

Algemeen medische informatie

Helicobacter pylori

De ontdekking van *Helicobacter pylori* is een dramatisch gebeuren geweest voor de artsen-wereld. Dertig, veertig jaar lang waren ze gebrainwashed dat zuur dé overheersende factor was bij maag- en darmzweren en dan blijkt dat plotseling een vrij ondergeschikt iets te zijn: de infectie met *H. pylori* is alles bepalend voor deze aandoeningen.¹ Voor veel artsen was dat moeilijk te accepteren. In het begin waren er zelfs twee kampen, de 'believers' en de 'non-believers'. Dat laatste kamp is nu praktisch verdwenen. Een verder probleem bij de acceptatie was dat de farmaceutische industrie 10 jaar geleden, toen *H. pylori* werd ontdekt, volledig geobsedeerd was door middelen om de zuurvorming in de maag te onderdrukken. Ze hadden net allemaal prachtige medicijnen ontwikkeld, zoals H_2 -receptorblokkers (bijv. cimetidine) en protonpompremmers (bijv. omeprazol). Daarmee kan men zweren prima genezen, maar zodra men met die middelen stopt, komen de meeste zweren toch weer terug. Nu men weet dat het aan *H. pylori* ligt, is dat anders: als deze bacterie is uitgeroeid, ligt het succespercentage op bijna 97%.

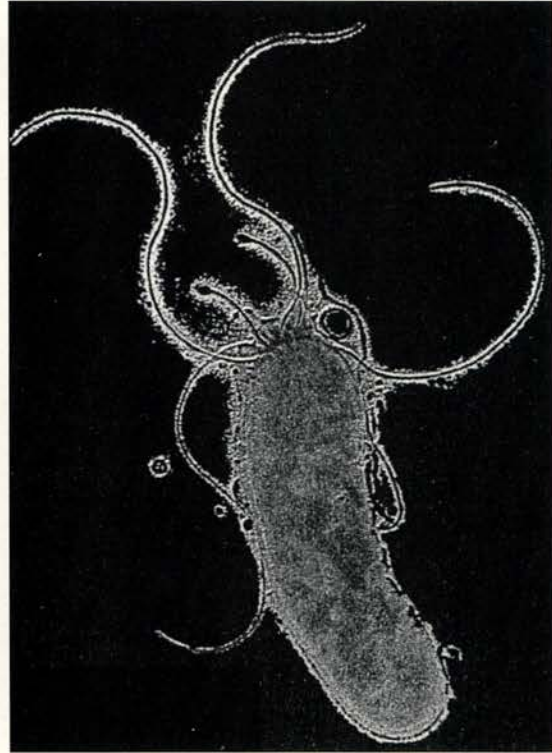
Het verhaal van *Helicobacter pylori* begint in 1983. Toen meldden twee Australische artsen, Robin Warren en Barry Marshall, in een ingezonden brief aan *The Lancet* dat zij spiraalvormige bacteriën hadden aangetroffen bij praktisch alle patiënten met een ontstoken maagwand.² Zij opperden – heel voorzichtig – dat deze bacteriën een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van maagzweren en zweren in de twaalfvingerige darm. Deze suggestie klonk andere artsen dusdanig bizar in de oren dat ze aanvankelijk reageerden met ongeloof. Er waren veel critici, die volhielden dat *H. pylori* niet veel meer was dan een onschuldige commensaal in de maag, maar het is nu bewezen dat dit niet juist is.

H. pylori maakt de verbindingen tussen de cellen van de maagwand kapot. Normaal zijn die zeer hecht. De maagwand is een zogenaamde 'tight barrier', dus niet permeabel. *H. pylori* tast dat aan. Daardoor kan er wat zuur teruglekken in de maagwand. Uiteindelijk gaan daardoor cellen stuk. Er ontstaat een ontstekingsreactie met allerlei afweercellen. Die kunnen echter *H. pylori* niet volledig uitroeien. Hij verdedigt zich met het enzym katalase tegen de agressieve zuurstofradicalen die de afweercellen op hem richten. Bovendien kunnen de afweercellen niet goed functioneren in het zure milieu van de maag. *H. pylori* blijft dus in leven en veroorzaakt een chronische ontsteking van het maagslijmvlies.

Er is vroeger gedacht dat zo'n chronische ontsteking een normaal fenomeen was: het kwam bij zeker de helft van de mensen voor en er was geen relatie met klachten. Nu weet men dat het niet normaal is. Het treedt bij uitstek op als er *H. pylori* zit en als men die bacterie wegwerkt met antibiotica, verdwijnt de maagontsteking.

Soms verloopt de ontsteking echter feller en ontstaat er een maagzweer (ulcus ventriculi). Dan zijn er dyspeptische klachten: een onaangenaam, soms pijnlijk gevoel in de bovenbuik, misselijkheid en overgeven. Veel maagzweren ontstaan overigens niet primair door *H. pylori*, maar als gevolg van irritatie door pijnstillers. *H. pylori* verergert het proces.

Een complicatie die veel vaker voorkomt, is een zweer in het stuk darm dat op de maag volgt, de twaalfvingerige darm



Helicobacter pylori

(duodenum). Bij die patiënten is de ontsteking vooral gelokaliseerd in het onderste deel van de maag (antrum) en is veel heftiger. Als reactie daarop maken die patiënten meer gastrine na de maaltijden. Gastrine zet de zuurproductie aan en dat leidt ertoe dat er zelfs in de twaalfvingerige darm hier en daar maagachtige celletjes ontstaan: maagmetaplasie. Zo ontstaat er in de darm een milieu waar *H. pylori* zich lekker bij voelt. Hij gaat zich daar vermenigvuldigen en uiteindelijk ontstaat er dan een zweer in de twaalfvingerige darm (ulcus duodeni). Vroeger dacht men dat stress de oorzaak was; deze zou de zuurproductie verhogen en daardoor zouden de zweren ontstaan. Nu is het zeker dat *H. pylori* de dominante factor is in het ontstaan van het duodenale ulcus. Vanuit medisch oogpunt is dat spectaculair, want de vroegere gedachte 'zweren komen van stress, alcohol en roken' blijkt opeens achterhaald. Een zweer in het duodenum is een infectieziekte! Als men *H. pylori* met antibiotica weet te bestrijden, dan komt die zweer niet terug. Terwijl als men mensen melk geeft en bedrust of een zuurremmer, dan geneest die zweer wel tijdelijk, maar als men een dergelijke behandeling weer stopt dan heeft zeker 50% van de patiënten na een jaar weer een zweer.

Helicobacter-infectie: ontstaan en behandeling

De infectie met *H. pylori* is de meest frequente infectieziekte in de wereld. In de ontwikkelingslanden is 80% van de kinderen al op tweejarige leeftijd geïnfecteerd. In Nederland ligt dit percentage veel lager: bij jonge mensen rond 25% en rond het

zestigste jaar ongeveer 40%. Dat heeft alles te maken met hygiënische omstandigheden. Als men eenmaal besmet is met *H. pylori*, houdt men hem meestal levenslang. Men kan hem met de eigen immuniteit praktisch niet uitroeien.

Het is nog steeds onduidelijk hoe de bacterie precies wordt overgedragen. *H. pylori* kan nergens anders leven dan in de maag van de mens; hij moet zich dus verspreiden van persoon tot persoon. De meeste besmettingen treden al op bij kinderen. Vermoedelijk gaat het via speeksel dat besmet is met braaksel. In de ontlasting wordt *H. pylori* normaal niet aangetroffen. Dat gebeurt alleen onder speciale omstandigheden, bij voorbeeld bij diarree. Recent is gebleken dat *H. pylori* bij mensen met een chronische gastritis ook vaak in de gingivale pockets en in de tandplaque voorkomt. Ook in chronische ulcera van het mondslijmvlies is in 20% van de gevallen *H. pylori* aangetroffen.³

Tegenwoordig behandelt men zweren in de maag en het duodenum, zoals gezegd, bij voorkeur met antibiotica. Een probleem is echter dat *H. pylori* bijzonder moeilijk te bestrijden is. Hij ontwikkelt snel een resistentie tegen de meeste antibiotica. In Australië heeft men al experimenterend de tripletherapie ontwikkeld, een combinatie van drie verschillende antibiotica (bismuth, tetracycline en metronidazol). Vorig jaar stonden in *The Lancet* de resultaten van deze aanpak in de daaraan voorafgaande zes jaar beschreven en daaruit blijkt dat de patiënten bij wie *H. pylori* verdwenen is, echt genezen zijn en hun maagzweer niet terugkrijgen.⁴ Een belangrijk nadeel van deze triple-therapie is wel dat deze nogal omslachtig is en dat er frequent bijwerkingen voorkomen.

Er wordt dan ook gezocht naar alternatieven. Zo is er geëxperimenteerd met een combinatie van een zuurremmer (omeprazol) en het antibioticum amoxicilline, maar dat bleek uiteindelijk toch minder effectief. Er zijn nu in Nederland zelfs artsen die pleiten voor een quadrupel-therapie gedurende slechts één week, een combinatie van drie antibiotica (bismuth, tetracycline en metronidazol) met de zuurremmer omeprazol. Het gaat dan om een kuur van 17(!) tabletten per dag, maar na een week heb je meer dan 90% kans dat de maagklachten definitief verdwenen zijn. De bijwerkingen zijn niet gering. Ongeveer 70% van de patiënten had tijdens zo'n kuur duidelijke klachten, meestal misselijkheid. Braken was gelukkig zeldzaam. Verder werd de ontlasting vaak dunner en zwart. Ook klagen veel patiënten over een wat vieze, metaalachtige smaak in de mond. Het is dus doorzetten voor de patiënten, maar in de meeste gevallen lukt dat. De patiënten zijn zeer gemotiveerd, omdat ze al jaren klachten hebben.

Helicobacter pylori en ontstaan van maagcarcinoom

Een paar jaar geleden werd geopperd dat *H. pylori* mogelijk ook een rol speelt bij het ontstaan van het maagcarcinoom. De gedachte was dat een chronische ontsteking van het maagslijmvlies op den duur weleens zou kunnen leiden tot een definitieve beschadiging van het slijmvlies, ondanks het feit dat mensen er geen van last van hebben. Als namelijk de normale cellen van de maagwand verloren gaan, komen er darmslijmvliescellen voor in de plaats. De patholoog spreekt dan van intestinale metaplasie en daarvan is bekend dat het een verhoogd risico geeft op het ontstaan van kanker. Darmslijmvliescellen hebben een ander delingspatroon en geven eerder aanleiding tot kwaadaardige veranderingen. Er zijn nu meer

grote onderzoeken gepubliceerd die dit onderbouwen. Zo is in de 'Eurogast'-studie op wel dertig verschillende plaatsen in de wereld gekeken naar het verband tussen het voorkomen van *Helicobacter*-infecties en het voorkomen van maagkanker en daar bleek een heel nauwe correlatie tussen te bestaan.⁵ In andere studies heeft men gebruik gemaakt van bloedbanken. Daarin was bloed van twintig jaar geleden bewaard. In dat bloed kon de aanwezigheid van antistoffen tegen *H. pylori* worden opgespoord. De mensen die twintig jaar geleden serologisch positief waren voor *H. pylori*, waren dezelfde die later een maagcarcinoom kregen. En hoe hoger de concentratie antistoffen, hoe groter de kans op een carcinoom. Het wijst allemaal in de richting van *H. pylori*!

Deze hypothese wordt ondersteund door een zojuist gepubliceerd onderzoek van de Vrije universiteit. De gastroenteroloog dr. E.J. Kuipers toont daarin aan dat de onmtwikkeling van atrofisch maagslijmvlies grotendeels beperkt blijft tot de subgroep van mensen die geïnfecteerd zijn met *H. pylori*.⁶ Mede op grond van dit onderzoek heeft de Wereldgezondheidsorganisatie besloten om een infectie met deze bacterie te classificeren als een belangrijke risicofactor voor het krijgen van maagkanker. Voor de situatie in Nederland wordt naar een voorzichtige schatting tussen 50% en 70% van de maagkankers in feite veroorzaakt door een langdurige infectie met *H. pylori*.

De volgende stap is natuurlijk of men met dit gegeven daadwerkelijk iets kan doen. Ter preventie van kanker zou men alle mensen met een atrofische gastritis moeten behandelen met antibiotica, maar dat is vanwege de veeleisende therapie niet haalbaar. Er wordt daarom gedacht aan een vaccin. In eerste instantie werd gezegd dat dat voor een *H. pylori* niet kan werken. Alle mensen vertonen tenslotte al een chronische afweerreactie, een chronische gastritis. Er bestaan ook al afweerstoffen in het bloed en toch verdwijnt *H. pylori* nooit spontaan. Uit experimenten bij proefdieren blijkt echter dat een sterke concentratie van een immunogeen eiwit van *H. pylori*, het urease, gecombineerd met cholera-toxine om de afweer extra op te peppen, ervoor zorgt dat niet-geïnfecteerde muizen niet meer besmet kunnen raken en geïnfecteerde muizen de infectie kwijtraken.⁷ De gedachte aan een vaccin is dus wat hoopvoller dan eerst werd gedacht. Het eerste onderzoek bij de mens naar de effectiviteit van vaccins tegen *H. pylori* is al begonnen.

Literatuur

- 1 Tytgat GNJ, Lee A, Graham DY et al. The role of infectious agents in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Intern* 1993; 6: 76-89.
- 2 Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273-5.
- 3 Leimola-Virtanen RE, Happonen R-P, Syrjänen SM. Cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* found in oral mucosal ulcers. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 14-7.
- 4 Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJE et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 258-60.
- 5 Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-62.
- 6 Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525-8.
- 7 Tompkins LS, Falkow S. The new path to preventing ulcers. *Science* 1995; 267: 1621-2 en 1655-8.

J.B. Meijer van Putten, wetenschapsjournalist