontwikkeld ter ondersteuning van de richtlijn.

Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zijn interne indicatoren ontwikkeld aan de hand waarvan de implementatie steekproefsgewijs kan worden gemeten. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren. De interne indicatoren die bij onderhavige richtlijn zijn ontwikkeld worden behandeld in hoofdstuk 4 van deze richtlijn.

### **1.12. Juridische betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

### **1.13. Herziening van richtlijn**

De richtlijn wordt 1x per 3 jaar gereviseerd.

### **1.14. Onafhankelijkheid werkgroepleden**

De werkgroepleden hebben een belangenverklaring ingevuld waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie hebben aangegeven. De verklaringen liggen ter inzage bij de NVK.

## 2. RESULTATEN

In dit hoofdstuk worden per PICO de beschikbare literatuur, conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen besproken. We zijn uitgegaan van de recente internationale richtlijn van Koletzko et al. (6) en hebben alleen artikelen geselecteerd en beschreven die gepubliceerd werden nadat de zoekactie van Koletzko et al. (6) eindigde (van september 2009 tot maart 2011).

De met AGREE vastgestelde domeinscores van de richtlijn van Koletzko et al. (6) waren: onderwerp en doel: 50%, betrokkenheid van belanghebbenden: 33%, methodologie: 69%, helderheid en presentatie: 71%, toepassing: 0%, onafhankelijkheid van de opstellers: 42%. De richtlijn is ontwikkeld door een internationale werkgroep van grotendeels kinderartsen MDL, maar ook epidemiologen, microbiologen en pathologen waren betrokken. De leden waren van Europese en Noord-Amerikaanse afkomst. Er werd een systematische literatuurschrijving gedaan en de werkgroep kwam bijeen om aanbevelingen te scoren. Artikelen werden geëvalueerd met behulp van GRADE, zie tabel 2. Kanttekening bij het gebruik van deze richtlijn als uitgangspunt is dat deze niet direct op de Nederlandse situatie van toepassing is vanwege een andere prevalentie en afwijkend resistentiepatroon.

**PICO 1:** *Wat is, ten opzichte van de anamnese en lichamelijk onderzoek, de aanvullende diagnostische waarde in het stellen van de diagnose *H. pylori*-infectie bij kinderen van 0 tot 18 jaar van:*

- a. *<sup>13</sup>C-Ureum-ademtest*
- b. *Feces-antigeen test monoclonaal*
- c. *Gastroscopie*
- d. *Kweek*
- e. *Histologie*
- f. *PCR*
- g. *Urease-sneltest*
- h. *Serologie/urine/speeksel IgG*

Koletzko et al. (6) geeft drie conclusies m.b.t. de diagnostiek van *H. pylori*-infectie, die de vraag welke specifieke test moet worden gebruikt, overstijgen.

### Conclusies diagnostiek algemeen, Koletzko et al. (6)

| Niveau* |                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| N.v.t.  | Het primaire doel van het klinische onderzoek van gastro-intestinale symptomen is om de onderliggende oorzaak van de symptomen vast te stellen en niet alleen om <i>H. pylori</i> -infectie te diagnosticeren.                               |
| Laag    | Er is onvoldoende bewijs dat <i>H. pylori</i> -infectie gerelateerd is aan otitis media, bovenste luchtweginfecties, peridontale aandoeningen, voedselallergie, wiegendood, idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) en kleine lengte. |
| Hoog    | De aanbeveling van Koletzko et al. (6) is om minimaal 2 weken na het beëindigen van de PPI therapie en 4 weken na het beëindigen van een anti-                                                                                               |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | bioticumkuur te wachten met het uitvoeren van op biopsie-gebaseerde en niet-invasieve tests voor <i>H. pylori</i> -infectie. De reden hiervoor is dat onderzoek onder volwassenen uitwijst dat het gebruik van antibiotica en PPIs tot fout-negatieve resultaten kan leiden. |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\*Zie bijlage 1

### Overige overwegingen

De werkgroep is akkoord met de conclusies van Koletzko et al. (6).

In de literatuur bij volwassenen, zijn er data over succesvolle behandeling van ITP na *H. pylori*-eradicatie. In de pediatrische literatuur ontbreken deze data.

### Aanbevelingen diagnostiek *H. pylori*-infectie algemeen

Het primaire doel van het klinische onderzoek van gastro-intestinale symptomen is om de onderliggende oorzaak van de symptomen vast te stellen en niet om *H. pylori*-infectie te diagnosticeren.

Er is onvoldoende bewijs dat *H. pylori*-infectie gerelateerd is aan otitis media, bovenste luchtweginfecties, peridontale aandoeningen, voedselallergie, wiegendood, idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) en kleine lengte. Bij deze aandoeningen is diagnostiek naar *H. pylori*-infectie dus niet zinvol.

Er dient minimaal 2 weken na het beëindigen van de PPI therapie en 4 weken na het beëindigen van een antibioticumkuur gewacht te worden met het uitvoeren van op biopsie-gebaseerde en niet-invasieve tests voor *H. pylori*-infectie.

### 1a: <sup>13</sup>C-Ureum-ademtest

Er is veel, kwalitatief goed, onderzoek gedaan naar de ademtest bij kinderen, ook wat betreft de initiële diagnostiek. Het blijkt dat de test een hoge betrouwbaarheid, sensitiviteit en specificiteit heeft. Bij kinderen jonger dan 6 jaar is de specificiteit lager (6). Sinds Koletzko et al. (6) zijn er geen SRs en/of originele artikelen over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria.

### Conclusie

|                |                                                                          |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Niveau*</b> |                                                                          |
| <b>Hoog</b>    | Koletzko et al. (6) beschrijven dat de ademtest een betrouwbare test is. |

\*Zie bijlage 1

### Overige overwegingen

De <sup>13</sup>C-Ureum-ademtest is een goedkope test, maar alleen als deze frequent in een ziekenhuis wordt uitgevoerd. Omdat bij kinderen jonger dan 6 jaar de specificiteit van de <sup>13</sup>C-Ureum-ademtest lager is, is de test niet te prefereren bij deze groep.

NB: In Nederland is ook de <sup>14</sup>C-Ureum-ademtest beschikbaar. Omdat deze radioactief is, heeft deze test niet de voorkeur bij de kinderopopulatie.

## Aanbeveling <sup>13</sup>C-Ureum-ademtest

De <sup>13</sup>C-Ureum-ademtest is een goede keus voor het stellen van de diagnose *H. pylori*-infectie bij kinderen van 6 jaar of ouder. Als deze niet beschikbaar is, is de feces antigeen test een goede tweede keus.

### 1b: feces-antigeen test monoclonaal

Er zijn diverse methoden beschikbaar om bij een infectie met *H. pylori* antigenen op te sporen in feces: de enzyme immunoassay (EIA) gebaseerd op polyclonale en monoclonale antilichamen en immunochromatografische tests, deze worden ook wel sneltests genoemd. Een feces test is bij een kind over het algemeen makkelijker uitvoerbaar dan een ademtest omdat geen actieve medewerking van het kind vereist is (6).

De feces-antigeen test monoclonaal is even betrouwbaar als de ademtest. In vergelijking met de polyclonale test, is bij volwassenen en bij kinderen de sensitiviteit van de monoclonale test hoger, ook bij het stellen van de initiële diagnose. Er is geen verschil in betrouwbaarheid bij volwassenen en kinderen. Bovendien bleek uit de resultaten van studies met kinderen dat de test niet minder goed was bij de jonge kinderen (6,7).

Een systematische review en meta-analyse van Leal (8) (zie PICO 1c) onderzocht de nauwkeurigheid van feces tests voor het diagnosticeren van *H. pylori*-infectie bij kinderen van 0-19 jaar. De aanleiding is dat deze tests met name bij jonge zuigelingen veel voordelen hebben omdat invasief onderzoek niet nodig is, er geen bloed hoeft te worden afgenomen en actieve medewerking van het kind niet nodig is. In totaal werden 39 studies geïnccludeerd. De mediane sample size was 107 kinderen. In 22 artikelen was geen informatie over blinding opgenomen. De sensitiviteit, specificiteit en likelihood ratio werden berekend. De likelihoodratio (LR) is een maat voor de aannemelijkheid van het resultaat van een diagnostische test. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR+ dichter tot oneindig nadert en naarmate de LR- dichter tot 0 nadert. Naast DNA testen (zie 1c) werden testen geïnccludeerd die gericht zijn op het opsporen van antigenen. De enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) monoclonale antilichamen test liet de beste resultaten zien. Deze had een sensitiviteit en specificiteit van 97%, een positieve LR (LR+) van 29,9 en negatieve LR (LR-) van 0,03. De ELISA polyclonale antilichamen test had een sensitiviteit van 92% en een specificiteit van 93% (LR+: 16,2; LR-: 0,09). Een één-staps monoclonale antilichaam test had een sensitiviteit van 88% en een specificiteit van 93% (LR+: 10,6; LR-: 0,11). Vanwege deze lage sensitiviteit kan *H. pylori*-infectie niet uitgesloten worden als de test negatief is. De resultaten moeten echter voorzichtig geïnterpreteerd worden in verband met de sterke heterogeniteit. Verder was het niet mogelijk om onderscheid tussen verschillende leeftijdsgroepen te maken en zijn kenmerken en de symptomatologie van de patiënten uit de geïnccludeerde studies niet beschreven.

Raguza (9) onderzocht een monoclonale feces-antigeen test (Amplified IDEIA Hp StAR, DakoCytomation Ltd, Hamburg, Germany) bij 276 naar de 3<sup>de</sup> lijn verwezen kinderen (gemiddelde leeftijd: 4 jaar, range: van 0,4 tot 7 jaar) in Brazilië. De gouden standaard was een positieve kweek of een positieve histologie en urease-sneltest. De sensitiviteit, specificiteit en



positief en negatief voorspellende waarden van de Hp StAR test waren 100,0%, 76,9%, 49,0% en 100,0%, wanneer de afkappunten van de fabrikant werden gebruikt. Bij het gebruik van eigen afkappunten waren de sensitiviteit, specificiteit en positief en negatieve voorspellende waarden 100,0%, 97,8%, 90,9% en 100,0%. Op basis hiervan werd geconcludeerd dat de Hp StAR test een nauwkeurige test is om *H. pylori*-infectie vast te stellen bij jonge kinderen. Hierbij werd aangegeven dat, voor een andere populatie, de test opnieuw gevalideerd moet worden om de meest geschikte afkappunten te vinden. Later in 2010 is commentaar op dit artikel verschenen waarin wordt aangegeven dat de door Raguza gevonden afkappunten eerst gevalideerd moeten worden in een nieuwe studie, voordat ze kunnen worden toegepast. Verder waren er in deze studie geen uitspraken mogelijk over kinderen jonger dan 1 jaar omdat er geen infecties voorkwamen in deze groep. Deze test wordt gebruikt in Nederland.

In de studie van Prell (10) werd een nieuwe één-staps monoclonale feces-antigeen sneltest (*RAPID Hp StAR*; Oxoid, Ltd., Hampshire, United Kingdom) onderzocht bij 185 Duitse kinderen (gemiddelde leeftijd 10 jaar; range 0,3 – 18,2 jaar). De sensitiviteit en specificiteit van de test werden vergeleken met de monoclonale enzym-immunoassay waarbij dezelfde antigenen worden gebruikt. *H. pylori*-infectie werd vastgesteld als de kweek positief was en ten minste twee andere testen (histologie, urease-sneltest en ademtest) ook positief waren. Er werd onderzoek gedaan vóór en na behandeling. De resultaten na behandeling zijn beschreven bij PICO 4 (follow-up). Vanwege de variatie tussen beoordelaars bij de sneltest, werden de uitslagen door twee beoordelaars afzonderlijk vastgesteld. De sensitiviteit en specificiteit waren 93,5% en 89,4% voor beoordelaar 1 en 90,3% en 91,9% voor beoordelaar 2. De LR+ was 8,8 en LR- was 0,07 voor beoordelaar 1 en respectievelijk 11,1 en 0,11 voor beoordelaar 2. De sensitiviteit, specificiteit en LR+ en LR- van de monoclonale enzym-immunoassay waren 93,5%, 97,6%, 38,9 en 0,07. Geconcludeerd werd dat de nieuwe één-staps monoclonale feces-antigeen test een goed alternatief is om *H. pylori*-infectie vast te stellen bij kinderen als de ademtest of de monoclonale enzym-immunoassay niet aanwezig zijn of niet uitvoerbaar of te duur zijn. De monoclonale enzym-immunoassay is een goed alternatief voor de ademtest. Deze studie werd als twijfelachtig beoordeeld omdat de patiëntengroep niet duidelijk is beschreven. Bovendien is de onderzoekssetting niet vermeld.

Kalach (11) onderzocht de Rapid HpStAR™ (Thermo Fischer Scientific, Oxoid®; Cambridge, UK) bij 108 kinderen die een gastroscopie kregen in de 3<sup>de</sup> lijn. De kinderen waren gemiddeld 7,6 jaar (variërend van 10 maanden tot 18 jaar): 38 patiënten waren jonger dan 5 jaar, waarvan 3 *H. pylori*-infectie hadden, en de overige 70 waren ouder dan 10 jaar. De referentietesten waren een kweek, of histologie in combinatie met een urease-sneltest. Als alle 3 testen negatief waren, was er geen sprake van *H. pylori*-infectie. De sensitiviteit, specificiteit en positief en negatief voorspellende waarden waren 87,5%, 97,8%, 87,5% en 97,8%, respectievelijk. Geconcludeerd werd dat de Rapid HpStAR een betrouwbare test is om *H. pylori*-infectie bij kinderen vast te stellen, maar dat de test gevalideerd moet worden bij kinderen jonger dan 5 jaar inclusief zuigelingen.

## Conclusies

|                |                                                                           |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Niveau*</b> |                                                                           |
| <b>Matig</b>   | Koletzko et al. (6) beschrijven dat een gevalideerde ELISA feces-antigeen |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | test een betrouwbare test is.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 1 | Uit een systematische review van Leal (2011) blijkt dat de enzyme-linked Immuno Sorbent assay (ELISA) monoclonale antilichamen test, een feces test is met een hoge sensitiviteit en specificiteit (97%). Deze test heeft met name bij jonge zuigelingen veel voordelen omdat invasief onderzoek niet nodig is, er geen bloed hoeft te worden afgenomen en actieve medewerking van het kind niet nodig is. |
| 2 | Na Koletzko et al. zijn drie originele artikelen verschenen waarin onderzoek is gedaan naar verschillende monoclonale feces-antigeen testen. De resultaten lijken positief, maar de kwaliteit van deze studies is beperkt. Bovendien moeten de resultaten uit twee studies voor de jongere kinderen eerst gevalideerd worden.                                                                              |
| 2 | De aanvullende diagnostische waarde van sneltesten, ook de monoclonale feces-antigeen sneltesten, is nog niet goed aangetoond.                                                                                                                                                                                                                                                                             |

\*Zie bijlage 1 (Koletzko et al.) en bijlage 2 (andere artikelen)

### Overige overwegingen

Rekening moet worden gehouden met het feit dat in Nederland de prevalentie van *H. pylori*-infectie laag is ten opzichte van andere landen en dat zelfs testen met een hoge sensitiviteit en specificiteit daardoor een beperkte voorspellende waarde hebben. Bij polyclonale feces-antigeentesten zullen de voorspellende waarden nog lager zijn.

De monoclonale feces-antigeentest is in Nederland niet routinematig beschikbaar. Verder worden feces-antigeen sneltesten niet routinematig gebruikt in Nederland, maar zijn deels beschikbaar in onderzoeksverband.

### Aanbevelingen feces-antigeen test monoclonaal

De feces-antigeen test (monoclonaal) is een betrouwbare test voor het stellen van de diagnose *H. pylori*-infectie en heeft bij kinderen <6 jaar de voorkeur boven de <sup>13</sup>C-Ureum-ademtest.

Het gebruik van sneltesten, ook de monoclonale feces-antigeen sneltesten, wordt afgeraden.

### 1c: gastroscopie

Door Koletzko et al. (6) wordt aanbevolen om voor het stellen van de diagnose *H. pylori*-infectie tijdens gastroscopie, maagbiopten (antrum and corpus) voor de histopathologie in te zetten. Verder wordt aanbevolen om de initiële diagnose van *H. pylori*-infectie te baseren op een positieve histopathologie en een positieve urease-sneltest of op een positieve kweek alleen. Sinds Koletzko zijn er geen SRs en/of originele artikelen over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria.

### Conclusie

|         |                                                                             |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Niveau* |                                                                             |
| Matig   | Het wordt aanbevolen om voor het stellen van de diagnose <i>H. pylori</i> - |

|  |                                                                                                     |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | infectie tijdens gastroscopie, maagbipten (antrum and corpus) voor de histopathologie in te zetten. |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

\*Zie bijlage 1

### Overige overwegingen

Mogelijke voordelen van een gastroscopie zijn dat complicaties ten gevolge van *H. pylori*-infectie vastgesteld kunnen worden, zoals een ulcus, zodat de optimale therapie kan worden ingezet. Bij kinderen is het direct inzetten van de juiste therapie van nog groter belang vanwege bijwerkingen van de triple therapie. Daarnaast kan er bij kinderen sprake zijn van verminderde therapietrouw, bijvoorbeeld door aversie tegen de smaak. De werkgroep is van mening dat de voordelen niet opwegen tegen de nadelen van een gastroscopie. Het is een invasieve ingreep en niet kosteneffectief.

Een gastroscopie kan wel overwogen worden als bij een kind op basis van een niet-invasieve test *H. pylori*-infectie is vastgesteld, de therapie heeft gefaald (eerste en tweede behandeling daarvoor niet effectief zijn gebleken) en/of er alarmsymptomen zijn die kunnen wijzen op een andere onderliggende aandoening. Bovendien kan dan mogelijke resistentie worden opgespoord, als een kweek uitgevoerd kan worden. Een gastroscopie dient altijd uitgevoerd te worden door de kinderarts MDL.

### Aanbeveling gastroscopie

Een gastroscopie wordt alleen aanbevolen als bij een kind op basis van een niet-invasieve test *H. pylori*-infectie is vastgesteld **en** de therapie heeft gefaald (zowel de eerste als tweede behandeling) **en/of** er alarmsymptomen zijn die kunnen wijzen op een andere onderliggende aandoening.

Voor een gastroscopie is verwijzing naar een kinderarts MDL nodig.

Bij het uitvoeren van een gastroscopie wordt aanbevolen om maagbipten (antrum en corpus) in te zetten.

### 1d: Kweek

Koletzko et al. (6) geven de aanbeveling om de initiële diagnose *H. pylori*-infectie te baseren op een positieve histologie en/of een positieve urease-sneltest of op een positieve kweek alleen. De sensitiviteit van histologie varieert van 66 – 100%, en van de urease-sneltest van 75–100% bij kinderen. Nadeel is dat de sensitiviteit van de verschillende testen bij jonge kinderen niet goed bekend is, omdat slechts weinig studies kinderen uit de jongere leeftijdscategorieën includeerden (6). In ieder geval verhoogt het uitvoeren van meerdere diagnostische testen en meerdere bipten de sensitiviteit (6).

Om de kosten en de mogelijke bijwerkingen van de therapie te rechtvaardigen, wordt door Koletzko et al. (6) aanbevolen om de diagnose *H. pylori*-infectie te baseren op de resultaten van twee verschillende testen. Eén uitzondering hierop is een positieve kweek, waarbij de specificiteit 100% is en daarom alleen al voldoende is om *H. pylori*-infectie vast te stellen. Een andere uitzondering is de aanwezigheid van peptisch ulcus met bloed (waarbij vals-

negatieve testen vaak voorkomen en dus onderzoek later herhaald dient te worden ), waarbij één positieve op biopsie-gebaseerde test voldoende is (6).

Omdat Koletzko et al. (6) aanbevelen om een maagbiopsie in te zetten voor de histologie (zie PICO 1b), kan ook een maagbiopsie worden afgenomen voor het uitvoeren van een kweek. Sinds Koletzko et al. (6) zijn er geen SRs en/of originele artikelen over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria.

## Conclusie

| Niveau* |                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Matig   | Koletzko et al. (6) geven de de aanbeveling om de initiële diagnose van <i>H. pylori</i> -infectie te baseren op een positieve histopathologie en een positieve urease-sneltest of op een positieve kweek alleen. |

\*Zie bijlage 1

## Overige overwegingen

Een kweek is de enige test die een specificiteit van 100% heeft, maar de sensitiviteit is lager dan die van histologie en de urease sneltest, waardoor minimaal twee testen nodig zijn om de diagnose *H. pylori*-infectie te stellen. Ten opzichte van histologie en de urease sneltest heeft de kweek wel de voorkeur, omdat met behulp van deze test nagegaan kan worden of de patiënt resistent is voor bepaalde antibiotica. Op basis van die informatie kan gekozen worden voor de meest geschikte therapie. Voor Clarithromycine geldt overigens dat resistentie ook op een andere manier kan worden vastgesteld, namelijk middels PCR.

De beschikbaarheid van een infrastructuur op het laboratorium is een voorwaarde voor het uitvoeren van een kweek. Bij weinig bepalingen is dit namelijk niet kosteneffectief. Er zijn weinig centra in Nederland die kweken kunnen uitvoeren.

## Aanbeveling kweek

Als er een indicatie is voor een gastroscopie, dan wordt aanbevolen om minimaal twee van de drie volgende testen uit te voeren om de diagnose *H. pylori*-infectie te stellen:

1. histologie
2. urease sneltest
3. kweek.

Indien zowel de eerste als tweede behandeling heeft gefaald, is de werkgroep van mening dat één van de twee testen een kweek moet zijn in verband met het bepalen van de gevoeligheid voor een doelgerichte behandeling.

## 1e: Histologie

Koletzko et al. (6) geven de aanbeveling om voor het stellen van de diagnose *H. pylori*-infectie tijdens gastroscopie, maagbiopsies (antrum and corpus) voor de histologie in te zetten. Verder wordt de aanbeveling gegeven om de initiële diagnose van *H. pylori*-infectie te baseren op een positieve histologie en een positieve urease-sneltest of op een positieve

kweek alleen. Sinds Koletzko zijn er geen SRs en/of originele artikelen over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria.

## Conclusie

| Niveau*      |                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Matig</b> | Koletzko et al. (6) bevelen aan om voor het stellen van de diagnose <i>H. pylori</i> -infectie tijdens gastroscopie, maagbipten (antrum and corpus) voor de histopathologie in te zetten.                       |
| <b>Matig</b> | Koletzko et al. (6) bevelen daarnaast aan om de initiële diagnose van <i>H. pylori</i> -infectie te baseren op een positieve histopathologie en een positieve urease-sneltest of op een positieve kweek alleen. |

\*Zie bijlage 1

## Overige overwegingen

Zie kweek.

## Aanbeveling histologie

Als een gastroscopie wordt gedaan (zie PICO 1a) zijn minimaal twee van de drie volgende testen nodig om de diagnose *H. pylori*-infectie te stellen:

1. histologie
2. urease sneltest
3. kweek.

Indien zowel de eerste als tweede empirische behandeling heeft gefaald, is de werkgroep van mening dat één van de twee testen een kweek moet zijn in verband met het bepalen van de gevoeligheid voor een doelgerichte behandeling.

Bij het uitvoeren van een histologie wordt aanbevolen om maagbipten (antrum en corpus) in te zetten.

## 1f: PCR

Vécsei (12) onderzocht retrospectieve gegevens van 143 Oostenrijkse kinderen (gemiddelde leeftijd 11 jaar, range: 2,8–17,9 jaar) waarbij in de 3<sup>de</sup> lijn een gastroscopie werd uitgevoerd. De indextest was PCR in feces en de referentietesten waren de urease-sneltest, histologie en kweek. De diagnose *H. pylori*-infectie werd gesteld als zowel de urease-sneltest als de histologie positief waren of als de kweek alleen positief was. De sensitiviteit, specificiteit en positief en negatief voorspellende waarden waren resp. 83,8%, 98,4%, 98,5% en 82,7%. In dit onderzoek is het onduidelijk hoe de patiëntselectie heeft plaatsgevonden. Er wordt namelijk beschreven dat alleen kinderen die eradicatortherapie en vervolgens om klinische redenen een gastroscopie kregen, werden onderzocht.

Een systematische review en meta-analyse van Leal (8) (zie PICO 1f) onderzocht onder andere de aanvullende diagnostische waarde van DNA, op PCR gebaseerde, fecestesten. Deze testen hadden een variabele sensitiviteit (54%–100%) en een hoge specificiteit (93%–

100%). Geconcludeerd werd dat moleculaire tests (nog) niet betrouwbaar genoeg zijn. Na-deel bij deze review is dat kenmerken en symptomatologie van de patiënten uit de geïnc-ludeerde studies niet zijn beschreven.

## Conclusie

| Niveau* |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | Twee studies die na Koletzko et al. (6) zijn verschenen, waaronder één systematische review, zijn geïnc-ludeerd over PCR in feces. De conclusie is dat deze tests (nog) niet betrouwbaar genoeg zijn om <i>H. pylori</i> -infectie op te sporen. |

\*Zie bijlage 2

## Overige overwegingen

Testen gebaseerd op PCR in feces zijn (nog) niet beschikbaar in Nederland.

## Aanbeveling PCR

PCR in feces wordt niet aanbevolen omdat deze test (nog) niet valide genoeg is om *H. pylori*-infectie op te sporen en ook niet beschikbaar is in Nederland.

## 1g: urease-sneltest

Koletzko et al. (6) geven de aanbeveling om de initiële diagnose van *H. pylori*-infectie te ba-seren op een positieve histologie en een positieve urease-sneltest of op een positieve kweek alleen. Omdat Koletzko verder aanbeveelt om een maagbiopt in te zetten voor de histologie (zie PICO 1b), kan ook een maagbiopt worden afgenomen voor het uitvoeren van de urease-sneltest.

Roma-Giannikou (13) onderzocht retrospectief de aanvullende diagnostische waarde van de urease-sneltest bij 530 naar de 3<sup>de</sup> lijn verwezen Griekse kinderen (gemiddelde leeftijd 10 (±3) jaar) waarbij *H. pylori*-infectie met gastroscopie was vastgesteld . Een *H. pylori*- infectie werd gedefinieerd als een positieve kweek of twee andere positieve testen (histologie en urease-sneltest, of een ademtest als één van deze twee testen positief was). De sensitiviteit van de urease-sneltest was 83,4%, van de kweek 84,6% en de sensitiviteit van histologie was 93,2%. De specificiteit was respectievelijk 99%, 100% en 100%. Nadeel van deze studie is dat deze retrospectief is. In de meeste centra is deze test beschikbaar.

## Conclusies

| Niveau* |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Matig   | Koletzko et al. (6) geven de aanbeveling om de initiële diagnose van <i>H. pylori</i> -infectie te baseren op een positieve histopathologie en een positieve urease-sneltest of op een positieve kweek alleen.                                                                                                         |
| 3       | Een retrospectieve studie die is verschenen na Koletzko et al. (6) laat zien dat de urease-sneltest een lagere sensitiviteit en vergelijkbare specificiteit had vergeleken met histologie. Om de diagnose <i>H. pylori</i> -infectie te stellen is het beter om beide testen te gebruiken. Deze conclusie komt overeen |

|  |                                             |
|--|---------------------------------------------|
|  | met de aanbeveling van Koletzko et al. (6). |
|--|---------------------------------------------|

\*Zie bijlage 1 (Koletzko et al.) en bijlage 2 (andere artikelen)

### Overige overwegingen

Geen.

### Aanbeveling urease-sneltest

Als er een indicatie voor een gastroscopie is (zie PICO 1a), dan zijn minimaal twee van de drie volgende testen nodig om de diagnose *H. pylori*-infectie te stellen:

1. histologie
2. urease sneltest
3. kweek.

Indien zowel de eerste als tweede behandeling heeft gefaald, is de werkgroep van mening dat één van de twee testen een kweek moet zijn in verband met het bepalen van de gevoeligheid voor een doelgerichte behandeling.

### 1h. serologie/urine/speeksel IgG

Koletzko et al. (6) geeft de aanbevelingen dat testen die gericht zijn op het opsporen van antilichamen (IgG, IgA) tegen *H. pylori*-infectie in bloed, urine en speeksel niet betrouwbaar zijn voor gebruik in de klinische setting. Dit komt met name door de lage sensitiviteit in de lagere leeftijdscategorieën en de variabiliteit per test. Sinds Koletzko zijn er geen SRs en/of originele artikelen over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria.

### Conclusie

| Niveau* |                                                                                                                                                                                                           |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hoog    | Testen die gericht zijn op het opsporen van antilichamen (IgG, IgA) tegen <i>H. pylori</i> -infectie in bloed, urine en speeksel zijn niet betrouwbaar voor gebruik in de klinische setting bij kinderen. |

\*Zie bijlage 1

### Overige overwegingen

Geen.

### Aanbevelingen serologie/urine/speeksel IgG

Testen gericht op het opsporen van antilichamen (IgG, IgA) tegen *H. pylori*-infectie in bloed, urine en speeksel zijn niet betrouwbaar bij kinderen en worden daarom afgeraden.

**PICO 2:** Welke kinderen van 0-18 jaar moeten worden getest worden op *H. pylori*-infectie? (inclusief screening)

Koletzko et al. (6) geeft aan dat kinderen met functionele buikpijnlachten niet standaard op een infectie met *H. pylori* moeten worden getest, tenzij gastroscopie wordt gedaan voor het uitsluiten van aandoeningen zoals coeliakie. Als de klachten toe te schrijven zijn aan andere aandoeningen, worden deze gemist als de *H. pylori* test positief is en alleen hiervoor behandeling wordt ingezet. Verder wordt het niet duidelijk uit de literatuur of *H. pylori*-infectie abdominale pijn veroorzaakt in afwezigheid van een peptisch ulcus (6). Kinderen met refractaire ijzergebreksanemie kunnen, als andere oorzaken uitgesloten zijn, op *H. pylori*-infectie worden getest alsmede kinderen met een eerstegraads familielid met maagkanker. Koletzko et al. (6) geeft bij deze laatste aanbeveling aan dat er weinig bewijs is dat dit effectief is.

Een systematische review van Spee (14) laat zien dat er geen relatie is tussen recidiverende buikpijn en *H. pylori*-infectie bij kinderen jonger dan 18 jaar. De gepoolde ORs bij 12 case-control studies was 1,21 (95% CI: 0,82–1,78) en bij 7 cross-sectionele studies 1,00 (95% CI: 0,76–1,31). Niet-nader omschreven buikpijn bleek in een ziekenhuissetting (6 studies) wel geassocieerd met *H. pylori*-infectie (OR: 2,87; 95% CI: 1,62–5,09), maar niet in de eerste lijn. Epigastrische pijn was in 2 van de 3 studies ook geassocieerd met *H. pylori*-infectie. Over het geheel genomen was er veel heterogeniteit tussen de studies en de methodologie van lage kwaliteit.

Uit een systematische review van Huang (15), waarin 4 studies alleen op kinderen (leeftijd: 2-18 jaar) waren gericht, blijkt dat *H. pylori* eradicaatie gecombineerd met ijzertoediening effectiever is dan alleen ijzer bij de behandeling van ijzergebreksanemie. Het gewogen gemiddelde verschil van Hemoglobine (Hb) na eradicaatie en ijzertoediening was 11,8 g/l (=7,3 mmol/l) (95% CI: 2,4-21,2 g/l (=1,5-13,2 mmol/l),  $p < 0,00001$ ) voor kinderen, wat lager was dan de gepoolde schattingen voor volwassen individuen (15,1 g/l (=9,4 mmol/l)). Hetzelfde bleek voor serum ferritine (SF). 8 weken ijzertoediening gaf betere resultaten dan 4 weken. Op Bismuth gebaseerde triple therapie leverde hogere Hb en SF concentraties op dan op PPI gebaseerde triple therapie. Alle geïnccludeerde studies kwamen uit Azië.

Een systematische review van Qu (16) onderzocht met behulp van observationele studies ( $n=15$ ) gericht op alle leeftijden de relatie tussen ijzergebreksanemie en *H. pylori*-infectie. De gepoolde OR van kinderen jonger dan 11 jaar was 4,76 (95% CI: 1,73-13,08,  $P = 0,83$ ). Bij adolescenten was de OR 2,85 (95% CI: 1,68-4,31,  $p=0,89$ ). Er lijkt op basis van observationele studies een relatie tussen *H. pylori*-infectie en ijzergebreksanemie, maar in verschillende studies was de relatie zwak. In 3 RCTs werden veranderingen in Hb en SF na eradicaatie bij kinderen van 2-17 jaar nagegaan, ten opzichte van adolescenten en volwassenen (2 RCTs). De veranderingen (berekend als gewogen gemiddelde verschillen) waren bij kinderen jonger dan 11 jaar verschillend ten opzichte van adolescenten en volwassenen (Hb: 0,65 g/l (=0,40 mmol/l), (95% CI: -1,52-2,82 g/l (= -0,94-1,75 mmol/l,  $p=0,39$ )) voor kinderen versus 25,03 g/l (=15,54 mmol/l), 95% CI: 9,69-40,37 g/l (=6,02-25,07 mmol/l),  $p=0,41$ ) voor adolescenten en volwassenen, SF: 0,70  $\mu\text{g/l}$  (95% CI: -1,01-2,41,  $p=0,45$ ) voor kinderen versus 14,79  $\mu\text{g/l}$  (95% CI: 2,53-27,05  $\mu\text{g/l}$ ,  $p=0,0001$ ) voor adolescenten en volwassenen). Uit de RCTs blijkt dat eradicaatie Hb en SF waarden kan verbeteren, maar niet significant. De geïnccludeerde studies waren erg heterogeen ( $p < 0,00001$ ). Dit artikel werd rond dezelfde tijd gepubliceerd als het artikel van Huang, met gedeeltelijk dezelfde auteurs. Het verschil tussen de studie van Huang en Qu is dat er door Qu andere RCTs werden geïnccludeerd, wat door



het gebruik van verschillende kwaliteitscriteria kan komen. De studie van Huang is echter niet helder op dit punt, de methode en conclusie spreken elkaar tegen (voor de inclusie van studies zijn in artikel verschillende afkappunten, "Jadad-scores", vermeld). Verder is er door Qu maar één studie buiten Azië geïncludeerd.

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie van Duque (17) werden 119 schoolkinderen met ijzergebreksanemie (leeftijd: 6 tot 13 jaar) met een lage sociaal-economische status in Mexico City getest op *H. pylori*-infectie. *H. pylori*-infectie werd vastgesteld door een C<sup>13</sup>-ureum-ademtest. Diegenen die geïnfecteerd waren kregen eradicatietherapie en werden gerandomiseerd in een groep die gedurende 3 maanden dagelijks ijzersulfaat en foliumzuur kreeg (n=19) of een placebo (n=19). Vergeleken met niet geïnfecteerde kinderen was de gemiddelde stijging in hemoglobine 0,37 g/dl (=0,23 mmol/dl), bij kinderen waarbij de eradicatietherapie succesvol was. Bij geïnfecteerde kinderen waarbij de eradicatie succesvol was en ijzersupplementen en foliumzuur kregen, steeg de gemiddelde hemoglobine waarde met 0,47 g/dl (=0,29 mmol/dl), vergeleken met niet-geïnfecteerde kinderen die ijzersupplementen en foliumzuur kregen (n=38). De conclusie was dat eradicatietherapie de gemiddelde hemoglobine waarde lijkt te verhogen bij kinderen met anemie en/of ijzerdeficiëntie, maar het verschil is pas statistisch significant als de kinderen ook ijzersupplementen kregen. Bijna twee derde van de kinderen met ijzergebrek of anemie had geen *H. pylori*-infectie, wat erop wijst dat er andere oorzaken zijn voor ijzergebrek in deze populatie.

In een dubbelblinde gerandomiseerde trial van Cardenas (18) werden 110 asymptomatische kinderen (leeftijd 3 tot 10 jaar) met *H. pylori*-infectie geïncludeerd door huisbezoeken. De diagnose werd vastgesteld door een op urine-gebaseerde sneltest (RAPIRUN, Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, Japan) en bevestigd door middel van een C<sup>13</sup>-ureum-adem test. De interventie bestond uit een viervoudige sequentiële therapie waarbij de eerste 5 dagen Lansoprazol en Amoxicilline werd gegeven, gevolgd door Lansoprazol, Clarithromycine en Tinidazol gedurende nog eens 5 dagen. Omdat ijzergebrek behandeld kan worden door alleen ijzersupplementen te geven, werden kinderen ingedeeld in 4 studiearmen: een 10-daagse kuur van sequentiële eradicatietherapie plus 6 weken ijzersupplementen, eradicatietherapie en placebo, ijzersupplementen en placebo en alleen placebo. Ferritine sulfaat supplementen werd gegeven in doses van 3 mg/kg/dag gedurende 6 weken. Bij baseline en na ≥6 maanden werden serum ferritine, transferrine saturatie en hemoglobine bepaald. Er was geen verschil per studiearm in transferrine saturatie en hemoglobine. Wel bleek, ten opzichte van de kinderen waarbij de eradicatietherapie niet effectief was, bij diegenen waarbij eradicatie succesvol was, een drievoudige toename in serum ferritine ten opzichte van baseline.

## Conclusies

| Niveau* |                                                                                                                                                                                                           |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hoog    | Koletzko et al. (6) bevelen aan om kinderen met functionele buikpijn niet te testen op <i>H. pylori</i> -infectie, tenzij gastroscopie wordt gedaan voor het uitsluiten van aandoeningen zoals coeliakie. |
| Laag    | Koletzko et al. (6) geven aan dat kinderen met refractaire ijzergebreksanemie, als andere oorzaken uitgesloten zijn, op <i>H. pylori</i> -infectie                                                        |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | kunnen worden getest                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Laag</b> | Volgens Koletzko et al. (6) zouden kinderen met een eerstegraads familie-lid met maagkanker getest kunnen worden op <i>H. pylori</i> -infectie, maar er is weinig bewijs dat dit effectief is.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>1**</b>  | Uit reviews van Huang en Qu volgt niet duidelijk of eradicatie hemoglobine en serum ferritine concentraties kan verbeteren. Op basis van observatio-nele studies lijkt er wel een relatie tussen <i>H. pylori</i> -infectie en ijzerge-breksanemie, maar het bewijs is niet sterk. Ook omdat vrijwel alle geïnclu-deerde studies uit Azië komen. Het bewijs uit deze studies lijkt onvoldoen-de om de aanbeveling van Koletzko, om kinderen met refractaire ijzerge-breksanemie te testen op <i>H. pylori</i> -infectie, te verwerpen. |
| <b>1</b>    | Uit een SR van Spee blijkt dat kinderen met niet-nader omschreven buik-pijn, die naar het ziekenhuis verwezen zijn, een verhoogd risico hebben op infectie met <i>H. pylori</i> . Hoewel Koletzko de aanbeveling geeft om kinderen met functionele buikpijn niet te testen, kan overwogen worden dit wel te doen in het geval van verwijzing vanuit de eerste lijn.                                                                                                                                                                    |
| <b>1</b>    | De conclusie van een RCT uit 2010 (Duque) is dat eradicatietherapie de gemiddelde hemoglobinewaarde lijkt te verhogen bij kinderen met anemie en/of ijzerdeficiëntie, maar dat het verschil pas statistisch significant is als de kinderen ook ijzersupplementen kregen. Een andere RCT uit dit jaar (Cardenas) wijst uit dat eradicatietherapie niet tot verandering in hemoglo-binewaarde leidt. Dit ondersteunt de aanbeveling van Koletzko et al. om kinderen met ijzerdeficiëntie overwogen te testen niet.                       |

\*Zie bijlage 1 (Koletzko et al.) en bijlage 2 (andere artikelen)

\*\* Maar de vraag is of het kwalitatief goede SRs zijn

### Overige overwegingen

Het is niet wenselijk om kinderen met niet-nader omschreven buikpijn, die vanuit de eerste lijn naar het ziekenhuis verwezen zijn, te testen op *H. pylori*-infectie, vanwege mogelijke toe-valsbevindingen. De werkgroep gaat akkoord met de aanbeveling van Koletzko et al. (6) om kinderen met functionele buikpijn niet te testen op infectie met *H. pylori*, maar dit wel te doen als er een gastroscopie wordt gedaan om andere aandoeningen, zoals coeliakie, uit te slui-ten. Als de buikpijn niet anders verklaarbaar is, niet functioneel is, er sprake is van nachtelij-ke buikpijn en/of epigastrische pijn kan wel op *H. pylori*-infectie worden getest. Vanwege de hogere prevalentie van *H. pylori*-infectie onder allochtone kinderen zou overwogen kunnen worden hen eerder te testen op *H. pylori*-infectie. Allochtone kinderen worden omschreven als kinderen met één of meer ouders, verzorgers en/of huisgenoten van niet-Nederlandse afkomst. Voor de definitie van functionele buikpijn verwijst de werkgroep naar de ROME III criteria (19,20).

Het bewijs voor de aanbeveling van Koletzko et al. (6) om te overwegen kinderen met refrac-taire ijzergebreksanemie te testen is laag en berust op literatuur in ontwikkelingslanden, waar er andere omstandigheden zijn. Systematische reviews na Koletzko laten geen nieuwe ge-gevens zien. Gerandomiseerd onderzoek na Koletzko ondersteunt de aanbeveling echter niet. Als er bij deze kinderen toch een gastroscopie wordt gedaan om een oorzaak te vinden voor de buikpijnlachten, zou *H. pylori*-infectie kunnen worden meegenomen.

Koletzko et al. (6) geven de aanbeveling om kinderen met een eerstegraads familielid met Hp-gerelateerd maagkanker te testen op *H. pylori*-infectie, maar dit zal weinig voorkomen omdat de ouders van jonge kinderen zelf nog relatief jong zijn en nog geen carcinoom hebben ontwikkeld.

#### **Aanbevelingen testen (incl. screening)**

Als buikpijn niet anders te verklaren is en/of niet functioneel is en/of er sprake is van nachtelijke buikpijn en/of epigastrische pijn, kan overwogen worden om te testen op *H. pylori*-infectie. Allochtone kinderen met deze klachten kunnen laagdrempeliger worden getest.

Kinderen met refractaire ijzergebreksanemie en buikpijnlachten kunnen getest worden op *H. pylori*-infectie als er een gastroscopie wordt gedaan om andere oorzaken uit te sluiten.

Kinderen met een eerstegraads familielid met maagkanker kunnen getest worden op *H. pylori*-infectie, maar er is weinig bewijs dat dit zinvol is.

Kinderen met functionele buikpijn moeten niet getest worden op *H. pylori*-infectie, behalve als er een gastroscopie wordt gedaan om andere aandoeningen, zoals coeliakie, uit te sluiten. Voor een toelichting op het begrip functionele buikpijn zie de publicaties van Hyman et al, 2006 en Rasquin-Weber et al., 1999.

#### **PICO 3: Wat is de meest effectieve en veilige therapie om kinderen van 0-18 jaar met *H. pylori* te behandelen?**

Koletzko et al. (6) beschrijven dat behandeling bestaat uit de gelijktijdige toediening van twee soorten antibiotica, om resistentievorming te voorkomen, en zuurremming, om de pH van de maaginhoud te verhogen (de zogenoemde triple-therapie). Voor dit laatste wordt bij voorkeur een protonpompremmer gebruikt (6). De volgende eerste keus eradicator voorschriften worden gegeven: PPI + amoxicilline + imidazol (bijv. metronidazol, tinidazol) óf PPI + amoxicilline + clarithromycine of bismuth zouten + amoxicillin + imidazol óf sequentiële therapie. Verder wordt aanbevolen om in gebieden/populaties waarin er sprake is van een grote mate van resistentie (>20%) van *H. pylori* stammen bij kinderen, voorafgaand aan de initiële clarithromycine-gebaseerde triple therapie, de gevoeligheid voor clarithromycine na te gaan (6). Koletzko et al. (6) raadt ook aan om triple therapie gedurende 7-14 dagen te geven. Kosten, therapietrouw en bijwerkingen moeten hierbij in overweging worden genomen. De niveaus van bewijs van de aanbevelingen zijn matig door heterogeniteit, maar vooral doordat weinig studies van goede kwaliteit bij kinderen beschikbaar zijn.

In een systematische review en meta-analyse van Gatta (21) werd de effectiviteit van sequentiële therapie (ST) vergeleken met triple therapie (TT), zowel bij volwassenen als kinderen (alle leeftijden). In 3 RCTs werden in totaal 260 kinderen en adolescenten (≤18 jaar) geïncludeerd. De ST bestond uit omeprazol en amoxicilline gedurende de eerste vijf dagen,

gevolgd door omeprazol, clarithromycine en tinidazole gedurende nog eens 5 dagen. De TT bestond bij twee studies uit omeprazol, metronidazol en amoxicilline. Hieruit bleek dat ST gedurende 7 dagen effectiever is dan TT bij de eradicatie van *H. pylori* (RR=2,5 (95% BI: 1,2-5,3)). Bij 14 dagen was dit niet het geval, maar dit kan veroorzaakt zijn door een te kleine sample size. Slechts één trial was van matige/voldoende kwaliteit en er werden bijvoorbeeld geen Noord-Europese studies geïnccludeerd. Twee van de drie kwamen uit Italië en 1 uit Roemenië. Nadeel bij deze studie is dat er per studie alleen een onderscheid is gemaakt tussen 'kinderen' en 'volwassenen', zonder een specifieke leeftijdscategorie te noemen. Verder werd de studie gedeeltelijk gefinancierd vanuit de industrie.

Albrecht (22) voerde een dubbelblinde gerandomiseerde en gecontroleerde trial uit bij Poolse kinderen met een gemiddelde leeftijd van 12 jaar (standaard deviatie: 3,6) een sequentiële behandeling (n=52) (gedurende 5 dagen amoxicilline en omeprazol, gevolgd door clarithromycine, cinidazol en omeprazol gedurende 5 dagen) vergeleken met een standaard triple eradicatietherapie (n=51) gedurende 7 dagen (amoxicilline en clarithromycine plus omeprazol) gevolgd door placebo gedurende 3 dagen. *H. pylori*-infectie werd vastgesteld als ten minste 2 van de 3 volgende testen positief waren: 13C-ureum ademtest, histologie en ureumse-sneltest. Na 6 tot 8 weken werd er met de 13C-ureum adem test een significant verschil in de mate van eradicatie vastgesteld (45/52 of 86,5% versus 35/51 of 68,6%; relatief risico, 1,26; 95% CI, 1,02-1,60). Groepen verschilden niet in één van de secundaire uitkomsten (zoals bijwerkingen, noodzaak tot stoppen therapie en therapietrouw). Geconcludeerd werd dat sequentiële eradicatietherapie in vergelijking met standaard triple therapie een hogere mate van eradicatie werd bereikt, maar dat het verschil maar net significant was.

In een dubbelblinde gerandomiseerde trial van Prieto-Jimenez uit Texas (23) werden 110 asymptomatische kinderen (leeftijd 3 tot 10 jaar) met *H. pylori*-infectie geïnccludeerd door huisbezoeken. De diagnose werd vastgesteld door een op urine-gebaseerde sneltest (RA-PIRUN, Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, Japan) en bevestigd door middel van een C<sup>13</sup>-ureum-adem test. De kinderen werden ingedeeld in 4 studiearmen: een 10-daagse kuur van sequentiële eradicatietherapie en 6 weken ijzersupplementen (n=32), eradicatietherapie en placebo (n=29), ijzersupplementen en placebo (n=23) en alleen placebo (n=26). De eradicatietherapie bestond uit lansoprazole (15 of 20 mg, afhankelijk van het gewicht), amoxicilline (50 mg/kg/dag) gedurende 5 dagen, gevolgd door lansoprazole (15 of 20 mg) en clarithromycine (15 mg/kg/dag) en tinidazol (20 mg/kg/dag) gedurende nog eens 5 dagen. ≥ 45 dagen na behandeling werd de ademtest gebruikt om *H. pylori*-infectie vast te stellen. Intention-to-treat (n=110) en per-protocol (n=90) analyses lieten zien dat bij slechts de helft (respectievelijk 44,3% en 52,9%) van de kinderen die de nieuwe viervoudige sequentiële therapie kregen, *H. pylori* was geëradiceerd, vergeleken met 12,2% en 15,4% in de studiearmen die alleen ijzer of placebo kregen (P<0.001 in beide analyses). De resultaten moeten met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat het asymptomatische kinderen betreft, die wellicht minder gemotiveerd zijn om de vele verschillende soorten medicatie volgens voorschrift in te nemen en therapietrouw adequaat te rapporteren.

## Conclusies

|                |                                                                 |
|----------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Niveau*</b> |                                                                 |
| <b>Matig</b>   | Koletzko et al. (6): eerste keus eradicatie voorschriften zijn: |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | PPI + amoxicilline + imidazol (bijv. metronidazol, tinidazol) of PPI + amoxicilline + clarithromycine of bismuth zouten + amoxicillin + imidazol of sequentiële therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Matig</b> | In gebieden/populaties waarin er sprake is van een grote mate van resistentie (>20%) van <i>H. pylori</i> stammen bij kinderen wordt aanbevolen voorafgaand aan de initiële clarithromycine-gebaseerde triple therapie de gevoeligheid voor clarithromycine na te gaan (Koletzko et al. (6)).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Matig</b> | Het wordt aangeraden om triple therapie gedurende 7-14 dagen te geven. Kosten, therapietrouw en bijwerkingen moeten in overweging worden genomen (Koletzko et al. (6)).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>1</b>     | <p>Uit een systematische review van Gatta et al. (2009) bleek dat sequentiële therapie gedurende 7 dagen effectiever is dan triple therapie bij de eradicatie van <i>H. pylori</i>. Bij 14 dagen was dit niet het geval, maar dit kan veroorzaakt zijn door een te kleine sample size. Slechts één trial was van redelijke kwaliteit en er werden bijvoorbeeld geen Noord-Europese studies geïnccludeerd.</p> <p>In een RCT van Albrecht (2011) werd geconcludeerd dat sequentiële eradicatietherapie in vergelijking met triple therapie een hogere mate van eradicatie werd bereikt, maar dat het verschil niet significant was. In een studie bij asymptomatische kinderen (Prieto-Jimenez, 2011) werd met sequentiële therapie slechts de helft van de kinderen geëradiceerd. Therapietrouw kan tot vertekening van de resultaten hebben geleid.</p> <p>Deze resultaten geven aan dat het gebruik van sequentiële therapie positief kan zijn, maar dat het effect beperkt is. Net zoals beschreven is door Koletzko, zijn er geen resultaten uit Noord-Europese studies beschikbaar.</p> |

\*Zie bijlage 1 (Koletzko et al.) en bijlage 2 (andere artikelen)

### Overige overwegingen

Bij de interpretatie van bovengenoemde resultaten moet rekening worden gehouden met het feit dat resistentie van invloed is op de effectiviteit van de behandeling en gegevens over resistentiepatronen in diverse landen, waaronder Nederland, ontbreken.

Wat betreft de eerste keus eradicatie voorschriften die Koletzko et al. (6) geeft, heeft de werkgroep een aantal opmerkingen:

Bismuth is niet verkrijgbaar in Nederland.

Verder is, in verband met de vieze smaak, therapietrouw een groter probleem bij metronidazol dan bij clarithromycine. Maar metronidazol is weer goedkoper dan clarithromycine. De conclusie is dat het ene medicijn niet goed te prefereren is boven het andere.

Verder is sequentiële therapie niet nodig in Nederland omdat er vooralsnog geen reden is om aan te nemen dat bovenbeschreven twee opties niet voldoende effectief zijn (zie toelichting over resistentie in Nederland hieronder). Bovendien is het nadeel van sequentiële therapie de complexiteit: er is namelijk niet 1 combinatiepil beschikbaar, waardoor de therapietrouw mogelijk laag is.

De mate van resistentie (>20%) die Koletzko et al. (6) noemt in de aanbevelingen, geldt niet voor Nederland. Door de werkgroep werden verschillende artikelen aangedragen. Zo werd er in de periode 1997-2002 in Oost-Nederland onderzoek (24) gedaan naar resistentie bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van >55 jaar in de tweedelijns, waarbij *H. pylori*-infectie door een kweek was vastgesteld. Hieruit bleek dat de resistentie voor metronidazol en clarithromycine respectievelijk 14,4% (162/1125) en 1,0% (11/1123) was. Allochtonen (bijna allemaal Turks) hadden een bij 2 keer zo groot risico om resistent te zijn voor metronidazol (OR: 1,8; 95% BI: 1,1-2,8). Voor clarithromycine kon dit niet worden vastgesteld vanwege de kleine aantallen. Uit ander onderzoek (25) onder 78 Leidse tweedelijns kinderen in de periode 2000-2010 bleek dat de 12% resistent was voor metronidazol en 7% voor clarithromycine. Uit gegevens van 258 Amsterdamse kinderen van 4-18 jaar met *H. pylori*-infectie vastgesteld op basis van zowel kweek als histologie bleek dat de resistentie voor metronidazol veel groter was bij kinderen van Marokaanse (21%) en Surinaamse afkomst (25 %) dan bij Nederlandse (5%) en Turkse (4%) kinderen (26). Clarithromycine resistentie werd alleen bij Nederlandse (16%) kinderen gevonden. Hoewel representatieve gegevens voor Nederland ontbreken, lijkt op basis van deze gegevens het resistentieprobleem, voor zowel clarithromycine als metronidazol, mee te vallen. Wel is bekend dat clarithromycine steeds meer wordt gebruikt bij kinderen met luchtweginfecties. Uit bovenstaande gegevens blijkt het belang om de resistentie te monitoren in Nederland, met name bij allochtone kinderen.

### Aanbevelingen therapie

Eerste keus eradicaatie:

PPI + amoxicilline + clarithromycine

Tweede keus eradicaatie:

PPI + amoxicilline + metronidazol

Doseringen volgens [www.kinderformularium.nl](http://www.kinderformularium.nl) (zie daar voor maximale doseringen):

- PPI: omeprazol: 1 mg/kg/dag oraal in 1 dosis
- amoxicilline : oraal bij 1-18 jaar: 50 mg/kg/dag oraal in 2 doses
- clarithromycine: 15 mg/kg/dag oraal in 2 doses
- metronidazol: 30 mg/kg/dag oraal in 3 doses

Het wordt aangeraden om triple therapie gedurende 7 dagen te geven.

Als na controle op eradicaatie (zie PICO 4) blijkt dat de behandeling niet effectief is geweest, wordt er een tweede behandeling gegeven met de andere keus eradicaatie therapie voor opnieuw 7 dagen.

In het zeldzame geval dat amoxicilline niet in aanmerking komt vanwege penicilline-overgevoeligheid wordt verwijzing naar een kinderarts MDL aanbevolen.

Het is van belang om de resistentie te monitoren in Nederland, met name bij allochtone kinderen.

**PICO 4:** Wanneer is welke follow-up noodzakelijk bij kinderen van 0-18 jaar die behandeld worden voor *H. pylori*?

Het wordt aanbevolen om na 4-8 weken een betrouwbare niet-invasieve eradicationstest te gebruiken. De volgende testen zijn geschikt om te bepalen of *H. pylori* geëradiceerd is (6):

- Gevalideerde ELISA om *H. pylori*-infectie antigeen op te sporen in feces. Bij kinderen is een feces test makkelijker uit te voeren. Alleen de monoclonale enzym immunoassay (EIA) als feces test heeft dezelfde betrouwbaarheid als de ademtest, die tot voor kort als de gouden standaard van de niet-invasieve testen werd beschouwd.
- <sup>13</sup>C-Ureum-ademtest, een betrouwbare niet-invasieve test. Bij kinderen jonger dan 6 jaar is er een lagere specificiteit.

Door Koletzko et al. (6) wordt aanbevolen om minimaal 2 weken na het beëindigen van de PPI therapie en 4 weken na het beëindigen van een antibioticumkuur te wachten met het uitvoeren van op biopsie-gebaseerde en niet-invasieve tests (adem- en fecetest) voor *H. pylori*-infectie. De reden is dat onderzoek onder volwassenen uitwijst dat antibiotica en PPIs tot fout-negatieve resultaten kunnen leiden.

Als de behandeling niet effectief is, geeft Koletzko et al. (6) 3 mogelijkheden:

- a) Gastroscoopie, kweek en testen op gevoeligheid inclusief andere antibiotica als dit nog niet is gebeurd
- b) Fluorescentie in situ hybridisatie (FISH) op eerdere met paraffine doordrenkte biopsieën als er niet eerder getest is op gevoeligheid voor clarithromycine
- c) Verandering van therapie door een antibioticum toe te voegen, andere antibiotica te gebruiken, Bismuth, of veranderingen in dosis en/of duur van de therapie

In de studie van Prell (9), zie PICO 1, werd een nieuwe één-staps monoclonale feces-antigeen sneltest (*RAPID Hp StAR*; Oxoid, Ltd., Hampshire, United Kingdom) onderzocht 6 tot 8 weken na de behandeling bij 58 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 10 jaar (range: 3,8 – 17,7 jaar). De sensitiviteit en specificiteit van de test werden vergeleken met de monoclonale enzym-immunoassay waarbij dezelfde antigenen worden gebruikt. De sensitiviteit, specificiteit en LR+ en LR- van de sneltest waren 85,7%, 97,7%, 37,3 en 0,15 voor beoordelaar 1 en 71,4%, 100%, ∞ (oneindig) en 0,29 voor beoordelaar 2. De sensitiviteit, specificiteit, LR+ en LR- van de monoclonale enzym-immunoassay waren 100,0%, 97,7%, 43,5 en 0. Geconcludeerd werd dat de sneltest een goed alternatief is als de ademtest of de monoclonale enzym-immunoassay niet beschikbaar, uitvoerbaar of betaalbaar is. De monoclonale enzym-immunoassay zou een goed alternatief zijn voor de ademtest om het succes van de behandeling van *H. pylori*-infectie na te gaan, zelfs bij een lage prevalentie. Deze studie kreeg een twijfelachtige beoordeling, zie PICO 1. Deze test wordt in Nederland niet routinematig gebruikt, maar is deels beschikbaar in onderzoeksverband.

## Conclusies

| Niveau* | Conclusie                                                              |
|---------|------------------------------------------------------------------------|
| Laag    | Koletzko et al. (6) geven de aanbeveling om, tenminste 4-8 weken na de |

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | beëindiging van de therapie, een betrouwbare niet-invasieve test te gebruiken om eradicatie na te gaan.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Hoog</b>   | Koletzko geeft aan dat de <sup>13</sup> C-Ureum-ademtest een betrouwbare, niet-invasieve test is om vast te stellen of <i>H. pylori</i> geëradiceerd is. Bij kinderen <6 jaar is de specificiteit lager.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Matig</b>  | Een gevalideerde ELISA voor het opsporen van <i>H. pylori</i> -infectie antigeen in feces is een betrouwbare niet-invasieve test om na te gaan of <i>H. pylori</i> geëradiceerd is.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Hoog</b>   | Het wordt aanbevolen om minimaal 2 weken na het beëindigen van de PPI therapie en 4 weken na het beëindigen van een antibioticumkuur te wachten met het uitvoeren van op biopsie-gebaseerde en niet-invasieve tests (adem- en fecetest) voor <i>H. pylori</i> -infectie.                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>N.v.t.</b> | Als de behandeling niet effectief is, zijn er 3 mogelijkheden:<br>a) Gastroscoopie, kweek en testen op gevoeligheid inclusief andere antibiotica als dit nog niet is gebeurd<br>b) Fluorescentie in situ hybridisatie (FISH) op eerdere met paraffine door-drenkte biopsieën als er niet eerder getest is op gevoeligheid voor Clarithromycine<br>c) Verandering van therapie door een antibioticum toe te voegen, andere antibiotica te gebruiken, Bismuth, of veranderingen in dosis en/of duur van de therapie |
| <b>3</b>      | Na Koletzko is één onderzoek verschenen waarin de follow-up van een test werd nagegaan. De één-staps monoclonale feces-antigeen sneltest zou een goed alternatief zijn voor de ademtest om het succes van de behandeling van <i>H. pylori</i> -infectie na te gaan, zelfs bij een lage prevalentie. Deze studie kreeg een twijfelachtige beoordeling omdat de patiëntengroep niet duidelijk is beschreven, zie PICO 1.                                                                                            |

\*Zie bijlage 1 (Koletzko et al.) en bijlage 2 (andere artikelen)

### Overige overwegingen

Door Koletzko et al. (6) wordt aanbevolen om, tenminste 4-8 weken na de beëindiging van de therapie, een betrouwbare niet-invasieve test te gebruiken om eradicatie na te gaan. Vanaf 6 weken is echter beter, om voldoende bacteriën te kunnen opsporen. Later dan 8 weken is niet aan te bevelen. Bij kinderen <6 jaar moet er rekening mee worden gehouden dat de negatief voorspellende waarde van de feces-antigeentesten en ademtest nog niet betrouwbaar is. In verband met reïnfectie kan, in het geval van een gastroscopisch vastgestelde ulcus, beter nog eens worden getest na een half jaar of jaar. Sneltesten zijn in Nederland alleen deels beschikbaar in onderzoeksverband.

De <sup>13</sup>C-Ureum-ademtest en feces-antigeentest zijn beide betrouwbare testen om vast te stellen of *H. pylori* geëradiceerd is, maar er is meer bewijs voor de betrouwbaarheid van de <sup>13</sup>C-Ureum-ademtest, dan de feces-antigeentest (zie de niveaus van bewijsvoering van Koletzko: respectievelijk hoog en matig). Alleen bij kinderen onder 6 jaar is de specificiteit van de <sup>13</sup>C-Ureum-ademtest lager.



Als de behandeling niet effectief is, geeft Koletzko et al (6) 3 opties. FISH en Bismuth zijn in Nederland niet van toepassing. Bismuth is goedkoop en mocht er in de toekomst een resistentieprobleem zijn, dan kan dit een goed alternatief zijn. Volgens de werkgroep moet, als de eerstelijns behandeling niet effectief is, eerst een tweedelijns therapie worden gegeven met andere medicatie. Als deze ook niet effectief is en er zijn alarmsymptomen, dan kan verwezen worden naar de kinderarts MDL voor een gastroscopie (zie ook PICO 1h).

#### **Aanbevelingen wanneer follow-up**

Het wordt aanbevolen om 6-8 weken na de beëindiging van de therapie, een valide niet-invasieve test te gebruiken om eradicatie te controleren, ook als iemand geen klachten (meer) heeft.

In het geval van een gastroscopisch vastgesteld ulcus bij een *H. pylori*-infectie is het advies om na 6-12 maanden nog een keer te testen op *H. pylori*.

De <sup>13</sup>C-Ureum-ademtest is de beste gevalideerde test om vast te stellen van *H. pylori* geëradiceerd is. Tweede keus is een monoclonale feces-antigeentest. Alleen bij kinderen <6 jaar is een monoclonale feces-antigeentest te prefereren. Een sneltest wordt afgeraden voor de follow-up.

Als een eerste therapie faalt, wordt een tweede therapie gegeven met de andere keus eradicatie therapie (zie PICO 3). Als deze ook faalt en/of er alarmsymptomen zijn, dan moet verwezen worden naar de kinderarts MDL voor een gastroscopie (zie PICO 1a).

**PICO 5:** Door wie wordt de follow-up gedaan bij kinderen van 0-18 jaar die behandeld worden voor *H. pylori*?

Geen literatuur beschikbaar.

#### **Overige overwegingen**

De werkgroep geeft aan dat de follow-up door de behandelaar wordt gedaan.

#### **Aanbevelingen door wie follow-up**

De follow-up wordt door de behandelaar gedaan. In principe kunnen kinderen in de eerste- en tweedelijns worden getest en behandeld. Indien de behandeling niet effectief is en/of er alarmsymptomen zijn, moet verwezen worden naar de derdelijn voor een gastroscopie (zie PICO 1a en 4).

### 3. SPECIFIEKE PATIENTENPOPULATIES

De aanbevelingen in deze richtlijn geldt ook voor de onderstaande groep met inachtneming van de bijzondere kenmerken en problematiek bij deze specifieke groepen patiënten.

#### 3.1. Kinderen met een verstandelijke beperking

De prevalentie van *H. pylori*-infectie is bij kinderen met een verstandelijke beperking aanzienlijk hoger dan in de algemene populatie. Prevalentiecijfers variëren van 60% tot 92% versus 30-40% in de algemene Westerse populatie. Uit Amerikaans onderzoek met 61 kinderen met een verstandelijke beperking en een gemiddelde leeftijd van 10 jaar bleek de prevalentie 11% (27). Bij Italiaanse verstandelijk beperkte kinderen met een mediane leeftijd van 6 jaar (range: 2-18 jaar) was de prevalentie 50% (28). Uit Nederlandse gegevens uit 1997 bleek de prevalentie 83% (mediane leeftijd 51 jaar, range: 11-93 jaar) (29,30). Bij kinderen met een verstandelijke beperking komt *H. pylori*-infectie vaker voor bij een lager IQ en bij opname in een instelling.

Hoewel onderzoek betreffende *H. pylori*-infectie in deze populatie lastiger is en de symptomen van ulcuslijden, dyspepsie en refluxziekte moeilijker te duiden en dus klinisch te onderscheiden zijn, is verder onderzoek betreffende *H. pylori*-infectie bij verstandelijk beperkte mensen noodzakelijk om de oorzaak van de hoge prevalentie en de gevolgen van *H. pylori*-infectie bij hen in kaart te brengen (27).

## 4. INDICATOREN

| GASTROSCOPIE                 |                                                                                                                                                          |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Relatie tot kwaliteit</b> | Terugdringen van onnodig uitvoeren van gastroscopie bij kinderen van 0-18 jaar, zodat het kind minder belast wordt en de kosten van de zorg omlaag gaan. |
| <b>Definitie</b>             | Het percentage kinderen van 0-18 jaar dat een gastroscopie krijgt om de diagnose <i>H. pylori</i> -infectie te stellen.                                  |
| <b>Teller</b>                | Kinderen van 0-18 jaar die een gastroscopie krijgen om <i>H. pylori</i> -infectie te diagnosticeren.                                                     |
| <b>Noemer</b>                | Totaal aantal kinderen van 0-18 jaar met <i>H. pylori</i> -infectie.                                                                                     |
| <b>In/ exclusiecriteria</b>  | Code gastroscopie en indicatie                                                                                                                           |
| <b>Type indicator</b>        | Procesindicator                                                                                                                                          |
| <b>Kwaliteitsdomein</b>      | Effectiviteit, patiëntgerichtheid                                                                                                                        |

### Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Omdat een kind bij een gastroscopie onder narcose moet en het onderzoek daardoor invasief is, moet er een goede indicatie zijn voor deze test. Het uitvoeren van een gastroscopie voor het stellen van de diagnose is niet nodig, omdat er goede alternatieven zijn. Een gastroscopie wordt alleen aanbevolen in de derde lijn, als therapie niet effectief blijkt of als er alarmsymptomen zijn die kunnen wijzen op een andere onderliggende aandoening.

### Mogelijkheden tot verbetering

Door gastroscopie niet te snel in te zetten voor het stellen van de diagnose *H. pylori*-infectie worden kinderen niet onnodig belast en gaan de kosten van de zorg omlaag.

### Validiteit

Vanwege de belasting van het onderzoek en de kosten is het te snel uitvoeren van een gastroscopie voor het stellen van de diagnose *H. pylori*-infectie niet gewenst en geeft deze indicator een goed beeld van het niveau van de totale zorg voor kinderen met *H. pylori*-infectie.

### Betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid is afhankelijk van adequate registratie. Het uitvoeren een een gastroscopisch onderzoek en de bijbehorende indicatie worden goed vastgelegd. De werkgroep verwacht dat deze indicator op betrouwbare wijze is te meten. Onder gelijkblijvende omstandigheden zal de indicator (min of meer) dezelfde resultaten opleveren.

### Discriminerend vermogen

Aangezien er voldoende variatie in de praktijk lijkt te bestaan, verwacht de werkgroep dat de indicator voldoende tussen ziekenhuizen discrimineert.

### Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix

Problemen ten gevolge van variatie in case-mix zullen zich niet voordoen.

### Registreerbaarheid/ haalbaarheid registratie/tijdsinvestering

De gegevens die verzameld worden voor deze indicator worden op ziekenhuisniveau verzameld. De indicator heeft een lage registratielast.

## 5. VOORSTEL VOOR VERDER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

### 5.1 Algemene aanbevelingen

Uitgevoerde studies op het gebied van *H. pylori*-infectie bij kinderen zijn klinisch heterogeen. Een belangrijke reden is dat er geen typisch symptomencomplex bestaat. Verder is de beschrijving van klachten door jonge kinderen vaak onbetrouwbaar. Daardoor zijn kinderen met een wisselende presentatie van symptomen geïnccludeerd. Naast dezelfde inclusiecriteria, is het voor toekomstig onderzoek ook van belang om dezelfde uitkomstmaten aan te houden. Verder zien we dat veel statistische heterogeniteit tussen de studies veroorzaakt wordt door bijvoorbeeld methodologische tekortkomingen.

### 5.2 Specifieke aanbevelingen

#### 5.2.1. Prevalentie

Representatieve gegevens zijn nodig over de prevalentie van *H. pylori*-infectie in Nederland.

#### 5.2.2 Diagnostiek

Het blijkt dat de aanvullende diagnostische waarde van verschillende testen bij jonge kinderen niet goed is onderzocht. Tot nu toe werden slechts weinig kinderen uit de lagere leeftijdscategorieën geïnccludeerd. Onderzoek naar de aanvullende waarden van diagnostische tests onder jongere kinderen zou daarom aandacht moeten krijgen.

##### *Feces-antigeen test*

De aanvullende waarde van sneltesten, ook de monoclonale feces-antigeen sneltesten, is nog niet goed aangetoond.

##### *PCR in feces*

PCR in feces is op dit moment niet betrouwbaar genoeg is. Toekomstig onderzoek zal het tegendeel moeten uitwijzen.

##### *Welke kinderen moeten worden getest*

Uit een systematische review bleek dat niet-nader omschreven buikpijn in een ziekenhuissetting geassocieerd met *H. pylori*-infectie was. Verder onderzoek is nodig om deze conclusie te bevestigen. RCTs zouden kunnen uitwijzen of *H. pylori* eradicatie leidt tot klachtenvermindering of het verdwijnen van klachten.

Daarnaast is verder onderzoek is nodig naar het testen van kinderen met refractaire ijzerebreksanemie en kinderen met een eerstegraads familielid met maagkanker.

#### 5.2.3 Therapie

Monitoring is nodig om over actuele gegevens met betrekking tot antibioticaresistentie in Nederland te beschikken, met name onder allochtonen.

#### 5.2.4 Follow up

Meer onderzoek naar de betrouwbaarheid van de feces-antigeentest bij follow-up is nodig.

## **6 PATIENTENVERSIE VAN DE RICHTLIJN *H. PYLORI*-INFECTIE BIJ KINDEREN**

### **Voor wie is deze informatie bedoeld?**

De informatie in deze patiëntenversie van de NVK-richtlijn '*H. pylori*-infectie bij kinderen' is bedoeld voor ouders/vertegenwoordigers of begeleiders van kinderen van 0 tot 18 jaar die te maken hebben met een *H. pylori*-infectie. Het doel is om informatie te geven over wat een *H. pylori*-infectie is, hoe dit door uw arts wordt vastgesteld en hoe een *H. pylori*-infectie te behandelen is. Bedenk bij het lezen dat de gezondheidssituatie van uw kind anders kan zijn dan in de tekst wordt beschreven.

### **Hoe is deze patiëntenversie van de richtlijn *H. pylori*-infectie bij kinderen tot stand gekomen?**

Deze patiëntenversie is gebaseerd op de NVK-richtlijn '*H. pylori*-infectie bij kinderen'. In de richtlijn '*H. pylori*-infectie bij kinderen' staat beschreven wat een *H. pylori*-infectie is. Ook staat erin vermeld hoe door een arts vastgesteld kan worden dat er sprake is van een *H. pylori*-infectie en hoe een *H. pylori*-infectie behandeld kan worden. De richtlijn is geen wettelijk voorschrift. Een zorgverlener kan daarom besluiten op basis van overige overwegingen van de richtlijn af te wijken.

### **Wat is *H. pylori* en komt een *H. pylori*-infectie vaak voor?**

*H. pylori* is een Gram-negatieve spiraalvormige bacterie. Kinderen worden in het algemeen op jonge leeftijd geïnfecteerd; de besmetting vindt meestal plaats van mens op mens en binnen het gezin. Ook drinkwater en sommige diersoorten zijn als besmettingsbron beschreven. Er ontbreken goede recente gegevens over het voorkomen van *H. pylori*-infectie, maar het lijkt dat deze infectie weinig voorkomt in vergelijking met andere aandoeningen bij Nederlandse kinderen.

### **Hoe kunt u een *H. pylori*-infectie bij uw kind herkennen?**

Een *H. pylori*-infectie bij kinderen kan zonder symptomen verlopen. Over de symptomen bij een langdurige infectie bestaat onzekerheid. Het is niet duidelijk of er een relatie is tussen *H. pylori*-infectie en chronische buikpijn. Er wordt wel verondersteld dat er een relatie is tussen *H. pylori*-infectie en bijvoorbeeld bloedarmoede, maagklachten en refluxziekte. Verder is bij allochtone kinderen, kinderen met ijzergebreksanemie en kinderen met een eerstegraads familielid met Hp-gerelateerde maagkanker extra aandacht van belang omdat een infectie met *H. pylori*-mogelijk vaker kan voorkomen bij deze kinderen.

### **Hoe wordt door uw arts vastgesteld dat uw kind een *H. pylori*-infectie heeft?**

Om vast te stellen of bij uw kind sprake is van een infectie met *H. pylori* zal de (huis)arts willen weten welke klachten uw kind heeft en zal de arts uw kind lichamelijk onderzoeken. Daarnaast wordt aanvullend onderzoek gedaan door middel van een ademtest of een feces-test (poep-test). De ademtest is een goede keus bij kinderen van 6 jaar of ouder. De feces-test heeft bij kinderen jonger dan 6 jaar de voorkeur. Mede omdat de belasting van een maagonderzoek voor een kind groter is, wordt dit onderzoek alleen aanbevolen als op basis van de adem- of feces-test *H. pylori*-infectie is vastgesteld, medicijnen niet effectief zijn of als uw kind

ernstige klachten heeft die ook nog kunnen wijzen op een andere ziekte waarvoor een maagonderzoek nodig is.

#### **Welke mogelijke behandelingen zijn er bij een *H. pylori*-infectie?**

Uw arts zal uw kind, indien er sprake is van een *H. pylori*-infectie, medicijnen gedurende zeven dagen geven. Zes tot acht weken na beëindiging van de behandeling wordt een ademtest of fecetest gedaan om na te gaan of de medicijnen effectief zijn geweest. Dit wordt ook gedaan als er geen klachten zijn. Als blijkt dat de behandeling niet effectief is, worden gedurende nog eens zeven dagen andere medicijnen voorgeschreven. Als deze tweede kuur niet effectief blijkt en/of uw kind ernstige klachten heeft, wordt uw kind doorverwezen naar een gespecialiseerde kinderarts voor een maagonderzoek.

#### ***H. pylori*-infectie bij kinderen met een verstandelijke beperking**

Bij kinderen met een verstandelijke beperking komt een infectie met *H. pylori* vaker voor dan bij kinderen zonder verstandelijke beperking. Doordat kinderen met een verstandelijke beperking soms moeilijker kunnen aangeven waar ze last van hebben en de klachten vaak lastig te interpreteren zijn voor de omgeving, is het objectief vaststellen van de klachten bij deze kinderen vaak moeilijker. Hetgeen in deze patiëntenversie van de richtlijn is beschreven geldt in principe ook voor kinderen met een verstandelijke beperking.

#### **Vragen**

Mocht u na het lezen van deze informatie nog vragen hebben neemt u dan contact op met uw behandelend arts.

## REFERENTIES

1. Kneepkens CMF, Taminiau JAJM, Polman HA, namens de sectie kindergastro-enterologie en Voeding van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Hoofdstuk 29: *Helicobacter pylori*-infecties. Werkboek kinder gastro-enterologie. Tweede druk, 2002.
2. Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, van Uffelen C, Meuwissen SG, van Kamp GJ et al. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1480-2.
3. Mourad-Baars PEC, Verspaget HW, Mertens BJA, Mearin ML. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infections in young children in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 213-6.
4. Offringa M, Assendelft W, Scholten R. Inleiding in evidence-based medicine. Bohn Satfleu van Loghum 2004.
5. Marshall BJ, Warren JR. *Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis*. *Lancet* 1983 ; 1: 1273-5.
6. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland, M, Cadranel S, et al. Evidence-based recommendations for ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 230-43.
7. Koletzko S, Kostantopoulos N, Bosman DK, Feydt-Schmidt A, van der Ende A, Kalach N, et al. Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool from children. *Gut* 2003; 52; 804-6.
8. Leal YA, Cedillo-Rivera R, Simón JA, Velázquez JR, Flores LL, Torres J. Utility of Stool Sample-based Tests for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 718-28.
9. Raguza D, Machado RS, Ogata SK, Granato CF, Patricio FR, Kawakami E. Validation of a monoclonal stool antigen test for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 4: 400-3.
10. Prell C, Osterrieder S, Lottspeich C, Schwarzer A, Rüssmann H, Ossiander G et al. Improved performance of a rapid office-based stool test for detection of *Helicobacter pylori* in children before and after therapy. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3980-4.
11. Kalach N, Dehecq E, Gosset P, Decoster A, Bergeret M, Dupont C et al. Usefulness and influence of age of a novel Rapid HpStAR stool antigen for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65; 450-3.
12. Vécsei A, Innerhover A, Binder C, Gizci H, Hammer K, Bruckdorfer A et al. Stool polymerase chain reaction for *Helicobacter pylori* detection and clarithromycin susceptibility testing in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 309-12.
13. Roma-Giannikou E, Roubani A, Sgouras DN, Panayiotou J, Van Vliet C, Polyzos A, et al. Endoscopic tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: Validation of rapid urease test. *Helicobacter* 2010; 15: 227-32.
14. Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, Van Leeuwen Y, Berger MY. Association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics* 2010; 125(3): e651-69.
15. Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B, et al. *Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J* 2010; 86: 272-8.



16. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16: 886-96.
17. Duque X, Moran S, Mera R, Medina R, Martinez H, Mendoza ME, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* and iron supplementation on the iron status of children with iron deficiency. *Arch Med Res* 2010; 41: 38-45.
18. Cardenas VM, Prieto-Jimenez CA, Mulla ZD, Rivera JO, Dominguez DC, Graham DY, et al. *Helicobacter pylori* eradication and change in markers of iron stores among non-iron-deficient children in El Paso, Texas: an etiologic intervention study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 326-32.
19. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Tamini J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006; 130: 1519-26.
20. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45: II60-8.
21. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D, et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3069-79.
22. Albrecht P, Kotowska M, Szajewska H. Sequential Therapy Compared with Standard Triple Therapy for *Helicobacter Pylori* Eradication in Children: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *J Pediatr* 2011; 159: 45-9.
23. Prieto-Jimenez CA, Cardenas VM, Fischbach LA, Mulla ZD, Rivera JO, Dominguez DC, et al. Double-blind randomized trial of quadruple sequential *Helicobacter pylori* eradication therapy in asymptomatic infected children in El Paso, Texas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 319-25.
24. Janssen MJ, Hendrikse L, de Boer SY, Bosboom R, de Boer WA, Laheij RJ, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time. *NJM* 2006; 64:191-5.
25. Mourad-Baars PEC, Wunderink HF, Mearin ML, Veldkamp KE. Antimicrobial Resistance of *Helicobacter pylori* strains to Clarithromycin and Metronidazole in a Tertiary Hospital in The Netherlands. Congress abstract *JPGN* 2011.
26. Dahhan N, Kindermann A, Ogtrop M, Bosman DK. Pediatric *Helicobacter pylori* Infections: Differences between different ethnical groups. Congress abstract *EHS* 2010.
27. Proujansky R, Shaffer SE, Vinton NE, Bachrach SJ. Symptomatic *Helicobacter infection* in young patients with severe neurologic impairment. *J Pediatr* 1994; 125: 750-2.
28. Lizza F, Concolino D, Imeneo M, Pascuzzi A, Pietragalla E, Pallone F, et al. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in non-institutionalised children with mental retardation. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 670-3.
29. Mastebroek M, Niezen-de Boer RC. *Helicobacter pylori*, rustig laten zitten of rigoureu bestrijden? *TAVG* 2009; 27: 8-12.
30. Böhmer CJ, Klinkenberg-Knol EC, Kuipers EJ, Niezen-de Boer MC, Schreuder H, Schuckink-Kool F, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection among inhabitants and healthy employees of institutes for the intellectually disabled. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1000-4.

**Tabel 1.1 Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht (EBRO)**

|           | <b>Interventie</b>                                                                                                                          | <b>Diagnostisch accuratesse onderzoek</b>                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*</b>                                                                                                                    |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A1</b> | Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                        |
| <b>A2</b> | Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang                                         | Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad | Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten. |
| <b>B</b>  | Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek) | Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd                                                                                                                                                                                                            | Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek                        |
| <b>C</b>  | Niet-vergelijkend onderzoek                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                        |
| <b>D</b>  | Mening van deskundigen                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                        |

\* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

**Tabel 1.2 Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs (EBRO)**

|          | <b>Conclusie gebaseerd op</b>                                                                          |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b> | Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2  |
| <b>2</b> | 1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B |
| <b>3</b> | 1 onderzoek van niveau B of C                                                                          |
| <b>4</b> | Mening van deskundigen                                                                                 |

**Tabel 2: Gradering evidence volgens GRADE (2004)**

|          |                                                                                                                                      |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| High     | Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect.                                                     |
| Moderate | Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.      |
| Low:     | Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. |
| Very low | Any estimate of effect is uncertain.                                                                                                 |

### *Referentie*

Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004 Jun19;328(7454):1490.

**Tabel 3a: karakteristieken en resultaten systematische reviews**

| N                                            | (Eerste) Auteur                       | Tijdschrift                                          | Titel                                                                                      | Domein                | Design       | Populatie                                                                   | Interventie                                           | Controle                  | Uitkomstmaat                                                                                                                                       | Resultaten (95% CI)                                                                                       | Opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Screening: ijzergebreksanemie</b>         |                                       |                                                      |                                                                                            |                       |              |                                                                             |                                                       |                           |                                                                                                                                                    |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 1                                            | Huang X. et al.<br><br>Asia           | Postgrad Med J feb 2010                              | Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of Helicobacter pylori           | Therapy               | SR           | 4 studies with children aged 2-18 years with HP and iron deficiency anaemia | Eradication therapy combined with iron administration | Iron administration alone | Changes in serum Hb concentrations<br><br>Changes in serum ferritine concentrations                                                                | WMD=7.3 mmol/l (1.5-13.2 mmol/l), p<0.00001<br><br>WMD=5.93 (4.53-7.32), p=0.91                           | PICO 2<br><br>All studies from Asia.<br><br>Level: A2 (inconsequence regarding cut-off Jadad-score)                                                                                                                                                       |
| 2                                            | Qu XH, et al.<br><br>Asia             | World J Gastroenterol. 2010 Feb 21;16(7):886         | Does Helicobacter pylori infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. | Etiologie and therapy | Meta-analyse | Children aged <18 years with HP and iron deficiency (anaemia)               | Eradication therapy combined with iron administration | Iron administration alone | Association HP and IDA<br><br><11 years of age:<br><br>10-18 years of age:<br><br>Hb changes, <11 years of age<br><br>SF changes, <11 years of age | OR=4.76 (1.73-13.08)<br><br>OR=2.85 (1.68-4.31)<br><br>0.65 g/L (-1.52-2.82)<br><br>0.70 g/L (-1.01-2.41) | PICO 2<br><br>Adolescents: 10-18 years of age, children <11 years of age<br><br>5 observational studies (to assess the association between HP and IDA) and 3 RCTs (to assess changes in Hb and SF)<br><br>Studies from Asia, except one.<br><br>Level: A2 |
| <b>Screening: gastrointestinale klachten</b> |                                       |                                                      |                                                                                            |                       |              |                                                                             |                                                       |                           |                                                                                                                                                    |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 3                                            | Spee LA et al.<br><br>The Netherlands | Pediatrics. 2010 Mar;125(3):e651-69. Epub 2010 Feb 1 | Association between helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in children.         | Etiologie             | SR           | Children aged 0-18 years with GI symptoms                                   |                                                       |                           | RAP and HP<br>12 Case-control studies<br><br>7 Cross-sectional studies                                                                             | Pooled OR=1,21 (0,82-1,78)<br><br>Pooled OR=1,00 (0,76-1,31)                                              | PICO 2<br><br>Studies concerning exclusively children with relevant comorbidity such as mental disabilities, immu-                                                                                                                                        |

| N                            | (Eerste) Auteur             | Tijdschrift                                  | Titel                                                                                                                                                               | Domein    | Design               | Populatie                                                                                                                             | Interventie                                                  | Controle                                                                                   | Uitkomstmaat                                                                                                                                                | Resultaten (95% CI)                                                                                                                                                                       | Opmerkingen                                                                                                                                                        |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                             |                                              |                                                                                                                                                                     |           |                      |                                                                                                                                       |                                                              |                                                                                            | <p><i>UAP and HP</i><br/>6 Case-control studies (hospital-based):</p> <p>5 Cross-sectional studies (population-based)</p>                                   | <p>Pooled OR=2,87 (1,62-5,09)</p> <p>Pooled OR=0,99 (0,46-2,11)</p>                                                                                                                       | <p>nodeficient disorders, and diabetes were excluded.</p> <p>Level: A1</p>                                                                                         |
| <b>Therapie: sequentieel</b> |                             |                                              |                                                                                                                                                                     |           |                      |                                                                                                                                       |                                                              |                                                                                            |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                    |
| 4                            | Gatta L et al.<br><br>Italy | Am J Gastroenterol. 2009 Dec;104(12):3069-79 | Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. | Therapy   | SR and meta-analysis | <p>3 RCTs with 260 children ≤18 years of age with HP.</p> <p>1 study: patients with non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer disease.</p> | Sequential therapy ST                                        | Triple therapy TT                                                                          | <p>Eradication</p> <p>7-day eradication</p> <p>14-day eradication</p> <p>Adverse events</p>                                                                 | <p>OR (pooled): 1.98 (0.96-4.07)</p> <p>OR (pooled, fixed)=2.53 (1.21-5.29) favoring ST</p> <p>Difference 6.6%, Not significant</p> <p>Difference: 2,7% niet sign. (iets meer bij ST)</p> | <p>PICO 3</p> <p>HP was diagnosed by 13 C-UBT (2 studies) and RUT+histo (1 study)</p> <p>Level A1</p>                                                              |
| <b>Diagnostiek</b>           |                             |                                              |                                                                                                                                                                     |           |                      |                                                                                                                                       |                                                              |                                                                                            |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                    |
| 6                            | Leal YA et al.              | J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Apr       | Utility of Stool Sample-based Tests for the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in Children. 6.                                                              | Diagnosis | SR and meta-analysis | 39 studies and 5799 children, 0-19 years of age, were included. Of these, 2323 were HP positive and 3476 were HP negative             | Stool tests: antigen-detection tests and DNA-detection tests | 22 (56%) used both culture and histology, 5 (13%): only histology and either RUT or UBT, 8 | <p>Sensitivity and specificity</p> <p>ELISA monoclonal antibody tests (6 test comparisons)</p> <p>ELISA polyclonal antibody tests (29 test comparisons)</p> | <p>SE: 97%, 95% CI 94-98<br/>SP: 97%, 95% CI 95-98<br/>Heterog: p&lt;0.05</p> <p>SE: 92%, 95% CI 90-93<br/>SP 93%, 95% CI 91-94</p>                                                       | <p>PICO 1</p> <p>Level A1</p> <p>Each test comparison was counted as a separate study. Thus, a total of 48 tests (and 29 studies) comparisons were included in</p> |

| N | (Eerste)<br>Auteur | Tijdschrift | Titel | Domein | Design | Populatie | Interventie | Controle                                                                           | Uitkomstmaat                                          | Resultaten (95%<br>CI)                               | Opmerkingen        |
|---|--------------------|-------------|-------|--------|--------|-----------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------|
|   |                    |             |       |        |        |           |             | (21%):<br>UBT<br>alone,<br>and 4<br>used<br>UBT<br>com-<br>bined<br>with<br>ELISA. | DNA, PCR-<br>based tests (7<br>test compari-<br>sons) | Heterog: p<0.016<br><br>SE: 54%–100%<br>SP: 93%–100% | the meta-analysis. |

**Tabel 3b: karakteristieken en resultaten diagnostische studies**

|                           | Bibliografische referentie                                                                                                                                                                | Mate van bewijs | Studie-type                      | Aantal patiënten                                                                                                                                | Prevalentie                                                                                                           | Patiënt kenmerken                                                                                                                                                     | Index-test                                                   | Referentietest                                                                                                          | Sens                                                        | Spec                                      | Overige uitkomst-maten                                                            | Overige opmerkingen                                                                                                              |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PCR</b>                |                                                                                                                                                                                           |                 |                                  |                                                                                                                                                 |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                       |                                                              |                                                                                                                         |                                                             |                                           |                                                                                   |                                                                                                                                  |
| 1                         | Vécsei A,<br><br>Stool polymerase chain reaction for Helicobacter pylori detection and clarithromycin susceptibility testing in children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010<br><br>Austria | B               | Retro-spectieve                  | All children (n=143) who underwent gastroscopy between March 2006 and February 2009 and also having been examined by stool PCR<br><br>(3e lijn) | Culture was positive in 71 (54.2%).<br><br>E-test revealed resistance to clarithromycin in 32 of 71 isolates (45.1%). | Mean age: 10.8 (2.8-17.9)<br><br>Males : females, 1:1.5                                                                                                               | Real-time polymerase-chain reaction (PCR)                    | Rapid urease test, histology and culture.<br><br>E-test for clarithromycin susceptibility testing                       | 83.8%<br><br>89.2%                                          | 98.4%<br><br>100%                         | PPV: 98.5%<br>NPV: 82.7%<br><br>Test accuracy: 90.2%<br><br>94.0% (test accuracy) | Unclear: Only post-treatment cases followed by EGD for clinical reasons were considered                                          |
| <b>Urease-sneltest</b>    |                                                                                                                                                                                           |                 |                                  |                                                                                                                                                 |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                       |                                                              |                                                                                                                         |                                                             |                                           |                                                                                   |                                                                                                                                  |
| 2                         | Roma-Giannikou E,<br><br>Endoscopic tests for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: Validation of rapid urease test. Helicobacter 2010<br><br>Greece                | B               | Retro-spectieve, patient control | 530 children proved to be infected with H. pylori by upper GI endoscopy during the period January 1989 to April 2009.                           |                                                                                                                       | HP+: 530 children, 254 males, aged 0.5 to 15 years (mean 10.4 ± 3.0 SD years)<br><br>HP-: 1060 children, 526 males, aged 0.1 to 16.2 years (mean 7.3 ± 4.4 SD years). | Rapid urease test (CLO test)<br><br>Culture<br><br>Histology | Culture or two other positive tests (histology and rapid urease test (CLO-test) or UMT als één van de twee positief was | 83.4% (CLO)<br><br>84.6% (culture)<br><br>93.2% (histology) | 99%<br><br>100%<br><br>100%               |                                                                                   | Inclusion criteria were the performance of CLO-test together with antral biopsy, and culture <u>whenever was available (?)</u> . |
| <b>Feces-antigeentest</b> |                                                                                                                                                                                           |                 |                                  |                                                                                                                                                 |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                       |                                                              |                                                                                                                         |                                                             |                                           |                                                                                   |                                                                                                                                  |
| 3                         | Raguza D,<br><br>Validation of a monoclonal stool antigen test for diagnosing Helicobacter pylori                                                                                         | A2              | Cross sectional?                 | 276 patients with digestive symptoms, referred for endoscopy<br><br>(3e lijn)                                                                   | 18.1% (50/276)<br><br>6% (3/51) in patients up to 2 years, 16.5%                                                      | 53.6% female; age 0.35–6.99 years (mean: 3.94 years).                                                                                                                 | Monoclonal stool antigen test                                | Culture or both, RUT and histology                                                                                      | 100% or 100% (depending on the cut-offs)                    | 76.2% / 97.8% (depending on the cut-offs) | PPV: 49,0%/90.9%, NPV: 100,0%/100% (depending on the cut-offs)                    | The test must be locally validated in order to find the best cutoff                                                              |

|   | Bibliografische referentie                                                                                                                                                               | Mate van bewijs | Studietype                                                         | Aantal patiënten                                                                                                                                                      | Prevalentie                                                                                         | Patiënt kenmerken                                                                                                                                                                                                                                                               | Index-test                                                                   | Referentietest                                                                                                                                                               | Sens                                                                       | Spec                                                                       | Overige uitkomstmaten        | Overige opmerkingen                         |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|
|   | infection in young children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010<br><br>Brasil                                                                                                            |                 |                                                                    |                                                                                                                                                                       | (17/103) in patients with ages 2 to 4 years, and 22.6% (30/122) in patients with ages 4 to 7 years. |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                              |                                                                                                                                                                              |                                                                            |                                                                            | offs)                        | for each population.                        |
| 4 | Prell C,<br><br>Improved performance of a rapid office-based stool test for detection of Helicobacter pylori in children before and after therapy. J Clin Microbiol. 2009<br><br>Germany | B               | 2x cross sectional (pre- en post-treatment, 6-8 weken na therapie) | 185 symptomatic children (not further described)                                                                                                                      | 62 (34%) in the pre-treatment group<br><br>14 (24%) in the post-treatment group                     | Mean age, 10.2; range, 0.3 to 18.2 years                                                                                                                                                                                                                                        | Rapid office-based stool test (Hpstar)<br><br>Compared to the monoclonal EIA | Pretreatment group: culture and at least two other tests (histology, rapid urease test, and UBT)<br><br>Post-treatment Group (6-8 weeks after therapy): 13C urea breath test | 93.5% / 90.3% (observer 1 and 2)<br><br>93.5% (monoclonal EIA)<br><br>100% | 89.4 / 91.9% (observer 1 and 2)<br><br>97.6% (monoclonal EIA)<br><br>97.7% |                              |                                             |
| 5 | Kalach N,<br><br>Usefulness and influence of age of a novel Rapid HpStAR stool antigen for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children. Diagn Microbiol                   | A2/B            | Prospective                                                        | For a 1-year period, from September 2007 to June 2008, 108 children undergoing endoscopy were enrolled, in the course of diagnostic evaluation of clinical gastritis, | 16/108 (15%)                                                                                        | 40 girls and 68 boys<br><br>The 108 children undergoing an endoscopy had a mean age of 7.6 years (SD, 4.8 years; range, 10 months to 18 years): 38 patients were younger than 5 years (3 H. pylori positive), and the remaining 70 were older than 10 years (13 H. pylori posi- | A novel rapid monoclonal enzyme immunoassay stool antigen Rapid HpStAR™      | Histology combined with the rapid urease test or culture only                                                                                                                | 87.5%                                                                      | 97.8%                                                                      | PPV: 87.5%<br><br>NPV: 97.8% | The test was validated in only 13 patients. |



|  | <b>Bibliografische referentie</b> | <b>Mate van bewijs</b> | <b>Studietype</b> | <b>Aantal patiënten</b>                                                                   | <b>Prevalentie</b> | <b>Patiënt kenmerken</b> | <b>Index-test</b> | <b>Referentietest</b> | <b>Sens</b> | <b>Spec</b> | <b>Overige uitkomsten</b> | <b>Overige opmerkingen</b> |
|--|-----------------------------------|------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------|-----------------------|-------------|-------------|---------------------------|----------------------------|
|  | Infect Dis. 2009                  |                        |                   | manifested by recurrent abdominal pain (RAP) for at least 3 months, nausea, and vomiting. |                    | tive).                   |                   |                       |             |             |                           |                            |

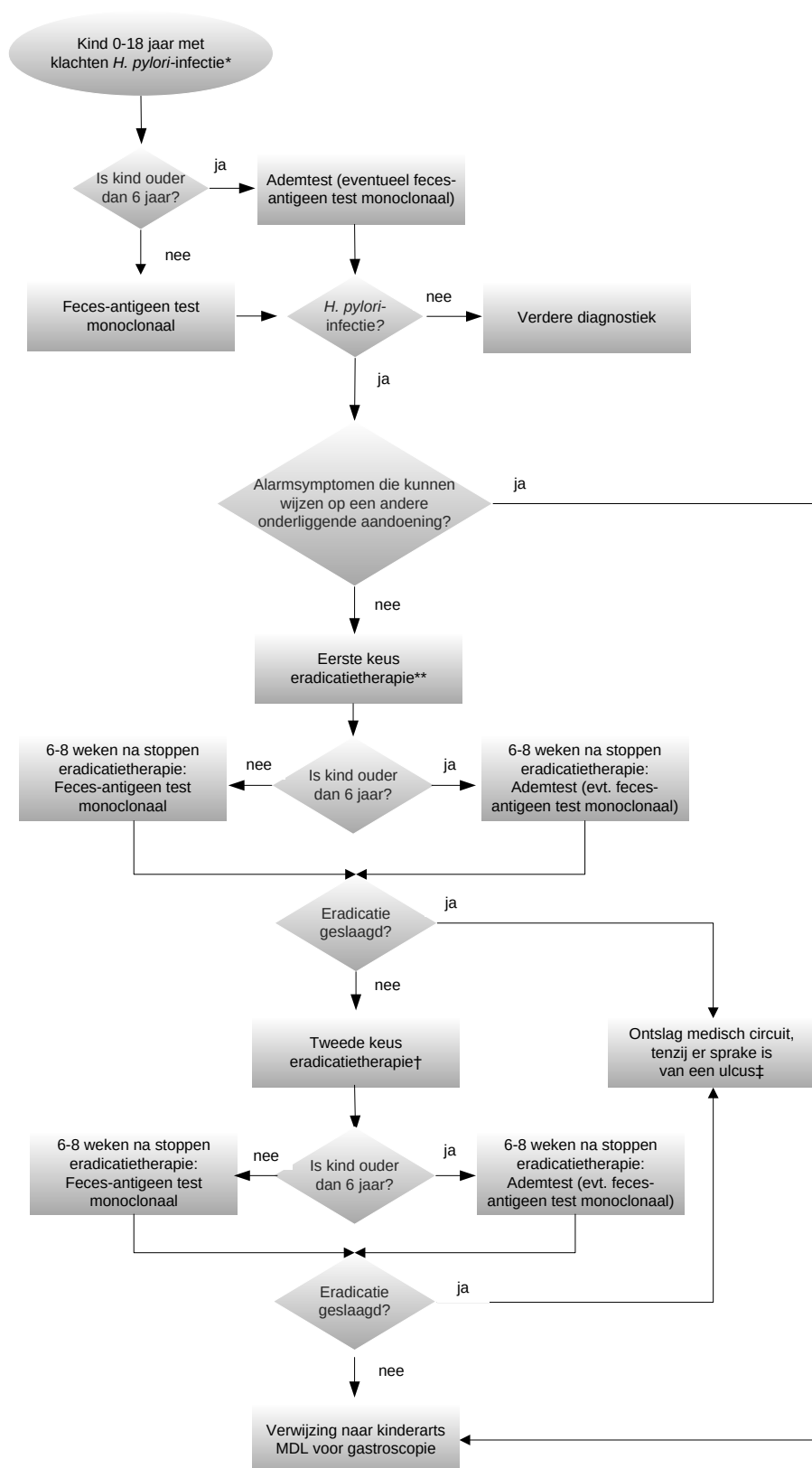
**Tabel 3c: karakteristieken en resultaten gerandomiseerde en gecontroleerde studies**

| N                      | (Eerste) Auteur                  | Tijdschrift                        | Titel                                                                                                                      | Bewijs | Domein              | Design | Populatie                                                                                                                                        | Interventie                                                                                                                                                                                                                                                  | Controle                                                                                                   | Uitkomst-maat                                                                                     | Resultaten (95% CI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Opmerkingen                                                                                                            |
|------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Iron deficiency</b> |                                  |                                    |                                                                                                                            |        |                     |        |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                            |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                        |
| 1                      | Duque X. et al.<br><br>Mexico    | Arch Med Res. 2010 Jan             | Effect of eradication of Helicobacter pylori and iron supplementation on the iron status of children with iron deficiency. | A2/B   | Therapy / screening | RCT    | 72 children 6- to 13-years old from a low SES who attended any of four public schools in Mexico City and had iron deficiency or anemia (in 2003) | Children with HP received eradication treatment and daily supplementation for 3 months with ferrous sulfate plus folic acid (n=19)<br><br>Children without HP received ferrous sulfate plus folic acid (n=36): both, as intervention group and control group | Children with HP received eradication treatment and daily supplementation for 3 months with placebo (n=17) | Hemoglobin mean concentration<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>Serum ferritin concentration | 0.37 g/dL (95% CI: -0.02, 0.75) increase in children in whom eradication was achieved compared to non-infected children<br><br><br><br><br><br>0.47 g/dL (95% CI 0.01-0.93) increase in children in whom eradication was achieved and ferrous sulfate compared to non-infected children who received iron supplementation<br><br><br><br><br><br>11.26 ng/mL (95% CI 1.86-20.65) increase in non-infected children with ferrous sulfate compared to placebo | A C13 urea breath test for the diagnosis of HP was performed.<br><br>Follow-up: 12 weeks<br><br>PICO 2                 |
| 2                      | Cardenas VM. et al.<br><br>Texas | J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011 | Helicobacter pylori eradication and change in markers of iron stores among                                                 | A2     | Therapy / screening | RCT    | 110 asymptomatic children aged 3 to 10 years old residents of El Paso County,                                                                    | 10-day course of sequential eradication therapy plus 6 weeks of                                                                                                                                                                                              | Iron supplementation and placebo or placebo only                                                           | Hemoglobin,<br><br>Transferrin saturation                                                         | No differences in haemoglobin and transferrin saturation.<br><br>Those who had                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | HP was defined as positive results on a urine-based rapid test detecting anti-H pylori IgG antibodies (RAPIRUN, Otsuka |

| N                         | (Eerste) Auteur                        | Tijdschrift                         | Titel                                                                                                                                                    | Bewijs | Domein  | Design | Populatie                                                                                                                                          | Interventie                                                                                                                        | Controle                                                                                                              | Uitkomst-maat                                                                                                                                                    | Resultaten (95% CI)                                                                                                                                                                                                         | Opmerkingen                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |                                        |                                     | non-iron-deficient children in El Paso, Texas: an etio-logic interven-tion study.                                                                        |        |         |        | with HP (re-cruited through household visits)                                                                                                      | iron supple-mentation or eradication therapy plus placebo                                                                          |                                                                                                                       | Serum ferritin                                                                                                                                                   | their infection eradicated (n=33, ≥45 days after treatment) had 3-fold in-creased average change from baseline serum ferritin com-pared with that of children who remained infect-ed (n=57): 7.7 versus 1.9 ng/ml (p<0.05). | Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, Japan) and a 13C-urea breath test (UBT) (UBiT-IR300; Breath Tek, Meretek Diagnostics, Lafayette, CO).<br><br>Follow-up: ≥6 months<br><br>ITT: n=110<br>PP: n=90<br><br>PICO 2      |
| <b>Sequential therapy</b> |                                        |                                     |                                                                                                                                                          |        |         |        |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                    |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                   |
| 3                         | Albrecht P. et al.<br><br>Poland       | J Pediatr. 2011 Mar 2.              | Sequential Therapy Com-pared with Standard Triple Therapy for Helicobacter Pylori Eradication in Children: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. | A2     | Therapy | RCT    | 107 children, 3 to 18 years of age who were hospitalized at the Depart-ment of Pediatric Gastroenterol-ogy and Nutri-tion with HP<br><br>(3e lijn) | Sequential treatment (amoxicillin andomepra-zole for 5 days fol-lowed by clarithromy-cin, tinidazole, and omepra-zole for 5 days). | 7-day standard triple erad-ication (amoxicillin and clar-ithromycin plus omepra-zole) fol-lowed by placebo for 3 days | Eradication rate at 6/8 weeks after com-pletion therapy<br><br>Secondary outcomes: adverse events, the need for disconti-nuation of the HP therapy, com-pliance) | 45/52 or 86.5% versus 35/51 or 68.6%; RR=1.26; 95% CI, 1.02-1.60).<br><br>No significant differences                                                                                                                        | Diagnosis HP: 2 of 3 tests were positive:13C-urea breath test, histopatholo-gy and rapid urease test.<br><br>103 patients were includ-ed in final analysis.<br><br>Borderline statistical significance.<br>PICO 3 |
| 4                         | Prieto-Jimenez CA. et al.<br><br>Texas | J Pediatr Gastroen-terol Nutr. 2011 | Double-blind randomized trial of quadruple sequential Heli-cobacter pylori eradication                                                                   | A2     | Therapy | RCT    | 110 asympto-matic children aged 3 to 10 years old residents of El Paso County,                                                                     | 10-day course of sequential eradication therapy plus 6 weeks of                                                                    | Iron sup-plementation and placebo or placebo only                                                                     | Proportion of subjects cured from HP                                                                                                                             | ITT analysis (n=110): 44.3% vs 12.2% (p<0.001)<br><br>PP analysis                                                                                                                                                           | HP eradication was defined as a negative UBT ≥45 days after completing study medications.                                                                                                                         |

| N | (Eerste)<br>Auteur | Tijdschrift | Titel                                                        | Bewijs | Domein | Design | Populatie                                     | Interventie                                              | Controle | Uitkomst-<br>maat | Resultaten<br>(95% CI)                 | Opmerkingen |
|---|--------------------|-------------|--------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------|-------------------|----------------------------------------|-------------|
|   |                    |             | therapy in asymptomatic infected children in El Paso, Texas. |        |        |        | with HP (re-cruited through household visits) | iron supplementation or eradication therapy plus placebo |          |                   | (n=90):<br>52.9% vs 15.4%<br>(p<0.001) | PICO 3      |

**Figuur 1: Stroomdiagram: Kind van 0-18 jaar met klachten *H. pylori*-infectie**



\*Kinderen met buikpijn die niet anders te verklaren is en/of niet functioneel is en/of nachtelijke buikpijn en/of epigastrische pijn. Kinderen met refractaire ijzerebreksanemie en buikpijklachten waarbij een gastroscopie wordt gedaan kunnen ook getest worden op *H. pylori*-infectie door kinderarts MDL.

\*\* PPI (Omeprazol: 1 mg/kg/dag oraal in 1 dosis) + amoxicilline (50 mg/kg/dag in 2 doses) + clarithromycine (15 mg/kg/dag oraal in 2 doses)

† PPI (Omeprazol: 1 mg/kg/dag oraal in 1 dosis) + amoxicilline (50 mg/kg/dag in 2 doses) + metronidazol (15 mg/kg/dag oraal in 3 doses)

‡ In het geval van een ulcus wordt de eradicatortherapie herhaald voordat het kind wordt ontslagen uit het medisch circuit.