

Atrophic gastritis during acid-suppressive therapy with focus on ECL cell hyperplasia and intragastric bacteria

Citation for published version (APA):

Sanduleanu, S. (2001). *Atrophic gastritis during acid-suppressive therapy with focus on ECL cell hyperplasia and intragastric bacteria*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20010928ss>

Document status and date:

Published: 01/01/2001

DOI:

[10.26481/dis.20010928ss](https://doi.org/10.26481/dis.20010928ss)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 9

Summary and concluding remarks



Summary

This thesis enlightens some aspects concerning the development of chronic atrophic gastritis and ECL cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. Special attention was dedicated to the role of intragastric *H.pylori* and non-*H.pylori* bacteria in this context. Finally, the clinical utility of serological markers for these conditions was addressed.

In **Chapter 1**, an overview is presented of current knowledge about the changes in gastric mucosa and luminal environment during treatment with acid-suppressive medication. In summary, worldwide experience with these pharmacological agents presently reassures their general safety. However, the mechanistic aspects underlying their gastrointestinal effects are still far from complete understanding. Such information is needed, as this may have impact on patient care and further drug development.

Chapter 2 presents the aims and outline of the thesis.

In **Chapter 3** the relationship between serum gastrin and serum CgA levels during medium- and long-term acid-suppressive therapy was investigated. We reported significantly higher serum gastrin and serum CgA levels after long-term PPI therapy compared to H₂RA therapy and non-treated controls. Elevated serum CgA correlated to positive *H.pylori* serology and the length of acid inhibitory treatment. We next sought to determine the relationship between serum CgA levels and fundic ECL cell hyperplasia during acid suppression (**Chapter 4**). *H.pylori*-positive subjects treated long-term with PPIs had markedly elevated serum CgA, which correlated to the severity of ECL cell hyperplasia. The clinical utility of serum CgA in this regard was compared to that of serum gastrin. As such, we found that during long-term acid suppression, serum CgA was equally sensitive but more *specific* than serum gastrin for the detection of ECL cell hyperplasia. In view of the potential negative consequences of iatrogenic hypergastrinaemia on gastric mucosa, it might be prudent to monitor serum CgA levels during long-term acid suppression. This holds especially true in young GORD patients, not referred for antireflux-surgery.

Chapter 5 describes the gastric *luminal* and *mucosal* growth of non-*H.pylori* bacteria during acid suppression. In gastric juice, prevalence rate for non-*H.pylori* bacteria was higher in the PPI group than controls and H₂RA group; no difference was found between the H₂RA group and controls. In gastric mucosa, prevalence rates for non-*H.pylori* bacteria were higher in patients on acid suppression - either with PPIs or H₂RAs - than in the controls; no difference was found between the PPI group and H₂RA group. Both luminal and mucosal growth of non-*H.pylori*

bacteria were significantly greater in *H.pylori*-positive than -negative patients on PPIs. Luminal growth of non-*H.pylori* flora increased with the intragastric pH level, while mucosal bacterial growth increased with the duration of acid inhibition.

In **Chapter 6** the relationship between intragastric bacteria and chronic atrophic gastritis during acid-suppressive therapy has been studied. The hypothesis tested was that the *gastric double infection* with *H.pylori* and non-*H.pylori* bacteria may bring about an enhanced pro-inflammatory cytokine response, thereby contributing to the accelerated development of atrophic gastritis under these conditions. We reported that the simultaneous presence of *H.pylori* and non-*H.pylori* bacteria was associated with elevated serum pro-inflammatory cytokines, particularly IL-1 β and IL-8, and a markedly increased risk for atrophic gastritis. The type of interaction between *H.pylori* and non-*H.pylori* bacteria was *synergistic*. In view of these findings, we suggested that non-*H.pylori* bacteria may be a *co-factor* in the development of atrophic gastritis during acid-suppressive therapy. Further studies are needed, however, to elucidate whether this association reflects a causative role.

Chapter 7 addressed the clinical utility of measuring serum pro-inflammatory cytokines - IL-1 β , IL-6, and IL-8 - together with serum gastrin and serum pepsinogens in screening for atrophic body gastritis. In an attempt to optimise the detection of this condition we have defined the atrophic body gastritis (**ABG**) *index*, as the ratio between the simultaneously measured IL-8 level and pepsinogen A:C. The **ABG index** performed significantly better than serum gastrin alone and serum pepsinogen A:C alone. Additionally, such test seems to reflect *ongoing chronic active inflammation*, which in long-term may evolve to gastric cancer. We therefore recommend its use in screening for atrophic body gastritis in large-scale population studies.

Finally, **Chapter 8** synthesises the results of these studies, and indicates their possible implications for clinical practice and future research into this area.

What do these studies add to current knowledge?

- *Long-term acid suppression in the presence of H.pylori infection is associated with:*
 - *non-H.pylori bacterial growth in the gastric mucosa*
 - *increased serum pro-inflammatory cytokine levels*
 - *high rate of atrophic body gastritis and ECL cell hyperplasia.*
 - *The gastric double infection with H.pylori and non-H.pylori bacteria increases the risk of atrophic body gastritis, possibly through eliciting an enhanced pro-inflammatory cytokine response. In view of this, H.pylori eradication should be recommended before the start of long-term acid suppression in order to prevent the potential cumulative damage to the mucosa due to a double bacterial infection.*
 - *The ABG index is a reliable screening test for atrophic body gastritis. Additionally, serum CgA is a useful screening test for ECL cell hyperplasia, being more specific than serum gastrin in this regard.*
-

In conclusion, the research described in this thesis may be relevant to our evolving understanding of chronic atrophic gastritis as a multifactorial process. The host genetic factors set up the baseline immune response to the *H.pylori* infection. Additionally, the *environmental factors* might play a major role in the modulation of this response, and the final determination of disease outcome.

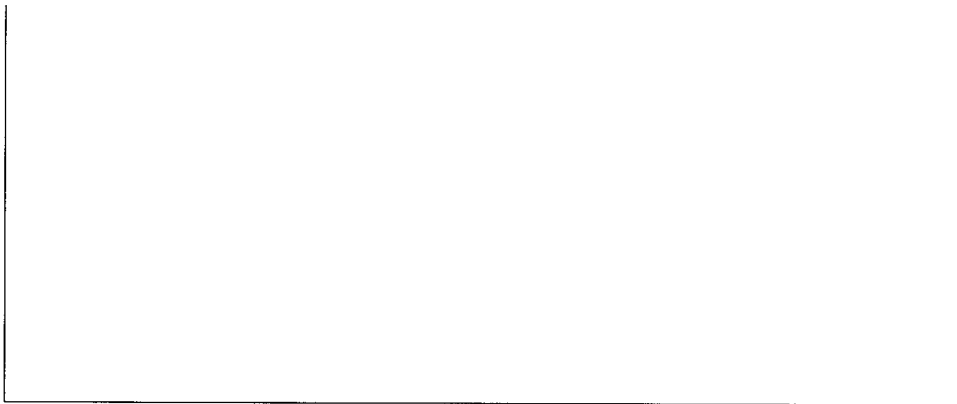
It is probably too early to draw firm conclusions about the interrelation between *H.pylori* and non-*H.pylori* bacteria in the pathogenesis of chronic atrophic gastritis and gastric cancer. As a first step in this sense, efforts should be directed to identify the **total** intragastric bacteria in the context of acid suppression, their pathogenicity factors, as well as their potential role in gastric immune response.

Finally, we have gathered now substantial evidence to advocate for the eradication of *H.pylori* in patients considered for long-term acid-suppressive therapy.



Chapter **10**

Samenvatting & conclusies



Samenvatting

In dit proefschrift worden verscheidene aspecten betreffende de ontwikkeling van chronische atrofische gastritis en hyperplasie van de ECL cellen tijdens de behandeling met maagzuurremmende medicatie beschreven. Bij deze ontwikkeling wordt er speciale aandacht besteed aan de rol van *H.pylori* en non-*H.pylori* maagbacteriën. Tevens is de klinische bruikbaarheid van serologische markers voor chronische atrofische gastritis en voor hyperplasie van de ECL cellen bepaald.

Het bestudeerde cohort bestond uit 230 opeenvolgende dyspeptische patiënten die een gastroscopie ondergingen in het AZM. Hierbij werden drie groepen onderscheiden: patiënten met gastro-oesofageale reflux ziektes die werden behandeld met proton pomp inhibitoren (PPI, n=117) of met histamine₂-receptor antagonisten (H₂RA, n=37) en niet behandelde controle patiënten, met normale endoscopische bevindingen (n=76).

In **Hoofdstuk 1** wordt een overzicht gegeven van de actuele kennis ten aanzien van de veranderingen in het maagmilieu tijdens de behandeling met maagzuurremmers, in het bijzonder de *hypergastrinaemie, de proliferatie van ECL cellen en intragastrische bacteriële overgroei*. De pathofysiologie van bovengenoemde veranderingen is vooralsnog echter weinig bekend. Kennis omtrent deze aspecten is essentieel voor de klinische behandelingsstrategieën en toekomstige ontwikkelingen van de maagzuurremmende medicatie.

In **Hoofdstuk 2** wordt de achtergrond van dit proefschrift en de daaruit voortvloeiende vragen besproken.

In **Hoofdstuk 3** wordt de relatie bestudeerd tussen serum gastrine en serum chromogranine A (CgA), een marker voor neuroendocrine proliferatie, tijdens middellange en langdurige maagzuurremming, om na te gaan of deze behandelingen in staat zijn ECL hyperactiviteit of ECL cell hyperplasie te induceren.

Serum gastrine en serum CgA waarden waren significant hoger bij patiënten die behandeld werden met een PPI ten opzichte van H₂RA-behandelde en de niet-behandelde controles. Er werden positieve correlaties gevonden tussen serum CgA waarden en een positieve serologie voor *H.pylori* en tussen serum CgA en de duur van de behandeling met een PPI.

In **Hoofdstuk 4** wordt de relatie onderzocht tussen serum gastrine, serum CgA waarden en hyperplasie van de ECL cellen in de mucosa van de maagcorpus/fundus tijdens maagzuurremmende therapie. Hierbij werd aangetoond dat *H.pylori*-positieve patiënten met langdurige PPI behandeling worden gekenmerkt door een toename in serum CgA waarden. Deze verhoogde waarden zijn gecorreleerd met de aanwezigheid en de histologische graad van de hyperplasie van de ECL cellen. Daarnaast is de klinische bruikbaarheid van serum CgA als marker voor de ECL cel hyperplasie vergeleken met serum gastrine: serum CgA was even sensitief (91.3%), maar had een hogere specificiteit dan serum gastrine (73% vs 43%, $P < 0.0001$) voor de detectie van hyperplasie van de ECL cellen bij patiënten die langdurig behandeld zijn met maagzuurremmers.

Vanwege het potentiële negatieve effect van de iatrogene hypergastrinaemie (b.v. inductie van neoplasie in de maag en elders), is het wenselijk om de CgA waarden bij deze patiënten te monitoren. Dit geldt vooral voor jonge patiënten met gastro-esofageale reflux ziektes die langdurig behandeld moeten worden met maagzuurremmers.

De intragastrische bacteriële flora tijdens zuurremmende therapie wordt beschreven in **Hoofdstuk 5**. Hiervoor is de overgroei van non-*H.pylori* bacteriën in het *maagsap* en in de *mucosa* van de maag bestudeerd. Er werd aangetoond dat de PPI groep een significant hogere prevalentie heeft van non-*H.pylori* bacteriën in het *maagsap* ten opzichte van de H₂RA groep en de controles (58.7% vs 22.6% en vs 30.6%). Daarnaast werd aangetoond dat zowel de PPI groep als ook de H₂RA groep een significant hogere prevalentie heeft van de non-*H.pylori* bacteriën in de *mucosa* dan de controles (61.1% en 59% vs 29%). Zoals werd verwacht was de overgroei van de non-*H.pylori* bacteriën in het maagsap positief gecorreleerd met de intragastrische pH-waarde. Het was echter opmerkelijk dat de overgroei van de non-*H.pylori* flora in de mucosa steeg met de duur van de behandeling en dat non-*H.pylori* bacteriën significant vaker werden aangetoond bij de *H.pylori*-positieve patiënten dan bij de *H.pylori*-negatieve patiënten. Het kan verondersteld worden dat de maagmucosa een 'reservoir' vormt voor non-*H.pylori* bacteriën tijdens krachtige en langdurige maagzuurremming.

In **Hoofdstuk 6** wordt de nadruk gelegd op de relatie tussen de intragastrische bacteriële flora en de ontwikkeling van chronische (atrofische) gastritis tijdens maagzuurremmende therapie. Het is bekend dat bij *H.pylori* positieve patiënten langdurige behandeling met maagzuurremmende medicatie geassocieerd is met een toename van corpus gastritis en een versnelde ontwikkeling van chronische

atrofische gastritis. Het pathofysiologisch mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt is tot op heden onbekend.

De hypothese van de in dit proefschrift gepresenteerde studie was dat een *dubbele infectie* van de maag met *H.pylori* én non-*H.pylori* bacteriën tijdens zuurremmende therapie zou kunnen leiden tot een verhoogde inflammatoire respons, welke aanleiding kan geven tot een versnelde ontwikkeling van atrofische gastritis. Omdat atrofie in de corpus mucosa een precursor laesie is van maagkanker, werd specifiek gekeken naar het vóórkomen hiervan.

Met behulp van een logistische regressie analyse bleek dat *H.pylori* (OR 11.7), non-*H.pylori* bacteriën (OR 6.4) maar met name de gelijktijdige aanwezigheid van beide typen bacteriën (OR 20.4) geassocieerd was met een verhoogd risico voor atrofie in de corpus mucosa. Daarnaast was de gelijktijdige aanwezigheid van *H.pylori* en non-*H.pylori* bacteriën geassocieerd met een sterke toename van de serum pro-inflammatoire cytokines, IL-1 β , IL-6 en IL-8. De interactie tussen *H.pylori* en non-*H.pylori* bacteriën bij deze ontwikkeling was synergistisch. Gebaseerd op deze bevindingen stellen we voor dat de non-*H.pylori* bacteriële flora een *co-factor* is bij de ontwikkeling van atrofische gastritis tijdens maagzuurremming. Longitudinale studies zijn nodig om na te gaan of dit verband causaal is.

Deze studie heeft directe consequenties voor de klinische behandeling van patiënten die in aanmerking komen voor langdurige maagzuurremmende medicatie. Bij deze patiënten is *screening* op de aanwezigheid van *H.pylori* en de *eradictie* hiervan aan te bevelen vóór de start van een langdurige behandeling met maagzuurremmers. Hiermee kan het potentiële schadelijke effect van een *dubbele infectie* van de maag voorkómen worden.

In **Hoofdstuk 7** wordt de klinische bruikbaarheid onderzocht van de bepaling van het profiel van de pro-inflammatoire cytokines, IL-1 β , IL-6 en IL-8, samen met serum gastrine en serum pepsinogeen A en C voor de screening van atrofische corpus gastritis. Hoge serum gastrine waarden en een lage pepsinogeen A:C ratio zijn bekende voorspellers van atrofie in de corpus mucosa. De mogelijke diagnostische waarde hierbij van pro-inflammatoire cytokines is niet bekend. Daarom hebben wij de zogenoemde '*ABG (atrophic body gastritis) index*' voorgesteld en gedefinieerd als de *ratio* tussen serum IL-8 waarde en serum pepsinogeen A:C. Deze *ABG index* blijkt een significant betere voorspeller voor atrofische corpus gastritis te zijn dan serum gastrine en serum pepsinogeen A:C ($P < 0.05$). Bovendien weerspiegelt deze test de '*continue chronische ontsteking*' van de corpus mucosa, welke aanleiding kan geven tot de ontwikkeling van atrofische gastritis en maagkanker. De *ABG index* zou gebruikt kunnen worden bij screening

van 'hoge-risico' populaties als voorspeller voor atrofische gastritis in het corpus.

Hoofdstuk 8 bevat de slotdiscussie en conclusies omtrent de veranderingen in het maagmilieu tijdens middellange en langdurige behandeling met maagzuurremmers, waarbij de gegevens van de klinische studies, gepresenteerd in de voorgaande hoofdstukken, worden geïntegreerd. De klinische implicaties van deze bevindingen worden benadrukt.

Wat voegen de studies toe aan de huidige kennis?

- *H.pylori-positieve patiënten die langdurig maagzuurremmers hebben gebruikt worden gekenmerkt door:*
 - *een non-H.pylori bacteriële groei in de maagmucosa,*
 - *een toename van de pro-inflammatoire cytokines in het serum, en*
 - *een versnelde ontwikkeling van atrofische gastritis in het corpus.*
- *De dubbele infectie van de maag met H.pylori en non-H.pylori bacteriën tijdens zuurremmende therapie is geassocieerd met een verhoogd risico voor atrofie, mogelijk als gevolg van een verhoogde inflammatoire respons.*
Daarom is een H.pylori 'test and treat' strategie geïndiceerd alvorens te starten met langdurige maagzuurremmende therapie, om zo het potentiële schadelijke effect van een dubbele infectie van de maag te voorkómen.
- *De ABG index is een betrouwbare screeningstest voor atrofische gastritis in het corpus van de maag.*
- *Serum CgA is een betrouwbare screeningstest voor de ECL cel hyperplasie tijdens zuurremming en specifiekere dan serum gastrine.*

De in dit proefschrift beschreven resultaten kunnen het inzicht in de pathogenese van chronische atrofische gastritis als precancereuze laesie van de maag en veiligheidsaspecten van de behandeling met maagzuurremmers vergroten. Genetische factoren spelen een belangrijke rol bij de ontwikkeling van chronische atrofische gastritis in de aanwezigheid van *H.pylori*, maar zoals nu blijkt kunnen milieu factoren, als een langdurige behandeling met maagzuurremmers, deze ontwikkeling moduleren en de klinische uitkomst bepalen.

Het is waarschijnlijk te vroeg om definitieve conclusies te trekken betreffende de relatie tussen *H.pylori* en non-*H.pylori* bacteriën bij de ontwikkeling van atrofische gastritis en maagkanker. Een eerste stap

hiertoe zou het identificeren moeten zijn van de *totale* intragastrische flora en vervolgens het bestuderen van de pathogenetische mechanismen en de mogelijke rol van deze bacteriën bij de lokale en systemische immuunrespons.

De in dit proefschrift beschreven studies ondersteunen het praktische concept dat eradicatie van *H.pylori*, alvorens te starten met maagzuurremmende therapie, noodzakelijk is.

