

# Dyspepsia and campylobacter associated gastritis : clinical and pathological studies

## Citation for published version (APA):

Loffeld, R. J. L. F. (1989). *Dyspepsia and campylobacter associated gastritis : clinical and pathological studies*. Rijksuniversiteit Limburg.

## Document status and date:

Published: 01/01/1989

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

---

Upper abdominal complaints frequently occur and are widespread. In about two third of the patients an anatomical or radiological diagnosis can be made after invasive and/or non-invasive investigations. The remainder of the patients by definition suffer from so-called non-ulcer dyspepsia.

Non-ulcer dyspepsia probably is not a single entity and is accompanied by a vague clinical syndrome, for which no effective therapy is available. Suspected underlying conditions for the syndrome are histologically confirmed gastritis and motility disorders.

Gastritis, however, can be found in symptomatic as well as asymptomatic individuals. In several studies asymptomatic gastritis was found with increasing age. Therefore, many authors regarded gastritis as an aging phenomenon of the stomach without clinical significance.

In 1984 a revival in the interest for gastritis and hence also for non-ulcer dyspepsia arose due to the description of *Campylobacter pylori*, a Gram negative microorganism which subsequently appeared to be closely associated with a special type of gastritis. As a result it was thought that patients with non-ulcer dyspepsia might suffer from *Campylobacter* associated gastritis and might benefit from antibacterial therapy.

In this thesis several studies are presented on the relation of *Campylobacter* associated gastritis and non-ulcer dyspepsia, the scope and outline of which are described in chapter 1.

Chapter 2 provides a review of the literature on dyspepsia, *Campylobacter pylori*, and gastritis. Three different types of gastritis are presently discriminated. The most prevalent is type B (antral) gastritis, which appeared to be strongly associated with *Campylobacter pylori*. In different sections of this chapter the microbiological, morphological, and histological characteristics of this bacterium are described. In the final paragraph the hypotheses currently proposed concerning possible

pathophysiological mechanisms of the bacterium in the causation of gastritis are outlined.

In the study of *Campylobacter* associated gastritis it is of crucial importance to develop sensitive and reliable detection methods. In chapter 3 it is demonstrated that the modified Giemsa stain is more sensitive for the detection of *Campylobacter pylori* in histological sections than the silver stain according to Warthin and Starry, which so far has been most frequently employed. Chapter 4 further elaborates detection methods and compares the modified Giemsa stain, an immunoperoxidase stain using a polyclonal antiserum against *Campylobacter pylori* and microbiological culture of the microorganism. The immunoperoxidase stain appeared to show the highest diagnostic yield. Our data indicate that culture is specific but lacks sensitivity. This poor sensitivity can be explained by the correlation between culture results and bacterial load in the gastric biopsy specimens. Negative cultures more frequently occurred in cases with low bacterial load. Therefore especially in cases in which biopsies are performed during follow-up after therapeutical intervention, whereby bacterial load is presumably decreased as a result of therapy, it is of crucial interest to apply the most sensitive detection method to differentiate between eradication and suppression of *Campylobacter pylori*. To this effect the modified Giemsa stain but even more so the immunoperoxidase method have proven to be of great use.

In chapter 3 the results of a study on the prevalence of *Campylobacter* associated gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia are reported. Over 50% of the studied patients appeared to show signs of *Campylobacter* associated gastritis, *Campylobacter pylori* frequently being detectable in high numbers. When normal gastric mucosa was found 43% of the cases appeared to show *Campylobacter pylori* in low numbers. From these results we concluded that the relation between *Campylobacter pylori* and gastritis is not qualitative, as generally assumed, but rather quantitative. This conclusion led us to the hypothesis that a balance exists between local mucosal defense mechanisms on the one hand and bacterial virulence and load on the other hand, which, when distorted would lead to overt gastritis possibly with

dyspeptic complaints. However, no difference in clinical presentation between patients with or without *Campylobacter pylori* infection could be demonstrated.

The systemic antibody response directed to *Campylobacter pylori* could be used to diagnose *Campylobacter* associated gastritis. Chapter 5 explores the feasibility of this option using an ELISA procedure to detect anti *Campylobacter pylori* antibodies. The results of this ELISA appeared to show a correlation with the presence or absence of *Campylobacter* associated gastritis and demonstrated extremely high positive and negative predictive values. It would appear possible to diagnose *Campylobacter* associated gastritis solely by determining this antibody titre. A decision scheme is, therefore, proposed which potentially could lead to a more efficient use of upper gastrointestinal endoscopy omitting gastroscopy in a considerable number of cases. Before this proposed working method can be generally employed, however, more data should be available on the prevalence and significance of *Campylobacter* associated gastritis in conditions other than peptic ulcer disease and gastritis. In addition the question concerning the necessity of treatment of *Campylobacter* associated gastritis should be properly addressed.

Detection of antibodies is useful for epidemiological studies. Such a study is presented in chapter 6 in which the prevalence of antibodies in two different groups of individuals is studied. "Healthy" blood donors were compared with patients visiting the outpatient clinics or admitted in hospital not because of dyspeptic complaints. The number of positive sera was significantly higher in patients as compared to "healthy" blood donors. This supports the hypothesis presented in chapter 3. We assume that the balance between defense mechanisms and virulence of *Campylobacter pylori* is more often distorted in patients as a result of their underlying disease. In addition an increasing occurrence of antibodies against *Campylobacter pylori* with rising age was demonstrated.

In chapter 7 the results of a retrospective study on the prevalence of *Campylobacter* associated gastritis in the partially resected stomach are presented. Because *Campylobacter* associated gastritis is strongly correlated with peptic ulcer disease it is

of interest to study the role of *Campylobacter pylori* in this condition by evaluating the fate of the microorganism after installment of effective anti-ulcer therapy. The data indicate that gastritis in the gastric remnant still is associated with *Campylobacter pylori* while after removing the antrum the microorganism is eradicated at the stomal site in half of the cases. The gastritis at this site persists, probably due to reflux of bile which has bactericidal properties and induces gastritis. It is concluded that *Campylobacter pylori* only has an additional role in the pathogenesis of peptic ulcer disease and that there are more factors in the pathogenesis of gastritis, like bile reflux. The question as to whether patients with *Campylobacter* associated gastritis and non-ulcer dyspepsia benefit from anti *Campylobacter pylori* therapy is addressed in chapter 8. The results of a randomised placebo controlled therapeutic intervention study with colloidal bismuth subcitrate are presented. After a 28 days course of colloidal bismuth subcitrate a marked decrease in *Campylobacter pylori* colonization was observed with an improvement of gastritis score. This suggests a pathogenetic relation between *Campylobacter pylori* and gastritis. Placebo therapy did not show any effect, neither on the histological picture nor on the colonization grade of *Campylobacter pylori*. Eradication of *Campylobacter pylori* with this therapy only occurred in a small number of patients. Improvement of complaints occurred in a large number of patients from the group treated with colloidal bismuth subcitrate as well as from the group treated with placebo. However, the improvement of nausea and meteorism were better in the treatment group. It is concluded that *Campylobacter* associated gastritis improves after treatment with colloidal bismuth subcitrate. The clinical effect, however, largely appeared to be due to a placebo effect.

The final chapter provides an epilogue on the subject. Supported by data from the literature it is argued that gastritis is the result of several impeti acting in concert with each other. Among these are hot foods, spices, alcohol and *Campylobacter pylori*, which probably is the most important impetus. The relation of *Campylobacter* associated gastritis and non-ulcer dyspepsia is not clear due to the vague definition of the

syndrome and incompleteness of the questionnaires used for the assessment of complaints. Although the clinical significance of Campylobacter associated gastritis is not yet fully appreciated, the condition has a meaning in patients with non-ulcer dyspepsia since in these patients the prevalence of Campylobacter associated gastritis is considerably higher as compared to "healthy" individuals. Future research should be directed to the identification of those patients with non-ulcer dyspepsia and Campylobacter associated gastritis in whom the contribution of Campylobacter pylori is significant and who might benefit from anti Campylobacter pylori therapy. Histological and serological studies in patients with non-ulcer dyspepsia and healthy individuals, using computerized questionnaires including all possible dyspeptic complaints with duration and severity, are necessary to definitely answer the question concerning the clinical relevance of the infection and the necessity of treatment of Campylobacter associated gastritis.



## SAMENVATTING

---

Dyspeptische klachten komen frequent voor. Bij ongeveer tweederde deel van de patiënten kan na invasief en/of non-invasief onderzoek een macroscopische of röntgenologische diagnose gesteld worden. Bij de overige patiënten is er, per definitie, sprake van een non-ulcer dyspepsie.

Non-ulcer dyspepsie is vermoedelijk multifactorieel en gaat gepaard met een vaag klinisch syndroom. Effectieve behandeling is in het algemeen niet mogelijk. Histologisch aangetoonde gastritis en/of motiliteitsstoringsen zijn mogelijke oorzaken van non-ulcer dyspepsie.

Gastritis komt voor bij patiënten met dyspeptische klachten maar ook bij asymptomatische "gezonde" individuen, met name ouderen. In diverse studies werd geen samenhang gevonden tussen de aanwezigheid van dyspeptische klachten en gastritis. Gastritis werd dan ook door vele auteurs beschouwd als een verouderingsverschijnsel van de maag zonder enige klinische betekenis.

In 1984 herleefde de belangstelling voor gastritis, en daarmee ook voor non-ulcer dyspepsie, door de beschrijving van een Gram negatief microorganisme, *Campylobacter pylori*, dat zeer nauw samenhangt met type B (antrum) gastritis. De correlatie van *Campylobacter pylori* met gastritis is zo groot dat een oorzakelijke rol voor de hand ligt. *Campylobacter gastritis* kan een behandelingsperspectief bieden voor patiënten met non-ulcer dyspepsie.

In dit proefschrift worden een aantal studies gepresenteerd over de relatie van *Campylobacter gastritis* met non-ulcer dyspepsie, waarvan de onderlinge samenhang in hoofdstuk 1 is aangegeven.

In hoofdstuk 2 wordt een literatuur overzicht met betrekking tot dyspepsie, gastritis en *Campylobacter pylori* gepresenteerd. Gastritis wordt onderverdeeld in drie types, waarvan de type B (antrum) gastritis het meeste voorkomt. De antrum gastritis hangt



nauw samen met de aanwezigheid van *Campylobacter pylori*. De microbiologische, morfologische en histologische kenmerken van het micro-organisme worden beschreven. In de laatste paragraaf van dit hoofdstuk worden de mogelijke pathofysiologische mechanismen, volgens welke *Campylobacter pylori* gastritis kan veroorzaken, geschetst.

Goede en betrouwbare diagnostiek is noodzakelijk. In hoofdstuk 3 wordt aangetoond dat de gemodificeerde Giemsa kleuring sensitiever is voor het aantonen van *Campylobacter pylori* in histologische preparaten dan de, in de literatuur vaak gebruikte, zilver kleuring volgens Warthin en Starry. In hoofdstuk 4 wordt verder ingegaan op de histologische diagnostiek en worden de gemodificeerde Giemsa kleuring, een immunoperoxidase kleuring met een polyclonaal antiserum tegen *Campylobacter pylori* en de kweek vergeleken. De immunoperoxidase kleuring blijkt de hoogste diagnostische opbrengst te hebben. De kweek is weliswaar zeer specifiek maar slechts weinig sensitief. Deze lage sensitiviteit wordt verklaard door de correlatie van de kweekresultaten met de hoeveelheid aanwezige micro-organismen in het antrum biopt. Negatieve kweken komen significant vaker voor in die gevallen waarbij sprake was van een lage kolonisatiegraad van *Campylobacter pylori*. Vooral in die gevallen waarbij biopten genomen worden in het kader van follow-up na therapeutische interventie, waarbij aangenomen kan worden dat de kolonisatiegraad van *Campylobacter pylori* afneemt als gevolg van de behandeling, is het van belang om de meest sensitieve diagnostische methode te gebruiken. Adequate diagnostiek is van belang om te differentiëren tussen eradicatie en suppressie van *Campylobacter pylori*. De gemodificeerde Giemsa kleuring en de immunoperoxidase kleuring hebben hun bruikbaarheid in dit verband bewezen.

In hoofdstuk 3 worden de resultaten beschreven van het voorkomen van *Campylobacter gastritis* bij patiënten met non-ulcer dyspepsie. Ruim 55% van de patiënten blijkt een *Campylobacter gastritis* te hebben. In 43% van de gevallen met normale antrum mucosa wordt bij histologisch onderzoek *Campylobacter pylori* gevonden, echter in lage kolonisatiegraad. Bij gastritis is de kolonisatie graad in het merendeel van de gevallen veel hoger. De samenhang van *Campylobacter pylori* met gastritis is niet

kwalitatief, zoals aanvankelijk verondersteld werd in de literatuur, maar kwantitatief. In dit onderzoek wordt geen verschil gevonden in klinische presentatie tussen patiënten met of zonder gastritis of patiënten met of zonder Campylobacter pylori. De aanwezigheid van de kwantitatieve samenhang van Campylobacter pylori met gastritis heeft tot de volgende hypothese geleid: er bestaat een balans tussen mucosa afweer enerzijds en virulentie en aantal bacteriën anderzijds. Wanneer deze balans verstoord wordt, kan dit leiden tot toename van het aantal microorganismen met het ontstaan van een gastritis.

De bepaling van IgG antilichamen gericht tegen Campylobacter pylori is zinvol in de diagnostiek van Campylobacter gastritis. In hoofdstuk 5 worden de resultaten gepresenteerd van een studie die gebruik maakt van een ELISA techniek. De hoogte van de geme-ten exinctie waarde correleert goed met de aanwezigheid of afwe-zigheid van een Campylobacter gastritis. De ELISA die gebruikt wordt heeft een hoge positieve en negatieve voorspellende waarde. Hieruit volgt dat de antilichaam respons is te gebruiken als een screening op de aanwezigheid van Campylobacter gastritis. Er wordt een beslisboom gepresenteerd die zou kunnen leiden tot een efficiënter gebruik van de gastroscoopie. Echter voordat deze beslisboom toegepast kan worden moeten meer gegevens bekend zijn over het voorkomen en de relevantie van Campylobacter gastritis bij andere aandoeningen dan gastritis en het peptisch ulcus lijden. Bovendien moet de vraag of een Campylobacter gastritis behandeling behoeft definitief beantwoord worden.

De bepaling van antilichamen is bruikbaar voor epidemiolo-gisch onderzoek. In hoofdstuk 6 wordt een studie gepresenteerd over het voorkomen van antistoffen bij twee verschillende populatiegroepen. "Gezonde" donoren worden vergeleken met patiënten die de polikliniek bezochten of opgenomen waren en die niet onderzocht werden in verband met dyspeptische klachten. Het blijkt dat antilichamen en dus gastritis significant vaker voorkomen bij patiënten. De verklaring hiervoor is mogelijk de in hoofdstuk 3 beschreven hypothese. Het is aannemelijk dat de balans tussen afweer en virulentie bij patiënten vaker verstoord is als gevolg van een onderliggende ziekte. De prevalentie in het voorkomen van antistoffen stijgt met de leeftijd.

Hoofdstuk 7 beschrijft een retrospectief onderzoek naar het voorkomen van *Campylobacter gastritis* in de resectie maag. Omdat *Campylobacter gastritis* ook nauw samenhangt met het peptisch ulcus lijden is het mogelijk om de rol van *Campylobacter pylori* bij het peptisch ulcus lijden te onderzoeken door te evalueren wat er gebeurt met het micro-organisme na effectieve anti-ulcer behandeling. Uit de resultaten blijkt dat gastritis in de "rest-maag" geassocieerd blijft met de aanwezigheid van *Campylobacter pylori*. Echter slechts in de helft van de gevallen van anastomose gastritis is het micro-organisme aanwezig. Dit kan verklaard worden door gallige reflux, die enerzijds bactericide is en anderzijds een gastritis induceert. Geconcludeerd wordt dat *Campylobacter pylori* na maagresectie aanwezig blijft, dat de gastritis in de restmaag geassocieerd blijft met het micro-organisme en dat de bacterie slechts een additionele rol speelt in de genese van het peptische ulcus lijden. Bovendien spelen meer factoren een rol in de genese van gastritis, onder anderen gallige reflux.

De vraag of patiënten met non-ulcer dyspepsie en *Campylobacter gastritis* baat hebben bij een anti *Campylobacter pylori* behandeling wordt benaderd in hoofdstuk 8. De resultaten van een dubbelblinde placebo gecontroleerde trial met colloidaal bismuth subcitraat worden gepresenteerd. Na een 28 daagse behandeling treed een significante daling op van de kolonisatie graad van *Campylobacter pylori* die gepaard gaat met een significante verbetering van het histologisch beeld. Dit suggereert een pathogenetische relatie van *Campylobacter pylori* met gastritis. In de placebo groep treden geen veranderingen op ten opzichte van de uitgangssituatie. Volledig verdwijnen van *Campylobacter pylori* treedt slechts in een klein aantal gevallen op. De klachten namen af, zowel bij de patiënten die met colloidaal bismuth behandeld werden, als bij de patiënten die de placebo kregen. Echter misselijkheid en het opgeblazen gevoel nemen duidelijker af in de met colloidaal bismuth behandelde groep. Geconcludeerd wordt dat de gastritis verbetert na behandeling met colloidaal bismuth subcitraat. Het klinisch effect blijkt echter goeddeels een placebo effect.

Het laatste hoofdstuk geeft een beschouwing over de relevantie van *Campylobacter gastritis* bij patiënten met non-ulcer dyspepsie. Gastritis wordt door ons beschouwd als het gevolg van verschillende noxen, zoals alcohol, kruiden, roken en *Campylobacter pylori*, die waarschijnlijk de belangrijkste noxe is. De relatie tussen *Campylobacter gastritis* en non-ulcer dyspepsie is nog niet geheel opgehelderd, mede door de "vaagheid" van het syndroom en de onvolledige vragenlijsten die gebruikt werden voor de klinische evaluatie. Dat er echter een relatie is moge blijken uit onze bevinding dat de prevalentie van *Campylobacter gastritis* bij patiënten met non-ulcer dyspepsie hoger is dan bij "gezonden".

Toekomstig onderzoek moet erop gericht zijn om die patiënten met non-ulcer dyspepsie en *Campylobacter gastritis* te identificeren bij wie *Campylobacter pylori* de grootste rol speelt en die dus baat kunnen hebben bij anti *Campylobacter pylori* therapie. Routinematig histologisch en serologisch onderzoek bij patiënten met non-ulcer dyspepsie en bij "gezonden", waarbij gebruik gemaakt wordt van uitvoerige computer gestuurde vragenlijsten, is nodig om de relatie van non-ulcer dyspepsie met *Campylobacter gastritis* en de noodzaak tot behandeling definitief vast te stellen.