

MICROBIOLOOG MARTIN BLASER OVER DE BEDREIGINGEN VAN ONZE BACTERIËLE FLORA

Aanval op het menselijk koraalrif

Door overmatig en ongericht gebruik van antibiotica bij jonge kinderen is de diversiteit van ons microbioom ondermijnd. Staan we daardoor aan de vooravond van een 'antibiotische winter'?

Dat bacteriën toenemend resistent worden voor antibiotica, is inmiddels een erkend probleem. Microbioloog Martin Blaser zal de laatste zijn om dat vraagstuk te onderschatten. Maar hij vindt dat grote bezorgdheid over een ander nijpend probleem minstens zo gepast is. Hij ziet in de opmars van het gebruik van antibiotica, de gestage afname van onze interne microbiologische diversiteit en de tegelijkertijd stijgende incidentie van astma, obesitas, juveniele diabetes, inflammatoire darmziekten en verschillende allergieën meer dan een toevallig correlatief verband.

Hij wijdde er vorige week de jaarlijkse Anatomische Les van AMC en VUmc aan, en publiceerde er een alarmerend boek over: *Missing microbes. How the overuse of antibiotics is fueling our modern plagues*, in het Nederlands beschikbaar onder de minder omineuze titel: *De beestjes in ons. Het belang van bacteriën*.

In de lounge van zijn Amsterdamse hotel legt hij geduldig uit hoe het volgens hem zit. De aanwijzingen stapelen zich volgens hem op dat 'ons microbioom' – de voor elk mens unieke, zeer gevarieerde populatie van al zijn bacteriën – onze gezondheid veel sterker bepaalt dan

altijd werd gedacht. En dat structurele verstoringen daarvan door onverstandig gebruik van antibiotica tot ziekten leiden. Ofschoon hij wel onmiddellijk een disclaimer inbouwt: 'Ik wil niet beweren dat verstoringen van onze microbiële huishouding de enige oorzaak zijn van de opkomst van welvaartsziekten en allergieën.'

Ongewenste invloeden

Blaser koesterde – 'net als alle artsen' – lange tijd twee geloofsartikelen: 'Ten eerste: mensen hebben een stabiele bacteriële flora. En ten tweede: antibiotica verstoren misschien de balans in die flora, maar dat duurt slechts kort en wordt vrij snel hersteld. Maar nu daagt het inzicht dat antibiotica niet alleen de bacterie doden waartegen ze worden voorgeschreven, maar dat ze en passant ook een hoop onschuldige en voor ons nuttige exemplaren voorgoed uitschakelen.' Blaser weet nog wanneer hij zelf van zijn geloof viel. 'Een jaar of tien geleden sprak ik een jonge wetenschapper die zich ging bezighouden met endocrinologie en metabolische processen bij dieren. Ik vermoedde dat hij wist dat boeren hun vee vanaf de geboorte antibiotica in lage doses geven om infecties te voorkomen.

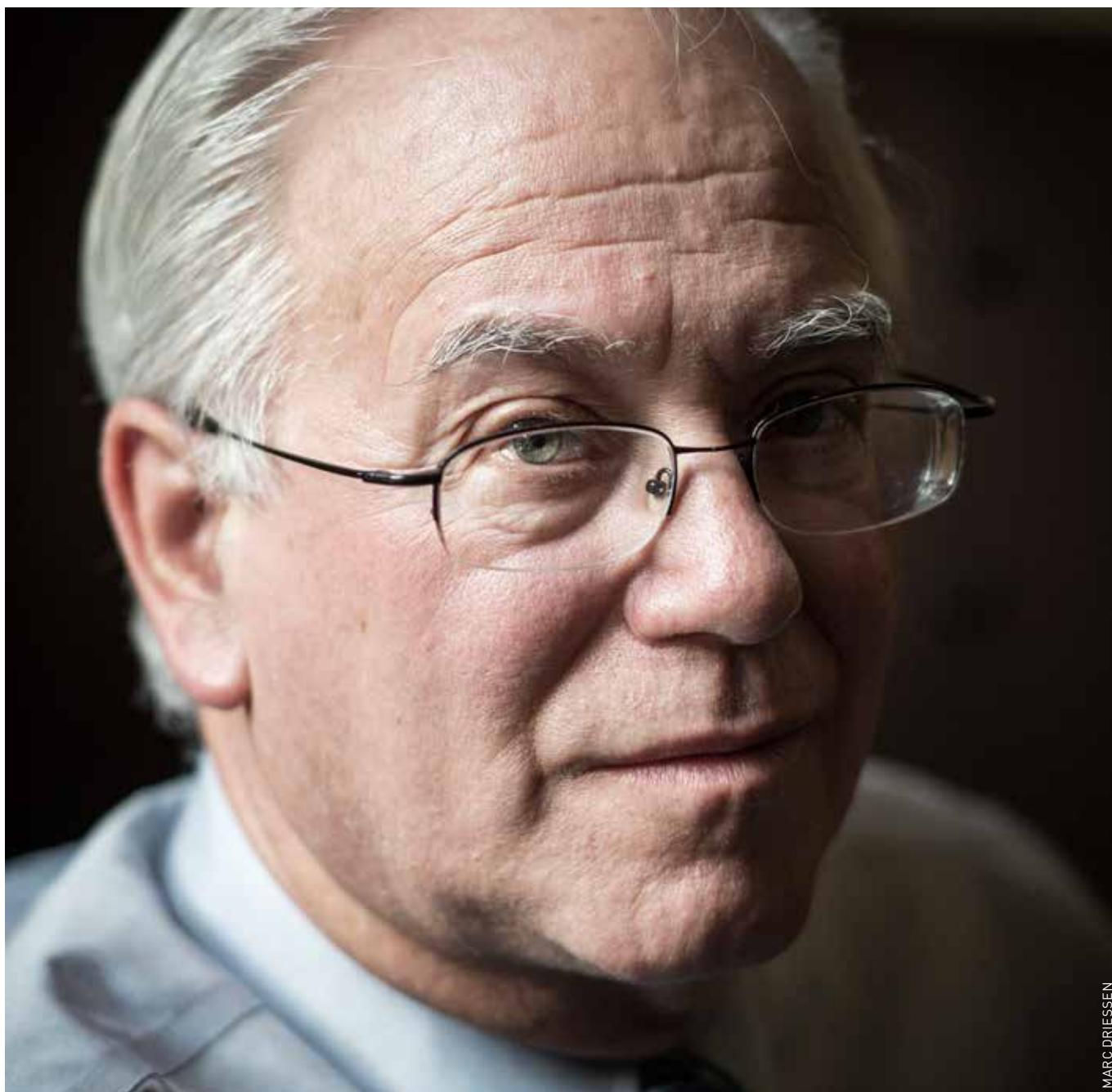
En dat dit de dieren dik maakt. Maar dat was nieuw voor hem. En terwijl ik met hem daarover sprak, bedacht ik plots dat het gebruik van antibiotica op een of andere wijze ook ongewenste invloeden zou kunnen hebben op de vroege ontwikkeling van de mens.'

Tweesnijdend zwaard

Maar er was nog iets dat Blasers veront-rusting over de toestand van onze microbiële flora in gang zette. 'Al dertig jaar doe ik onderzoek naar de bacterie *Helicobacter pylori*, meer speciaal naar de vraag of hij een commensaal of een pathogeen is. Inmiddels weten we dat het om een commensaal met pathogene eigenschappen gaat.' *H. pylori* werkt als 'een tweesnijdend zwaard': als je ouder wordt, verhoogt hij de kans op maagkanker en maagzweren, maar beschermt hij tegen refluxziekte.

'We stelden ook vast dat *H. pylori* al enige tijd op de terugtocht is', zegt Blaser. 'Zeker sinds de opkomst van de antibiotica neemt het aantal dragers af. Zoals te verwachten was, gaat dat gepaard met een afname van maagkanker en

'Afname van *H. pylori* betekent meer allergieën'



MARC DRIESSEN

maagslijmvliesontstekingen en met een toename van het aantal mensen met refluxklachten en een hoger incidentie van het slokdarmcarcinoom.'

Maar Blaser vond nog iets anders: de microbe beschermt tegen astma, huid-allergieën en hooikoorts. Volgens hem heeft *H. pylori* een algemeen effect op het immuunsysteem, en dus op het vermogen

allergische reacties te onderdrukken, doordat de microbe het immuunsysteem de instructie geeft om T-remmercellen in te schakelen. 'Die onderdrukken een allergische reactie én de neiging van het afweersysteem om *H. pylori* zelf aan te pakken.' Afname van *H. pylori* betekent dus meer allergieën.

In de gastro-enterologische gemeenschap

zijn deze ideeën helaas anathema, verzucht Blaser. In een voetnoot in zijn boek citeert hij uit een brief die in 1997 in *The Lancet* verscheen: 'De enige goede *H. pylori* is een dode *H. pylori*.' Dat is, zegt hij, nog steeds de vigerende visie. Maar hij put hoop uit het feit dat hij zopas de prestigieuze Alexander Fleming Award van de Infectious Diseases Society of

America (IDSA) kreeg: 'Artsen en onderzoekers die geïnteresseerd zijn in onze microbiële flora hebben inmiddels door wat er aan de hand is.'

Immuunsysteem

De weg waarlangs antibiotica in de vroegste jeugd hun nadelige invloed uitoefenen, is 'betrekkelijk simpel', aldus Blaser. 'Onze bacteriële flora erven we van onze moeders en die erven haar weer van hun moeders: 'Verticale transmissie, heet dat. In de eerste drie jaar van ons leven wordt die gigantisch diverse populatie verder opgebouwd. Mijn hypothese is dat de microben een intrinsiek onderdeel zijn van onze ontwikkeling. Ze zijn mede bepalend voor groei en ontwikkeling van ons immuunsysteem, onze stofwisseling en onze cognitie. Over honderdduizenden jaren zijn onze voorouders opgegroeid met die honderd biljoen commensalen waaraan belangrijke functies zijn uitbesteed: zo "instrueren" ze het immuunsysteem, en "vertellen" onze vetcellen hoeveel voedsel er is.' 'De aanval', zoals Blaser dat zelf graag noemt, die we met het gebruik van antibiotica hebben ingezet op dit microbiom, en dus ook op de intergenerationele overdracht, kon dan ook niet zonder gevolgen blijven. 'Epidemiologische studies laten dat zien. Kinderen die op jonge leeftijd vaak antibiotica krijgen, lopen later pakweg twee keer meer kans op obesitas, astma, allergie en diabetes type 1. Voorbeeld: in een Finse studie uit 2013 werden 15.000 kinderen met koeienmelkallergie geïncubeerd. De onderzoekers matchten ze met evenveel kinderen zonder die allergie en stelden vervolgens een aantal vragen. Hadden de kinderen met koeienmelkantilichamen in hun bloed vaker antibiotica gehad dan kinderen die dat niet hadden? Het antwoord was ja: odds-ratio 1,7. Sterker: de onderzoekers vonden zelfs een dosis-responscurve: hoe meer antibiotica, hoe hoger het risico.

Tweede vraag: gebruikten de moeders meer antibiotica tijdens de zwangerschap? Ja: odds-ratio 1,3. En ook hier vonden ze een dosis-responscurve. Laatste

'Kinderen meer blootstellen aan vieze dingen, gaat niet werken'

vraag: gebruikten de moeders voor het jaar van zwangerschap meer antibiotica? Alweer was het antwoord bevestigend. Een paar jaar geleden hebben we zelf een soortgelijke studie gedaan bij tien-duizend kinderen in Engeland. Wij vonden dat antibioticagebruik in de eerste zes maanden van het leven een bepalende risico-factor was voor het later ontstaan van adipositas.'

Ook het stijgende aantal keizersnedes is een in het oog lopende boosdoener, volgens Blaser. Onderzoek wijst uit dat kinderen die zo ter wereld zijn gekomen, meer kans hebben op overgewicht, astma en allergieën. Niet verrassend, vindt hij, want juist een keizersnede verstoort die intergenerationele overdracht van het interne bacteriële milieu. Vlak voor de bevalling verandert de bacteriesamen-

stelling in de vagina van de zwangere vrouw. De baby komt daarmee in contact tijdens de geboorte en begint met de opbouw van een eigen bacteriepopulatie waarin de bacteriën van de moeder zijn terug te vinden. 'Bij een keizersnede gebeurt dat niet.'

Grote verschillen

Om meer zicht te krijgen op de precieze biologische mechanismen doen Blaser en zijn groep ook veel dierexperimenteel onderzoek. Zo ontdekten ze grote verschillen tussen jonge muizen die langdurige lage doses antibiotica kregen en muizen die vrij van antibiotica bleven, nadat ze beide groepen op een vetrijk dieet hadden gezet. De muizen uit de experimentele groep werden ongeveer 10 procent zwaarder en verzamelden 40 procent meer vet dan hun soortgenoten die geen antibiotica kregen. 'Wat te verwachten was, want dat zie je ook in de veeteelt', constateert Blaser. Vervolgens zetten hij en zijn medewerkers jonge muizen op een antibiotica-regime vergelijkbaar met dat van mensenkinderen. Ze kregen slechts een paar geneeskrachtige doses. Ook nu traden er structurele veranderingen op: de microbiële diversiteit nam af en de

BIO

Martin Blaser (66) is hoogleraar translational medicine en microbiologie aan de New York University en leider van het Human Microbiome Program van die universiteit. Hij werkt als stafarts in het Veterans Affairs Medical Center in New York City en was onder veel meer adviseur van de National Institutes of Health. Hij is een zeer veelzijdig microbiologisch onderzoeker, en ontrafelde met zijn researchgroep onder meer de rol van *H. pylori* bij het ontstaan van maagzweren en maagkanker, en ontwikkelde de bloedtest waarmee deze bacterie kan worden aangetoond. Blaser publiceerde ruim vijfhonderd peerreviewed artikelen en is een graag geziene gast in de Amerikaanse publieksmedia.

BOEK

Martin Blaser, *De beestjes in ons. Het belang van bacteriën*, Amsterdam: Atlas Contact

Medisch Contact verloot vijf exemplaren van dit boek onder lezers die op de site reageren op dit artikel. Alle lezers van MC kunnen het boek t/m 13 januari 2015 met 5 euro korting kopen, indien ze bij aanschaf gebruik maken van het actienummer: 90212086.

muizen groeiden harder. Wel was er onderscheid tussen de gebruikte middelen: amoxicillinekuren gaven een minder blijvend effect dan tylosinekuren.

Modder en aarde

Met zijn ideeën loopt Blaser bepaald niet in de pas met de zogeheten 'hygiëne-hypothese'. Volgens die hypothese zou de oorzaak van de stijgende incidentie van allergieën zijn dat kinderen in een te schone leefomgeving opgroeien. Dat zou hun immuunsysteem in slaap sussen, waardoor het later in het leven reageert op valse alarmsignalen. Blaser: 'Veel verdedigers van deze hypothese vinden daarom dat je kinderen meer moet blootstellen aan vee en aan huisdieren, en aan andere vieze dingen als modder en aarde. Dat gaat niet werken. Mijn stelling is dat de microbes in de aarde of in deze dieren allemaal irrelevant voor ons zijn. Die organismen zijn aangepast aan honden en koeien en zijn niet geco-evolveerd met de mens; ze zijn dus ook niet geadapteerd aan leven in het menselijk lichaam.' Blasers oplossingen zien er anders uit. Hij somt op: 'We moeten artsen beter opleiden in het toepassen van antibiotica. Kinderen die heel erg ziek zijn, moeten uiteraard antibiotica krijgen. Maar in

'Ieder mens is uitgerust met een unieke mix van microbes'

Zweden gebruiken ze 40 procent minder antibiotica dan in de VS. Toch zien we in Zweden geen hogere incidentie van doofheid of een hogere mortaliteit onder kinderen. 60 procent van de antibiotica die we in de VS voorschrijven, is dus onnodig.

In de tweede plaats moeten we op den duur de micro-organismen die verloren zijn gegaan, vervangen. In 1997 heb ik voorspeld dat we *H. pylori* zullen teruggeven aan kinderen; ik geloof dat nog steeds.' Zijn probiotica dus een oplossing? 'Misschien', zegt Blaser aarzelend. 'Maar het spul dat nu over de toonbank gaat, is dat niet. Want welke mix van bacteriën moet daar precies inzitten? Besef steeds: onze bacteriële verschillen zijn nog groter dan onze genetische. Ieder mens is uitgerust met een unieke mix van microbes.'

Dus: wat voor de één goed is, hoeft dat voor de ander nog niet te zijn.'

Verder pleit hij voor betere diagnostiek: 'Er zijn waarschijnlijk zo'n dertig bacteriële pathogenen die 95 procent van de infectieziekten veroorzaken. Zelfs de smalspectrumantibiotica zijn daarvoor eigenlijk nog te breed. We zouden antimicrobiële middelen moeten maken die specifiek tegen elk van die infectieuze bacteriën kunnen worden ingezet, zodat ze geen collaterale schade veroorzaken.' Blaser vestigt zijn hoop op het onderzoek naar 'de genetische kaart' van het menselijk microbiom – kennis daarvan zou de grondslag moeten zijn voor de productie van nieuwe middelen. 'Alleen: er is geen markt voor, want steeds gaat het om medicijnen die slechts kort nodig zijn. Daar moet dus belastinggeld bij.'

Amazone

Zijn er mensen bij wie de interne bacteriële diversiteit nog wel heel hoog is? Blasers ogen twinkelen: 'Mijn vrouw, Maria Gloria Dominguez, doet daar onderzoek naar. Ze bestudeert volken in het Amazonegebied die zelden of nooit in aanraking zijn geweest met antibiotica. Ze vindt inderdaad een hoge diversiteit. Twee jaar geleden leek het er nog op dat we 15-25 procent van onze diversiteit hebben verloren als we de darmbacteriën van deze mensen als referentie nemen, maar recent onderzoek laat zien dat het mogelijk meer dan een derde is.'

Zolang we niets doen, zullen de gevolgen zich opstapelen, vreest Blaser. 'Elke volgende generatie zal aan microbiële diversiteit inboeten.' Hij maakt graag de vergelijking met 'echte' ecosystemen: 'Gezond regenwoud kent een grote biodiversiteit. Uiteindelijk is ook ieder mens drager van een ecosysteem met eenzelfde soort biologisch evenwicht als een koraalrif of een tropisch regenwoud. Miljoenen mensen zullen vatbaar zijn voor pathogenen als dat evenwicht ernstig verstoord raakt.'

Blaser noemt dat 'de antibiotische winter'. En nee, dat is geen *doomsday*-profetie: 'Het is een angstaanjagend, maar reëel vooruitzicht.' ■

BEESTJES

Het Human Microbiome Project uit 2012 gaf inzicht in de flora en fauna die het menselijk lichaam bevolkt. Elk mens heeft ongeveer 1000 verschillende soorten bacteriën.

De variëteit is echter groot. In ontlasting zijn 4000 verschillende soorten bacteriën aangetroffen, in tandplaque 1300, in neusgaten 900, in wangslimvlies 800 en in de baarmoederwand 300.

In de maag komen 128 bacteriesoorten voor die allemaal behoren tot de proteobacteriën (waaronder *H. pylori*), firmicuten, bacteroideten, actinobacteriën en fusobacteriën.

De gezonde dikke darm bevat per persoon zo'n 300 verschillende soorten: veel firmicuten, bacteroideten, wat minder actinobacteriën en verrucomicrobia, nog minder proteobacteriën, en slechts weinig Fusobacteriën.

Bron: Jop de Vrieze, *Allemaal Beestjes*, Amsterdam: Maven Publishing, 2014