

De darmmicrobiota in gezondheid en ziekte

Jacqueline M. Lankelma, Max Nieuwdorp, Willem M. de Vos en W.J. (Joost) Wiersinga

De darmmicrobiota, voorheen 'darmflora' genoemd, kunnen worden beschouwd als een extern orgaan dat vele fysiologische functies vervult in het metabolisme, de ontwikkeling van het immuunsysteem en de afweer tegen pathogenen.

De volwassen darmmicrobiota bestaan uit 10^{13} - 10^{14} micro-organismen. Het gezamenlijke genoom daarvan, ook wel het microbioom genoemd, is 100 keer groter dan het menselijke genoom.

De darmmicrobiota spelen mogelijk een rol bij de pathogenese van een scala aan ziektebeelden, zoals inflammatoire darmziekten, obesitas, diabetes mellitus en atopische aandoeningen. Een kanttekening hierbij is dat tot dusver voornamelijk associatiestudies uitgevoerd zijn, zonder bewijs van causaliteit.

Dit toenemende inzicht heeft geleid tot de identificatie van nieuwe therapeutische strategieën, die op dit moment in klinische studies getest worden.

Hoewel nog moet blijken wat deze kennis voor de individuele patiënt betekent, zijn verschillende interventies denkbaar, zoals suppletie van voedingsbestanddelen, prebiotica, probiotica en fecestransplantatie.

Onze darmmicrobiota, voorheen 'darmflora' genoemd, spelen een belangrijke rol bij zowel ziekte als gezondheid.¹⁻³ Pas sinds kort dringt het besef door dat ons lichaam uit veel meer bestaat dan menselijke cellen alleen: het bevat minstens 10 keer zoveel micro-organismen. Er gaan dan ook stemmen op om de mens als een supra-organisme te zien, samengesteld uit meerdere species.¹

De micro-organismen groeperen zich in complexe gemeenschappen, of microbiota, waarvan het grootste deel in de darmen is gehuisvest.^{1,4} Recent is grote vooruitgang geboekt in de karakterisering van de darmmicrobiota door de ontwikkeling van 'high throughput'-technieken om bacterieel ribosomaal RNA te analyseren.^{3,5} De darmmicrobiota lijken een rol te spelen bij de pathogenese van uiteenlopende ziekten, zoals diabetes mellitus, inflammatoire darmziekten en allergieën. Zij vormen dus een aantrekkelijk nieuw therapeutisch aangrijpingspunt.

In dit artikel bespreken wij de rol van de darmmicrobiota bij ziekte en gezondheid en de mogelijke implicaties voor de klinische praktijk. Wij zochten op PubMed met de MeSH-termen 'metagenome', 'intestines/microbiology', 'humans', 'therapy' en 'probiotics'. Om het artikel beter te kunnen begrijpen, hebben wij een verklarende woordenlijst bijgevoegd (tabel 1).

Academisch Medisch Centrum Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde, Center for Infection and Immunity Amsterdam (CINIMA) en Center for Experimental and Molecular Medicine (CEMM), Amsterdam.

Drs. J.M. Lankelma, arts-onderzoeker; dr. M. Nieuwdorp, internist-endocrinoloog; dr. W.J. Wiersinga, internist-infectioloog, Wageningen Universiteit, Laboratorium voor Microbiologie, Wageningen.

Prof.dr. W.M. de Vos, microbioloog.

Contactpersoon: dr. W.J. Wiersinga (w.j.wiersinga@amc.uva.nl).

TABEL 1 Verklarende woordenlijst

term	definitie
commensalisme	relatie tussen 2 organismen (commensalen) waar beide schade noch voordeel van ondervinden
fylum	een rang in de taxonomische hiërarchie; de rang 'fylum' bevindt zich tussen de rangen 'klasse' en 'rijk'
MAMP's	aan micro-organisme geassocieerde moleculaire patronen, zoals lipopolysaccharide, flagella en peptidoglycaan; MAMP's worden herkend door 'toll-like'-receptoren
microbioom	het gemeenschappelijke genetische materiaal – het genoom – van microbiota
microbiota	gemeenschappen van micro-organismen in het menselijk lichaam, bijvoorbeeld in de darm (voorheen 'darmflora' genoemd)
pathogeen	ziekteveroorzakend organisme; in tegenstelling tot een pathobiont wordt een opportunistisch pathogeen verkregen uit de omgeving en veroorzaakt een acuut ziektebeeld
pathobionten	residentiële bacteriën die onder bepaalde omstandigheden ziekte kunnen veroorzaken
plaques van Peyer	lymfoid weefsel in de mucosa en de submucosa van het ileum
prebiotica	onverteerbare voedselbestanddelen die de groei en activiteit van darmbacteriën stimuleren
probiotica	een levend microbiologisch voedingssupplement dat de gezondheid van de gastheer mogelijk bevordert door het microbiële evenwicht in de darm te verbeteren
symbiose	langdurige interactie tussen 2 organismen (symbionten) waar tenminste 1 van beide voordeel van ondervindt zonder de ander te schaden

SAMENSTELLING VAN DE DARMMICROBIOTA

Na de geboorte ontwikkelen zich in de steriele darm toenemend complexe en stabiele gemeenschappen van micro-organismen.⁴ De volwassen darmmicrobiota bestaan uit 10^{13} - 10^{14} micro-organismen, voornamelijk bacteriën; virussen (5,8%), archaea (0,8%) en eukaryoten (0,5%) vormen een minderheid.⁶ De darmbacteriën behoren tot zo'n 1000 verschillende soorten, waarvan de *Firmicutes* (grampositief) en *Bacteroides* (gramnegatief) de dominerende fyla zijn.⁷ De samenstelling van de darmmicrobiota is bij ieder persoon uniek en kan tussen individuen fors verschillen. Dit kan verklaard worden door genetische factoren van de gastheer en omgevingsfactoren. Naarmate 2 individuen meer genetisch verwant zijn, lijken hun darmmicrobiota sterker op elkaar.^{4,8} Recent vergeleken onderzoekers de compositie van het fecale microbioom bij 22 individuen uit 4 verschillende

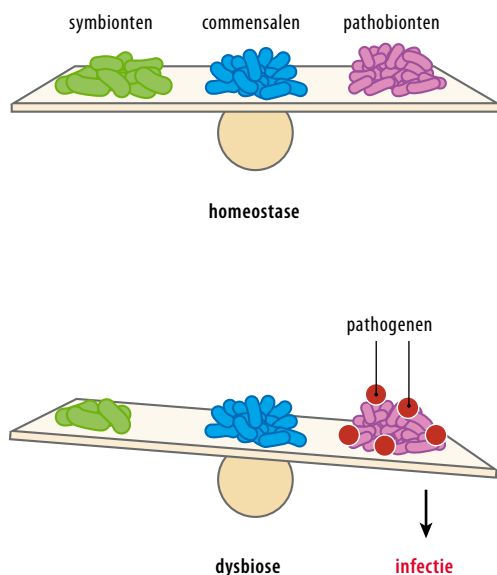
landen; zij identificeerden binnen de variatie in bacteriële samenstelling slechts 3 clusters ('enterotypes') die niet specifiek waren voor een bepaald land of continent, geslacht, leeftijd en gewicht.⁶ Antibioticagebruik, specifieke dieetregimes en verre reizen hadden wel invloed op de compositie van de darmmicrobiota.⁹ Dit ondersteunt de zienswijze dat het verschil in samenstelling van de darmmicrobiota waarschijnlijk niet alleen bijdraagt aan fysiologische variaties, maar ook aan individuele gevoeligheid voor ziekten, dieet en medicamenten. Bij gezonde mensen is de compositie van de darmmicrobiota gedurende periodes langer dan 10 jaar stabiel, maar onder invloed van dieet en medicijngebruik blijft de samenstelling het hele leven dynamisch en kan deze zelfs wisselen van enterotype.⁹ Ook urbanisatie, hygiënische omstandigheden en mondiale mobiliteit spelen een belangrijke rol bij de variatie van de samenstelling van de darmmicrobiota.¹

DE ROL VAN DE DARMMICROBIOTA BIJ GEZONDHEID

De darmmicrobiota kunnen worden beschouwd als een extern orgaan dat vele uiteenlopende functies vervult in de energiehuishouding, de ontwikkeling van het immuunsysteem en de afweer tegen pathogenen.^{10,11} Zo zijn commensale darmbacteriën onmisbaar bij de omzetting van onverteerbare voedingsstoffen en bij de productie van vitamines en cofactoren. Het immuunsysteem ontwikkelt zich zonder darmmicrobiota slecht: steriele muizen zijn vatbaarder voor infecties, hebben onderontwikkelde plaques van Peyer en produceren minder immunoglobulines en cytokines.¹¹ Het is dan ook niet verwonderlijk dat de darmmicrobiota een belangrijke rol spelen bij de afweer tegen binnendringende pathogenen (figuur).

Een bekend voorbeeld hiervan is de bescherming die gezonde darmmicrobiota bieden tegen kolonisatie met vancomycine-resistente enterokokken (VRE) of *Clostridium difficile*.^{12,13} Dit gebeurt direct, onder meer door bescherming van het darmepitheel, maar ook indirect, door competitie om voedingsstoffen, ruimte en bindingsplekken op het epitheel.^{11,12} Welke bacteriën hier alleen of samen verantwoordelijk voor zijn, is nog onvoldoende bekend. Daarnaast scheiden sommige commensale bacteriën organische zuren en bacteriocines uit, die de groei van andere bacteriën remmen.

Ook systemisch heeft de samenstelling van de darmmicrobiota invloed op het afweersysteem. Bestanddelen van commensale darmbacteriën, zoals peptidoglycaan, worden continu aan de circulatie afgegeven en activeren zo neutrofiële granulocyten in het beenmerg.¹⁴ Deze 'geprimeerde' granulocyten zijn vervolgens beter in staat micro-organismen te doden. De darmmicrobiota lijken



FIGUUR In gezonde darmmicrobiota is er sprake van een evenwicht (homeostase) tussen symbionten, commensalen en pathobionten. Als het aantal symbionten afneemt en/of het aantal pathobionten toeneemt, spreekt men van dysbiose. Pathogenen krijgen dan de kans om de darm te koloniseren en een infectie of een inflammatoire respons te veroorzaken. Het is van belang te realiseren dat ook in afwezigheid van pathogenen een relatieve toename in pathobionten ten opzichte van commensalen tot ziekte kan leiden. Ook kan een bacterie zich in de ene persoon als pathobiont gedragen en in een ander als pathogeen (zie tabel 1 voor een verklarende woordenlijst).⁷¹⁰

dus door de afgifte van dergelijke aan micro-organisme geassocieerde moleculaire patronen (MAMP's) het immuunsysteem voor te bereiden op een potentiële invasie van schadelijke bacteriën. Als dat toch plaatsvindt en ernstige diarree optreedt, biedt de – eerder als rudimentair versleten – appendix mogelijk een 'toevluchtsoord' van waaruit de darmmicrobiota zich kunnen regenereren.¹⁵ Patiënten bij wie de appendix is verwijderd blijken inderdaad een grotere kans te hebben op een *C. difficile*-infectie.¹⁵

DE ROL VAN DE DARMMICROBIOTA BIJ ZIEKTE

ANTIBIOTICA

Een eenvoudige antibioticakuur verandert de menselijke darmmicrobiota snel en drastisch.^{16,17} Al na enkele giften neemt de diversiteit van de darmmicrobiota fors af, waarna het vaak maanden duurt voordat deze zich herstelt. Sommige bacteriesoorten keren ook na jaren niet meer terug. Zowel penicillinederivaten, quinolonen als macroliden geven deze langdurige effecten.¹⁷ Ook bacteriesoorten die niet gevoelig zijn voor het voorge-

schreven antibioticum kunnen door onderlinge afhankelijkheid worden weggevaagd. Een voorbeeld hiervan is vancomycine, dat uitsluitend grampositieve bacteriën doodt, maar ook gramnegatieve stammen doet verdwijnen.

Op de IC-afdeling worden volgens het principe van selectieve darmdecontaminatie potentiële pathogenen als enterobacteriënpreëemptief gedepleteerd met breed-spectrumantibiotica die niet absorbeerbaar zijn.¹⁸ Hierdoor kan de IC- en ziekenhuisgerelateerde mortaliteit bij kritisch zieke patiënten afnemen.^{18,19} Wereldwijde implementatie van selectieve darmdecontaminatie wordt echter geremd door twijfel over de effectiviteit en door zorgen om een toename van multiresistente bacteriestammen.

NEUROPSYCHIATRISCHE AANDOENINGEN

Recent onderzoek heeft het bestaan aangetoond van een neurohumoraal communicatiesysteem tussen de darmmicrobiota en het centraal zenuwstelsel, de zogenoemde darm-brein-as ('gut-brain axis').^{20,21} Zo worden genen die gerelateerd zijn aan de neuronale ontwikkeling minder tot expressie gebracht in muizen die kiemvrij opgroeien, en beïnvloedt stress bij muizen de samenstelling van de darmmicrobiota.²² Ook beïnvloeden de darmmicrobiota wellicht de ontwikkeling van demyeliniserende aandoeningen als multiple sclerose, en van psychiatrische ziektebeelden, zoals depressie en angststoornissen.²³ Onderzoek naar de darm-brein-as bij mensen staat nog in de kinderschoenen. Tot op heden zijn weinig studies bij mensen verricht naar de invloed van de darmmicrobiota op depressie- en angstklachten. Een observationele studie onder 1390 patiënten met chronische-vermoeidheidssyndroom liet een correlatie zien tussen klachten van vermoeidheid en spierpijn en een verminderde aanwezigheid van onder meer *E. coli* en bifidobacteriën.²¹

GASTRO-INTESTINALE AANDOENINGEN

Het prikkelbaredarmsyndroom (IBS) en inflammatoire darmziekten (IBD), zoals de ziekte van Crohns colitis ulcerosa, hebben een complexe etiologie, waarbij naast genetica en omgevingsfactoren ook de darmmicrobiota een rol lijken te spelen. Bij patiënten met postinfectieuze IBS kan een verstoring van de darmmicrobiota leiden tot mucosale inflammatie en veranderde neurotransmissie.⁷ Omdat de *Firmicutes/Bacteroides*-ratio bij IBS-patiënten is verhoogd en specifieke andere bacteriesoorten zijn veranderd, is gesuggereerd om deze combinatie als biomarker voor IBS te gebruiken.⁷ Ook zijn bifidobacteriën, die in veel probiotica gebruikt worden, verminderd aanwezig bij IBS-patiënten. Interessant is dat IBS-patiënten vaker een enterotype 3-microbioom hebben.⁶ Patiënten met IBD hebben een sterk verminderde diversiteit van de darmmicrobiota.⁷ *Faecalibacterium praus-*

nitzi, een bacterie met anti-inflammatoire eigenschappen, en *Akkermansia muciniphila*, een mucus-afbrekende en immuunmodulerende bacterie, zijn bij patiënten met de ziekte van Crohn verminderd aanwezig.⁷ Bij patiënten met colitis ulcerosa is *A. muciniphila* zelfs 100 keer minder aanwezig.⁷ Een belangrijke variabele hierbij is de medicamenteuze behandeling, die op zichzelf de darmmicrobiota kan beïnvloeden.

Bij patiënten met colorectaal carcinoom worden meer *Bacteroides*-en *Prevotella*-bacteriën gezien.⁷ Hier spelen de verstoorde darmmicrobiota mogelijk een heel andere rol, door verminderde omzetting van nitraten – precursors van carcinogene stoffen – uit de voeding.⁷

DIABETES MELLITUS EN OBESITAS

Obesitas is geassocieerd met een verminderde bacteriële diversiteit en bij een aantal patiënten met een verhoogde *Firmicutes/Bacteroides*-ratio, net als bij IBS-patiënten.⁸ Opmerkelijk is dat darmmicrobiota met een verhoogde *Firmicutes/Bacteroides*-ratio in een muismodel zeer efficiënt energie uit voedsel halen.⁸ Transplantatie van feces van obese muizen naar kiemvrije muizen leidt tot een forse gewichtstoename en insulineresistentie bij deze groep muizen, maar transplantatie van feces van niet-obese muizen dat effect niet geeft.^{4,24} Recent werd dit principe ook aangetoond bij mensen met het metabool syndroom die feces van slanke donoren ontvingen.²⁵ Dergelijke experimenten bij mensen zijn essentieel om oorzaak-gevolgrelaties aan te tonen en de resultaten van muizenstudies te valideren. Bij muizen lijken bijvoorbeeld gesegmenteerde filamenteuze bacteriën een rol te spelen bij het ontstaan van diabetes mellitus type I. In de dunne darm beïnvloeden deze bacteriën de differentiatie van T-lymfocyten naar interleukine(IL)-17-producerende T-helpercellen, die beschermen tegen schade aan insuline-producerende cellen van het pancreas.⁷ Gesegmenteerde filamenteuze bacteriën komen voor in muizen, maar zijn niet in mensen aangetoond.

ATOPISCHE AANDOENINGEN

Het darmslijmvlies komt continu in aanraking met een grote hoeveelheid antigenen. Er bevinden zich dan ook meer lymfoïde cellen in het slijmvlies van het maag-darmkanaal dan in de milt, de lymfeklieren en het bloed tezamen. Op de meeste darmbacteriën wordt doelbewust geen immuunrespons geleverd, een fenomeen dat 'immuuntolerantie' wordt genoemd. Als immuuntolerantie onvoldoende aanwezig is, kunnen allergische symptomen optreden. Meerdere studies vonden bij neonaten een correlatie tussen de samenstelling van de darmmicrobiota en het vóórkomen van atopische aandoeningen.²⁶ Deze kleine cohortstudies onderzochten verschillende bacteriën (onder andere lactobacillen,

bifido- en *Bacteroides*-bacteriën), ziektebeelden (onder andere eczeem en astma) en leeftijdsgroepen. In overeenstemming met de hygiënehypothese, door sommigen inmiddels omgedoopt tot 'microbiotahypothese', lijkt met name de ontwikkeling van voldoende bacteriële diversiteit in de darm belangrijk.^{2,26} Het is dan ook niet verassend dat antibioticagebruik bij jonge kinderen geassocieerd is met een verhoogd risico op atopische aandoeningen.²⁶

THERAPEUTISCHE MANIPULATIE VAN DE DARMMICROBIOTA

Omdat vele correlaties zijn gevonden tussen een afwijkende samenstelling van darmbacteriën en bepaalde aandoeningen,⁷ vormen de darmmicrobiota een aantrekkelijk nieuw therapeutisch aangrijpingspunt. Er zijn verschillende manieren denkbaar om de darmmicrobiota te manipuleren: suppletie van voedingsbestanddelen, prebiotica, probiotica, MAMP's en fecetransplantatie.

PROBIOTICA

Terwijl in de supermarkt allerhande producten met probiotica verkrijgbaar zijn, is hun precieze plaatsbepaling in de reguliere zorg nog volop in ontwikkeling. Voor diverse ziektebeelden is klinisch onderzoek naar het effect van probiotica uitgevoerd. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van 16 Cochrane-meta-analyses naar de effectiviteit van probiotica als therapie bij patiënten met onder andere inflammatoire darmziekten, *C. difficile*-geassocieerde colitis, allergieën en acute bovenste-luchtweginfecties. Opvallend is dat het merendeel van deze meta-analyses niet-conclusief is door onvoldoende methodologische kwaliteit van de studies en grote heterogeniteit in studieopzet. In zowel de gebruikte probiotica, dosering, timing, studiepopulatie en toedieningswijze bestaat grote variatie, waarbij belangrijk is op te merken dat niet alle stammen van eenzelfde bacterie gelijke immuunmodulerende eigenschappen hebben.²⁶ Effecten kunnen dus mogelijk afhankelijk van bovengenoemde factoren verschillen. Er is op dit moment dan ook nog onvoldoende bewijs om het gebruik van probiotica bij de hierboven genoemde ziektebeelden als standaardtherapie te adviseren.

Ook over de veiligheid van probiotica als therapie is nog onvoldoende bekend. In 2008 toonde de placebo-gecontroleerde PROPATRIA-studie (PROPATRIA staat voor: 'Probiotics in pancreatitis trial'), waarin patiënten met een ernstige acute pancreatitis een mengsel van lactobacillen en bifidobacteriën duodenaal kregen toegediend, een hogere mortaliteit in de probioticagroep dan in de controlegroep.²⁷ Nadere analyse toonde aan dat de hogere sterfte voornamelijk patiënten met orgaanfalen of multi-orgaanfalen betrof, wat mogelijk te verklaren was door

TABEL 2 Overzicht van 16 Cochrane-meta-analyses naar het therapeutisch effect van probiotica*

eerste auteur, jaartal	ziektebeeld	studiepopulatie (n)	kwaliteit van bewijs†	effect probiotica
Alfaleh, 2011 ^a	necrotiserende enterocolitis	prematuren (2842)		voorkomt ernstige necrotiserende enterocolitis en vermindert algehele sterfte
Johnston, 2011 ^b	antibiotica-geassocieerde diarree	kinderen (3432)	laag	beschermend effect tegen antibiotica-geassocieerde diarree
Bernaola Aponte, 2010 ^c Allen, 2010 ^d	persisterende diarree acute infectieuze diarree	kinderen (464) zuigelingen en kinderen (8014)	matig-laag	beperkt bewijs voor effectiviteit veilig; verkort de ziekteduur en vermindert de ontlastingsfrequentie
Naidoo, 2011 ^e	colitis ulcerosa	volwassenen (587)	laag	onvoldoende bewijs voor effectiviteit ten aanzien van blijvende remissie
Mallon, 2007 ^f	colitis ulcerosa	patiënten met colitis ulcerosa (226)	meta-analyse niet mogelijk	effectiviteit ten aanzien van blijvende remissie niet aangetoond bij patiënten met geringe tot matig ernstige colitis; als additionele therapie mogelijk gunstig effect op ziekteactiviteit
Rolfe, 2006 ^g	ziekte van Crohn	kinderen en volwassenen (264)	meta-analyse niet mogelijk	effectiviteit ten aanzien van blijvende remissie niet aangetoond
Butterworth, 2008 ^h	ziekte van Crohn	volwassenen (11)	meta-analyse niet mogelijk	onvoldoende bewijs voor effectiviteit
Pillai, 2008 ⁱ	C. difficile-geassocieerde colitis	volwassenen (284)		geen bewijs voor effectiviteit van probiotica als aanvullende therapie of als monotherapie
McGee, 2011 ^j	hepatische encefalopathie	volwassenen (550)	laag-zeer laag	verlaagt de ammoniakconcentratie in plasma, maar het effect op klinisch relevante uitkomstmaten is onduidelijk
Lirussi, 2007 ^k Boyle, 2008 ^l Osborn, 2007 ^m Hao, 2011 ⁿ	NASH en steatohepatitis eczeem allergie en voedselovergevoeligheid acute bovensteluchtweginfectie	geen RCT's kinderen (781) zuigelingen (1549) zuigelingen, kinderen en volwassenen (3451)	geen RCT's	geen RCT's niet effectief; klein risico op bijwerkingen onvoldoende bewijs voor effectiviteit minder ziekte-episodes en lager antibioticagebruik
Senok, 2009 ^o	bacteriële vaginose	vrouwen (452)	meta-analyse niet mogelijk	bepaalde regimes lijken gunstig, maar onvoldoende bewijs voor aanbevelingen
Othman, 2007 ^p	vroeggeboorte	zwangeren (344)		niet effectief

NASH = non-alcoholische steatohepatitis.

* De bijbehorende literatuurlijst is als supplement te vinden op www.ntvg.nl (zoeken op A5901).

† De kwaliteit van het bewijs en de sterkte van de aanbeveling wordt gegradeerd volgens de GRADE-methode (GRADE staat voor 'Grading of recommendations, assessment, development and evaluation'). Deze methode werd niet bij elke referentie toegepast.

toegenomen bacteriële translocatie bij een afgenomen intestinale barrière.²⁸ Hoewel op de studieopzet en de uitvoer van het onderzoek kritiek is gegeven, heeft de onverwacht verhoogde sterfte ertoe geleid dat therapieën met probiotica als minder onschuldig worden beschouwd dan voorheen.

NIEUWE STRATEGIEËN

Butyraat is een korte-ketenvetzuur dat geproduceerd wordt door *Firmicutes*-bacteriën. Het is een essentiële

voedingsbron voor epitheelcellen van het colon en heeft anti-inflammatoire eigenschappen (tabel 3).²⁴ Obesitas, diabetes mellitus en IBS zijn alle geassocieerd met laag-gradige ontstekingsactiviteit waarbij verhoogde concentraties van lipopolysacchariden in het bloed aanwezig zijn. Orale suppletie van butyraat lijkt in een diermodel met diabetische muizen de insulinesensitiviteit te verbeteren.²⁴ Suppletie van oligofruuctose, een onverteerbaar koolhydraat, geeft een verzadigd gevoel en beschermt gezonde mensen die een vetrijk dieet gebruiken tegen

TABEL 3 Overzicht van metabolieten en hun functies³²

metabool	functies	gerelateerde bacteriën
korte-ketenvetzuren ('short-chain fatty acids')	verlagen van de pH in het colon remmen van de groei van pathogenen stimuleren van water- en natriumabsorptie epitheelcellen van het colon voorzien van energie spelen een rol bij de cholesterolsynthese	<i>Clostridium</i> <i>Firmicutes</i>
galzuren	spelen een rol bij de absorptie van vetten en vetoplosbare vitamines in het ileum en het colon versterken van de darmbarrière reguleren van de vet- en de glucosehuishouding	lactobacillen bifidobacteriën enterobacteriën <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i>
vetten	beïnvloeden van de darmpermeabiliteit activeren van de glucoseregulatie beïnvloeden van het immuunsysteem geconjugeerde vetzuren verbeteren hyperinsulinemie cholesterol is nodig voor de steroïden en de vetzuurproductie	lactobacillen bifidobacteriën enterobacteriën citrobacteriën <i>Roseburia</i> <i>Klebsiella</i> <i>Clostridium</i>
vitamines	aanvullen van de endogene vitamines versterken van de functies van het immuunsysteem	bifidobacteriën

gewichtstoename.²⁴ Mogelijk is dit gerelateerd aan een stijging van de concentraties darmhormonen glucagonachtige peptide ('glucagon-like peptide') en 'gastric inhibitory polypeptide', die de insulineafgifte stimuleren.²⁴ Ook bloedwaarden van inflammatoire lipopolysacchariden zouden wellicht door de aanwezigheid van specifieke bacteriële groepen in de darm verlaagd kunnen worden.²⁹ Bij ernstige infectieziekten wordt het herstellen van gedepleteerde darmmicrobiota als aantrekkelijke behandeloptie gezien. In een diermodel met septische muizen herstelt lipopolysaccharide-suppletie de verminderde afweer via de activatie van 'toll-like'-receptoren,³⁰ wat leidt tot een overlevingsvoordeel.³¹ Fecestransplantatie, waarbij simpelweg de darmmicrobiota worden vervangen, wordt al met succes toegepast bij patiënten met recidiverende *C. difficile*-infecties.¹³

CONCLUSIE

Zoals al in 1958 werd voorspeld door Nobelprijswinnaar Joshua Lederberg, heeft ons toenemende begrip van de darmmicrobiota in gezondheid en ziekte geleid tot een

ware revolutie in de biomedische wetenschappen. Nieuwe kennis levert echter nieuwe vragen op: tabel 4 geeft een overzicht van belangrijke nog te beantwoorden vragen over de rol van de darmmicrobiota bij gezondheid, ziekte en therapie. Nieuwe therapeutische strategieën die gericht zijn op de darmmicrobiota worden momenteel in talrijke klinische studies geëvalueerd. Bij deze ontwikkelingen dienen echter enkele kanttekeningen geplaatst te worden. Nu het met moderne technieken makkelijker is geworden om de darmmicrobiota te onderzoeken, lijkt er welhaast geen ziekte meer te zijn waar een potentiële rol van de darmbacteriën niet onderzocht wordt. Veelal worden echter slechts associaties beschreven en geen causaliteit. Of bijvoorbeeld de veranderde darmmicrobiota bij mensen met obesitas oorzaak of gevolg is, is vooralsnog onbekend. Wat de waarde van al deze nieuwe kennis voor de individuele patiënt is, moet dus nog blijken. De verwachting is dat de kennis over de oeroude ecosystemen die in ons huizen en hun rol bij ziekte en gezondheid de komende jaren sterk zal toenemen. Het eerste tipje van de sluier doet in ieder geval grote mogelijkheden vermoeden.

TABEL 4 Onderzoeksvragen voor toekomstige studies naar darmmicrobiota

onderzoeksvragen

gezondheid

Hoe ziet de complete verzameling van bacteriën in de menselijke darmmicrobiota eruit?

Hoe groot is de variatie in darmmicrobiota tussen individuen en groepen mensen? Welk effect heeft deze variatie op de kans om bepaalde ziektebeelden te ontwikkelen?

Welke factoren hebben een al dan niet blijvend effect op de samenstelling van de darmmicrobiota en hoe kan iemand zijn of haar microbiota gezond houden?

ziekte

Wat is het indirecte effect van verschillende antibiotica op verschillende lichaamsfuncties?

Hoe groot is de bijdrage van de darmmicrobiota aan diverse ziektebeelden?

Kan de samenstelling van de microbiota als diagnosticum voor bepaalde aandoeningen gebruikt worden? Zo ja, hoe kan dit op een efficiënte en doelmatige wijze in de klinische praktijk toegepast worden?

therapie

Voor welke ziektebeelden is manipulatie van de darmmicrobiota nuttig, hetzij met suppletie van voedingsbestanddelen, hetzij met pre- of probiotica?

Voor welke indicaties – naast recidiverende *Clostridium difficile*-infecties – zal fecestransplantatie een klinisch relevante toevoeging aan ons therapeutisch arsenaal zijn?

Belangenconflict en financiële ondersteuning: formulieren met belangenverklaringen zijn beschikbaar bij dit artikel op www.ntvg.nl (zoeken op A5901; klik op 'Belangenverstrengeing').

Aanvaard op 21 april 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5901

KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK

LEERPUNTEN

- **De darmmicrobiota, voorheen 'darmflora' genoemd, spelen een belangrijke rol bij zowel ziekte als gezondheid.**
- **De samenstelling van de darmmicrobiota is bij ieder persoon uniek en kan tussen individuen fors verschillen.**
- **Associaties tussen een verstoring van de darmmicrobiota en uiteenlopende ziektebeelden maken de darmmicrobiota tot een aantrekkelijk therapeutisch aangrijpingspunt.**
- **Er zijn verschillende manieren denkbaar om de darmmicrobiota te manipuleren: suppletie van voedingsbestanddelen, prebiotica, probiotica, aan micro-organisme geassocieerde moleculaire patronen(MAMP's) en fecestransplantatie.**

LITERATUUR

- Gordon JL. Honor thy gut symbionts redux. *Science*. 2012;336:1251-3.
- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012;148:1258-70.
- Schuijt TJ, van der Poll T, de Vos WM, Wiersinga WJ. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill. *Trends Microbiol*. 2013;21:221-9.
- Bik EM. De microbiota van het menselijk lichaam. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008;152:668-73.
- Zoetendal EG, Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 2008;57:1605-15.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174-80.
- De Vos WM, de Vos EA. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev*. 2012;70(Suppl 1):S45-56.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457:480-4.
- Rajilić-Stojanović M, Heilig HG, Tims S, Zoetendal EG, de Vos WM. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. *Environ Microbiol*. 2012. (epub)
- Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:313-23.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90:859-904.
- Brandl K, Plitas G, Mihu CN, et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature*. 2008;455:804-7.
- Nieuwdorp M, van Nood E, Spielman P, et al. Behandeling van recidiverende *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree met een suspensie van donorfeces. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008;152:1927-32.
- Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med*. 2010;16:228-31.
- Na X, Kelly C. The vermiform appendix and recurrent *Clostridium difficile* infection: a curious connection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1017-9.
- Dethelefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4554-61.
- Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe*. 2011;10:311-23.
- De Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, et al. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: an open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:372-80.
- De Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:1011-6.
- Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:735-42.
- Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36:305-12.
- El Aidy S, Kunze W, Bienenstock J, Kleerebezem M. The microbiota and the gut-brain axis: insights from the temporal and spatial mucosal alterations during colonisation of the germfree mouse intestine. *Beneficial Microbes*. 2012;3:251-9.
- Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*. 2011;479:538-41.
- Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia*. 2010;53:606-13.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143:913-6.e7.
- Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedon JC. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1087-94, quiz 1095-6.

- 27 Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probioticaprofylaxe bij voorspeld ernstige acute pancreatitis: een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008;152:685-96.
- 28 Besselink MG, van Santvoort HC, Renooij W, et al. Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 2009;250:712-9.
- 29 Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut.* 2012. (epub)
- 30 Wiersinga WJ, van der Poll T. 'Toll-like' receptoren en de betekenis voor de kliniek. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149:1150-5.
- 31 Chen LW, Chen PH, Hsu CM. Commensal microflora contribute to host defense against *Escherichia coli* pneumonia through Toll-like receptors. *Shock.* 2011;36:67-75.
- 32 Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012;336:1262-7.