

# *Helicobacter pylori* en immuun- trombocytopenie: de klinische praktijk

*Helicobacter pylori* and immune thrombocytopenia in clinical practice

drs. S. Amini<sup>1</sup>, prof. dr. M. de Haas<sup>2</sup>, prof. dr. J.J. Zwaginga<sup>3</sup>, dr. M. Schipperus<sup>4</sup>

## SAMENVATTING

Immuuntrombocytopenie (ITP) is een auto-immuun-aandoening waarbij door versnelde afbraak van trombocyten, zonder adequate toename van de productie, een tekort aan trombocyten ontstaat. De klinische consequenties variëren van milde hematomen tot levensbedreigende gastro-intestinale en hersenbloedingen. Hoewel slechts bij 20% van de ITP-patiënten een secundaire oorzaak voor ITP wordt gevonden, is in dit opzicht reeds sinds 1998 een associatie bekend tussen *Helicobacter pylori*-infectie en ITP. Het werkingsmechanisme van de *H. pylori*-infectie bij het ontstaan van ITP is echter nog niet geheel opgehelderd en eradicatie van *H. pylori* met tripletherapie laat in prospectieve onderzoeken geen eenduidige en wisselende succespercentages zien op het verbeteren van het trombocytenaantal. Dit overzichtartikel zet de huidige inzichten over het klinisch beeld en behandeling van *H. pylori*-infectie bij ITP uiteen.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:217-22)

## SUMMARY

Immune thrombocytopenia (ITP) is an immune mediated disorder characterized by low platelets due to high clearance and impaired production. Clinical consequences vary from mild hematomas to life threatening gastro-intestinal tract or cerebral bleedings. In only 20% of ITP patients a secondary cause is found and an association between *H. pylori* and ITP is known since 1988. Several studies showed promising results in improving platelet counts after eradication therapy. However, the results from prospective trials are not consistent and show large variability in improving platelet counts. This review evaluates the clinical practice and the role of *H. pylori* infection in ITP.

## INLEIDING

Immuuntrombocytopenie (ITP) is een auto-immuun-aandoening waarbij door versnelde afbraak met een suboptimale toename van de productie een tekort aan trombocyten ontstaat. De oorzaak van ITP is bij veel patiënten niet te achterhalen. Bij ongeveer 80% van de ITP-patiënten wordt geen onder-

liggende ziekte gevonden en noemt men dit primaire ITP. In de overige 20% van de gevallen wordt wel onderliggend lijden gevonden en noemt men dit secundaire ITP.<sup>1</sup> De lijst met mogelijke secundaire oorzaken loopt uiteen van infecties en medicatie tot auto-immuunprocessen. Ook een infectie met *Helicobacter pylori* wordt hierbij genoemd.

<sup>1</sup>arts-onderzoeker, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, <sup>2</sup>arts, afdelingshoofd Immunohematologie Diagnostiek, Sanquin Diagnostiek, en hoogleraar Immunohematologie, Centrum voor Klinisch Transfusieonderzoek, Sanquin en Leids Universitair Medisch Centrum, <sup>3</sup>internist-hematoloog, afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, Leids Universitair Medisch Centrum, <sup>4</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis. Correspondentie graag richten aan mw. drs. S. Amini, arts-onderzoeker en PhD-student, HagaZiekenhuis, Els-Borst Eilersplein 275, 2545 AA Den Haag, tel.: 070 210 25 56, e-mailadres: s.amini@hagaziekenhuis.nl

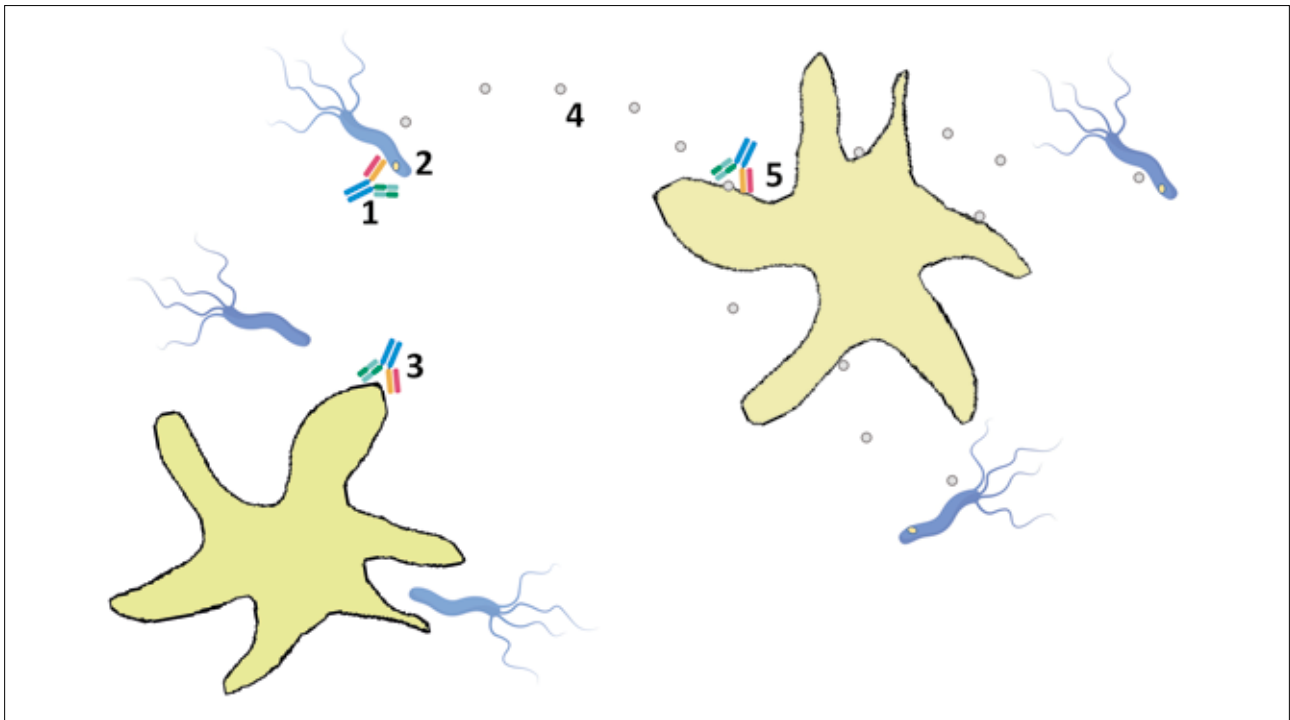
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** eradicatietherapie, *H. pylori*, immuuntrombocytopenie, immuno-hematologie, ITP, re-test, tripletherapie

**Keywords:** eradication therapy, *H. pylori*, immune thrombocytopenia, immune hematology, ITP, re-test, triple therapy

**Dankwoord:** Wij willen drs. J.W. Schoones van het LUMC bedanken voor de hulp bij de literatuursearch.

ONTVANGEN 9 JANUARI 2019, GEACCEPTTEERD 4 MAART 2019.



**FIGUUR 1.** Trombocyten, *H. pylori* en antistoffen. De antistof (1) kruisreageert met *H. pylori* (2) en trombocyten (3). Hierdoor ontstaat een immuunrespons tegen trombocyten als gevolg van aanwezigheid van *H. pylori*. Dit leidt tot afbraak van trombocyten. Een andere theorie is dat de antistof gericht is tegen eiwitten afkomstig van *H. pylori* (4) die binden op de trombocyt (5).

*H. pylori*-infectie is een bacteriële infectie met een hoge prevalentie wereldwijd. *H. pylori* is een gram-negatieve spirocheet die de mucosa in de maag koloniseert.<sup>2</sup> Deze bacterie is voornamelijk bekend van zijn rol in het ontstaan van peptische ulcera. Bevolkingsonderzoek laat zien dat *H. pylori* toeneemt bij hogere leeftijd en bij bijna de helft van de wereldbevolking is aan te tonen. Er zijn echter grote regionale verschillen, met prevalenties variërend van 90% in Nigeria tot 10% in Indonesië.<sup>3</sup> Socio-economische factoren, genetische opmaak van de bevolking en omgevingsfactoren spelen een belangrijke rol in de prevalentieverschillen. *H. pylori* lijkt minder voor te komen in de Europese en Kaukasische Noord-Amerikaanse populatie vergeleken met populaties uit het Middellandse Zeegebied, Azië en Zuid-Amerika. *H. pylori*-infectie is daarnaast geassocieerd met verschillende systeemziekten, waaronder verschillende auto-immuunziekten, zoals systemische lupus erythematoses.<sup>4</sup> Hoewel onderzoek tot nu toe laat zien dat de prevalentie van een *H. pylori*-infectie bij patiënten met immuuntrombocytopenie (ITP) gelijk is aan die in de algemene populatie, is ook *H. pylori*-infectie geassocieerd met het ontstaan van ITP.<sup>5</sup> Dit is geconcludeerd op basis van de waarnemingen dat eradiceren van *H. pylori*-infectie in verschillende onderzoeken was geassocieerd met het verbeteren van het plaatjesaantal.<sup>6-8</sup> Voor het eerst werd dit in 1988 beschreven door een Italiaanse groep onderzoe-

kers die een significante stijging van het trombocytengetal zag bij 8 van de 11 ITP-patiënten na eradicatorie. Ook meer recente observationele onderzoeken bevestigen dat bij een deel van de ITP-patiënten op deze manier langdurige stijging in het aantal trombocyten kan worden bewerkstelligd.<sup>9</sup> Hoe *H. pylori*-infectie ITP zou induceren is nog grotendeels onopgehelderd.<sup>10</sup> Een van de theorieën is het optreden van moleculaire mimicry, waarbij structuren op pathogene organismen grotendeels overeenkomen met structuren van humane cellen en er naast de initieel op het pathogeen gerichte afweerreactie ook een auto-immuunrespons optreedt. Bij de *H. pylori*-infectie is het de vraag of er zogenoemde kruisreagerende antistoffen aanwezig zijn, of dat eiwitten van *H. pylori* zelf aan het bloedplaatje binden en de antistoffen alleen tegen *H. pylori* zijn gericht. Hoe in dat laatste geval een continue trombocytopenie ontstaat blijft een vraag (zie Figuur 1).<sup>1</sup> In dit artikel gaan we echter niet dieper in op de pathofysiologie van deze theorieën. Dit artikel richt zich op de kliniek, diagnostiek en behandeling van een *H. pylori*-infectie bij ITP-patiënten.

## KLINIEK

Een *H. pylori*-infectie geeft in de regel geen klachten bij de patiënten. Prospectieve onderzoeken hebben laten zien dat er geen consistente of significante verschillen zijn in de klinische

**TABEL 1.** Systematische review van Arnold et al.<sup>20</sup>

Auteur	Jaar	Land	n ITP	n HP-pos	n HP-pos treated	n HP-neg treated	% respons HP-pos	% respons HP-neg
Emilia	2007	Italië	75	38 (51%)	38	5	24	0
Michel	2004	VS	74	16 (22%)	15	10	1	0
Asahi	2006	Japan	37	26 (70%)	26	11	16	0
Inaba	2005	Japan	35	25 (71%)	25	10	11	0
Hino	2003	Japan	30	21 (70%)	0	0	–	–
Jackson	2008	Canada	22	4 (18%)	4	18	3	3
Takahashi	2004	Japan	20	15 (75%)	0	0	–	–
Ando	2004	Japan	20	17 (85%)	0	0	–	–
Kato	2004	Japan	20	17 (85%)	17	3	9	2
Morimoto	2007	Japan	15	12 (80%)	0	0	–	–
Ohguchi	2005	Japan	7	2 (32%)	0	0	–	–
<b>Totaal</b>			<b>355</b>		<b>125</b>	<b>57</b>	<b>64</b>	<b>5</b>

n ITP: aantal ITP-patiënten in het desbetreffende onderzoek  
 n HP-pos: aantal *H. pylori*-positieve patiënten met ITP  
 n HP-neg: aantal *H. pylori*-negatieve patiënten met ITP  
 Respons: dit omvat zowel partiële als complete respons

presentatie van ITP-patiënten met en zonder *H. pylori*-infectie. Een significante associatie tussen *H. pylori* en symptomen van dyspepsie zijn gerapporteerd door Michel et al., maar niet door Stasi et al.<sup>11,12</sup> Mede door de wisselend aanwezige klinische symptomen, wordt zowel in de Nederlandse richtlijn als de richtlijn van de 'American Society of Hematology' aanbevolen bij alle ITP-patiënten *H. pylori*-diagnostiek in te zetten.<sup>13,14</sup>

## DIAGNOSTIEK

Een *H. pylori*-infectie is onder andere aan te tonen door middel van een urea-ademtest, een antigeentest in feces en een antistof in serum. De urea-ademtest en de fecesantigeentest hebben de voorkeur vanwege hun hoge sensitiviteit (95%) en specificiteit (respectievelijk 93 en 92%). De fecesantigeentest is echter gemakkelijker uit te voeren en goedkoper in vergelijking met de invasievere urea-ademtest. Fecestesten zijn tevens geschikt als controle na eradicaatie, hierbij is het belangrijk om rekening te houden met een vals-negatieve

bevinding als de controletest binnen vier weken na staken van antibiotica en binnen twee weken na staken van de protonpompremmer wordt uitgevoerd.<sup>15</sup> Serumantistofbepalingen zijn wegens hun relatief lage sensitiviteit en specificiteit sinds lange tijd niet aanbevolen voor het aantonen of uitsluiten van *H. pylori*.<sup>16,17</sup>

## BEHANDELING EN EFFECTIVITEIT

Eradicatietherapie van *H. pylori* bestaat uit de zogenoemde 'tripletherapie': pantoprazol 40 mg tweemaal daags, amoxicilline 1.000 mg tweemaal daags en claritromycine 500 mg tweemaal daags, gedurende zeven dagen. Bij penicilline-overgevoeligheid wordt amoxicilline vervangen door metronidazol 500 mg tweemaal daags. Een meta-analyse uit 2007 laat voor niet-ITP-patiënten een succesvolle eradicaatie van 82-84% zien na tripletherapie.<sup>18</sup>

Er zijn verschillende onderzoeken uitgevoerd naar de effectiviteit van eradicaatie in relatie tot het verbeteren van het trombocytengetal bij ITP-patiënten. Een onderzoek uit Japan

**TABEL 2.** Systematische review van Stasi et al.<sup>12</sup>

Auteur	Jaar	Land	n ITP	n HP-pos	n HP-neg	Eradicatietherapie bij aantal patiënten	Succesvolle eradicatie bij re-test	Algehele respons in %
<b>Algeheel responspercentage</b>								<b>50,3% 'pooled' responspercentage</b>
Gasbarrini	1998	Italië	18	11	7	11	8	–
Jarque	2001	Spanje	56	40	16	32	23	13
Kohda	2002	Japan	40	25	15	19	19	63
Hino	2003	Japan	30	21	9	21	18	44
Hashino	2003	Japan	22	14	8	14	13	69
Ando	2003	Japan	61	50	11	29	27	59
Michel	2004	VS	74	16	58	15	14	29
Takahashi	2004	Japan	20	15	5	15	13	54
Sato	2004	Japan	53	39	14	32	27	56
Ando	2004	Japan	20	17	3	17	15	67
Nomura	2004	Japan	42	28	14	28	12	100
Veneri	2005	Italië	52	34	18	34	32	56
Inaba	2005	Japan	35	25	10	25	25	44
Stasi	2005	Italië en VK	137	64	73	52	52	31
Fujimura	2005	Japan	435	300	135	207	161	55
Suzuki	2005	Japan	36	25	11	25	22	28
Suvajdzic	2006	Servië	54	39	15	30	23	26
Ahn	2006	VS	15	15	0	15	15	7
Sayan	2006	Turkije	34	20	14	20	18	61
Asahi	2006	Japan	37	26	11	26	26	61
Kodama	2007	Japan	116	67	49	52	44	61
Campuzano-Maya	2007	Colombia	32	29	3	29	26	81
Estrada-Gómez	2007	Mexico	23	14	9	14	14	14
Satake	2007	Japan	38	12	26	25	23	57
Emilia	2007	Italië	75	38	37	38	25	74
<b>Totaal</b>			<b>1555</b>	<b>984</b>	<b>571</b>	<b>825</b>	<b>695</b>	

n ITP: aantal ITP-patiënten in het desbetreffende onderzoek  
n HP-pos: aantal *H. pylori*-positieve patiënten met ITP  
n HP-neg: aantal *H. pylori*-negatieve patiënten met ITP  
Respons: dit omvat zowel partiële als complete respons

**AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK**

- 1** Er is een associatie tussen *H. pylori* en immuuntrombocytopenie (ITP).
- 2** De lage kosten en geringe toxiciteit van eradicaatie in combinatie met het mogelijk voorkomen van zwaardere immuunsuppressieve behandelingen lijken het routinematig testen en eradiceren van *H. pylori* bij ITP te rechtvaardigen.
- 3** Test nieuw gediagnosticeerde ITP-patiënten routinematig op *H. pylori*.
- 4** Gebruik de fecesantigeentest voor de diagnose en start tripletherapie bij een positieve *H. pylori*-test.
- 5** Evalueer succes van de eradicaatietherapie met de fecesantigeentest indien geen trombocytensrespons is opgetreden ten minste vier weken na het staken van antibiotica en twee weken na het staken van de protonpompremmer.

laat een verbetering zien in het trombocytengenetal bij 10 van de 14 (71%) patiënten met *H. pylori*, bij wie een partiële of complete respons werd gezien (trombocytengenetal hoger dan  $50 \times 10^9/l$ ) na eradicaatietherapie.<sup>19</sup> De auteurs beschrijven echter dezelfde verbetering bij 9 van de 15 (60%) ITP-patiënten zonder *H. pylori* na tripletherapie. Dit roept de vraag op in hoeverre de trombocytensrespons bij patiënten met ITP gerelateerd is aan de *H. pylori*-infectie of wellicht deels ook aan de eradicaatietherapie zelf. Een systematische review uit 2009 naar eradicaatietherapie bij *H. pylori*-positieve en -negatieve patiënten vond echter een oddsratio van 14,5 (95%-BI 4,17-83,01) van 11 publicaties met een totaal aantal van 283 patiënten voor een verbetering van het trombocytengenetal bij patiënten met *H. pylori*-positieve infectie versus *H. pylori*-negatieve ITP-patiënten na behandeling met tripletherapie (zie Tabel 1, pagina 219).<sup>20</sup>

Concluderend lijkt er op basis van de huidige literatuur dan ook geen rol te zijn weggelegd voor de tripletherapie bij ITP-patiënten zonder *H. pylori*-infectie. Onderzoeken naar de effectiviteit van eradicaatie in het verbeteren van het trombocytengenetal bij Europese ITP-patiënten zijn schaars. Een systematische review uit 2009 van Stasi et al. van 25 publicaties met een totaal van 825 patiënten laat een algehele respons van 35,2% en een complete respons (trombocytens boven  $100 \times 10^9/l$ ) van 20,1% zien na succesvolle eradicaatie van een *H. pylori*-infectie bij ITP-patiënten.<sup>12</sup> De systematische review van Arnold et al. beschrijft een algehele respons van 53% na eradicaatie, waarbij in de review van Arnold et al. 8 van de 11 onderzoeken van Japanse auteurs zijn.<sup>20</sup> De respons verschilt verder per regio, met in Amerikaanse onderzoeken een respons van 7% en in Japan een respons tot 100%.<sup>12,20</sup> De variabiliteit in respons die wordt gevonden

zou mogelijk te maken hebben met de genetische stam van de *H. pylori*, maar een eenduidig antwoord ontbreekt vooralsnog. Tevens is weinig bekend over de langetermijneffecten van eradicaatietherapie op trombocytenaantallen van ITP-patiënten.

Concluderend lijkt er voldoende bewijs te zijn voor een verbetering van het trombocytengenetal na eradicaatie van *H. pylori* bij ITP-patiënten, waar de grote variabiliteit per regio de verwachte responspercentages in Nederland niet direct duidelijk maakt (zie Tabel 2).<sup>21-25</sup> Een controletest van *H. pylori* na eradicaatie wordt niet standaard aanbevolen in de huidige richtlijnen. Bij het uitblijven van een adequate trombocytensrespons kan mogelijk wel sprake zijn van resistentie tegen de tripletherapie. Daarnaast is therapie-ontrouw te overwegen bij therapiefalen. Hwang et al. onderzochten het succespercentage van *H. pylori*-eradicaatie bij chronische ITP-patiënten.<sup>24</sup> Een succesvolle eradicaatie werd gedefinieerd als een negatieve controletest met de urea-ademtest na vier weken na het staken van de eradicaatietherapie. Dit onderzoek liet zien dat bij 92% van de ITP-patiënten een succesvolle eradicaatie is bereikt. Het onderzoek laat zien dat succesvolle eradicaatie een significant hoger trombocytengenetal geeft twee en zes maanden na de eradicaatie vergeleken met de groepen met *H. pylori* waarbij de eradicaatie niet was geslaagd en patiënten zonder *H. pylori*-infectie. Concluderend lijkt een controle fecesantigeentest aangewezen indien eradicaatietherapie bij *H. pylori*-positieve ITP-patiënten geen trombocytensrespons tot gevolg heeft.

**CONCLUSIE**

Verschillende onderzoeken laten zien dat er een relatie bestaat tussen een *H. pylori*-infectie en secundaire ITP. Hoewel de

pathofysiologie grotendeels onduidelijk is, lijkt eradicatie van *H. pylori* wisselend een verbetering van het trombocytengetal te induceren, waarbij succesvolle eradicatie effectiever bleek. De grote regionale verschillen maken het belang voor de Nederlandse situatie onduidelijk. Onderzoeken naar de effectiviteit van eradicatie in het verbeteren van het trombocytengetal bij Europese ITP-patiënten zijn in dit opzicht schaars. De lage kosten, geringe toxiciteit en het mogelijk voorkomen van zwaardere immuunsuppressieve behandelingen lijken het routinematig testen en het geverifieerd succesvol eradicieren van *H. pylori* bij ITP-patiënten te rechtvaardigen.

## REFERENTIES

- Cines DB, et al. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2009;46(1 Suppl 2):S2-14.
- Suerbaum S, et al. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-86.
- Ansari S, et al. Current understanding and management of Helicobacter pylori infection: an updated appraisal. *F1000 Res* 2018;7.
- Liu Y, et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: a retrospective study. *Medicine* 2016;95:e5565.
- Stasi R, et al. Helicobacter pylori and chronic ITP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;206-11.
- Gasbarrini A, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1998;352:878.
- Emilia G, et al. Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:812-4.
- Franchini M, et al. Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia. *Platelets* 2006;17:71-7.
- Frydman GH, et al. Helicobacter pylori eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura: a review and the role of biogeography. *Helicobacter* 2015;20:239-51.
- Kuwana M. Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014;20:714-23.
- Michel M, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and Helicobacter pylori infection. *Arch Intern Med* 2002;162:1033-6.
- Stasi R, et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009;113:1231-40.
- Neunert C, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
- Schipperus MR, et al. Richtlijn ITP. *Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:122-31.
- Asfeldt AM, et al. Accuracy of a monoclonal antibody-based stool antigen test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1073-7.
- Saad RJ. Helicobacter pylori infection: who and how to test? *J Clin Outcomes Management* 2012;19:158-66.
- Wang D, et al. Clinical implication of immunoglobulin G levels in the management of patients with Helicobacter pylori infection. *J Am Board Fam Med* 2014;27:682-9.
- Rodgers C, et al. A meta-analysis of the success rate of Helicobacter pylori therapy in Canada. *Can J Gastroenterol* 2007;21:295-300.
- Nagata A, et al. Significance of lymphocyte counts at diagnosis in the management of ITP: the relationship between lymphocyte counts and treatment success in H. pylori-infected patients. *Int J Hematol* 2015;101:268-72.
- Arnold DM, et al. Platelet count response to H. pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. pylori infection: a systematic review. *Haematologica* 2009;94:850-6.
- Akl HK, et al. Usefulness of Helicobacter pylori eradication for platelet recovery in Egyptian idiopathic thrombocytopenic purpura patients. *Life Sci J Acta Zhengzhou University Overseas Ed* 2012;9:825-9.
- Amiri M. Impact of Helicobacter pylori eradication therapy on platelet counts in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Glob J Health Sci* 2015;8:35-40.
- Barbosa AM, et al. Platelet count response to Helicobacter pylori eradication for idiopathic thrombocytopenic purpura in northeastern Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2018;40:12-7.
- Hwang JJ, et al. The effects of Helicobacter pylori eradication therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Gut Liver* 2016;10:356-61.
- Li CX, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nan fang yi ke da xue xue bao [Journal of Southern Medical University]* 2009;29:1243-4.