

# Bariatrische chirurgie en effecten op (mond)gezondheid en diabetes; de rol van darmmicrobioom

Internist-endocrinoloog/vasculair geneeskundige  
Hoogleraar Diabetes, hoofd afdeling Vasculaire geneeskunde Amsterdam UMC

**Prof dr Max Nieuwdorp, MD PhD**

Obesitas en bariatric: voeding, microbiota en (mond)gezondheid  
dietisten en mondhygienisten congres Amersfoort 27 november 2020 1310-1345h



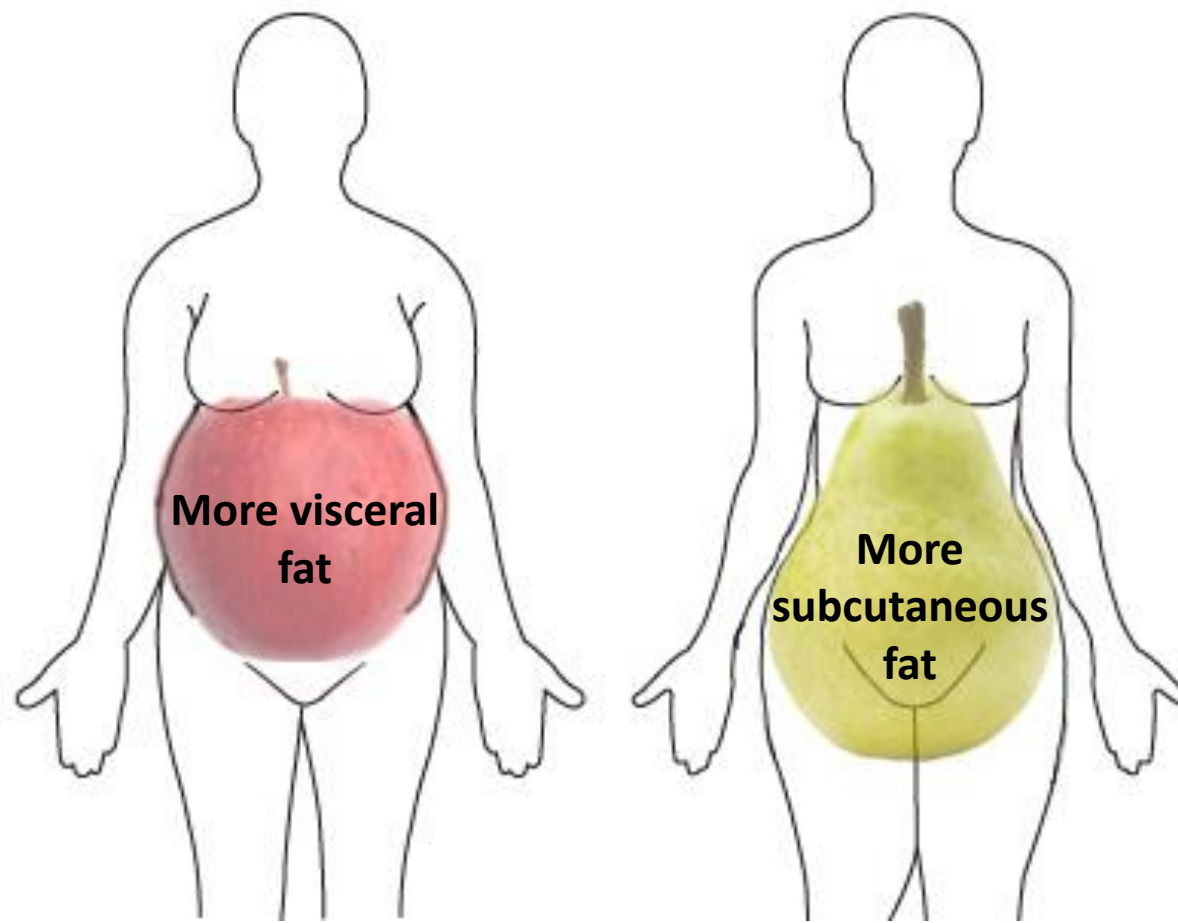
(potentiële) Belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	geen
Onderzoek	Astra zeneca
Honorarium voor lezingen	Danone, Eli Lilly
Scientific advisory board	Caelus Health Kaleido Biosciences
Andere relatie, namelijk	geen

Geen relevantie voor huidige presentatie

# Take home message

- Darmbacterie samenstelling is veranderd na bariatrische chirurgie, **geassocieerd** met metabole veranderingen zoals galzouten
- Causaliteit van darmbacterien op metabole processen niet goed bekend
- Feces transplantaties hebben relatief snel inzichten opgeleverd over de rol en mate van causaliteit van darmbacterien in humane ziekten (doch er zijn ook risico's)
- Toekomst microbiom ligt in Diagnostiek: patienten gaan classificeren (bv risico en progressie) op basis van oraal-intestinaal microbiota samenstelling
- FMT als Therapie: voor het teruggeven van meerdere missende darmbacteriestammen (oude en nieuwe probiotica) als behandeling voor humane ziekten
- Orale-fecale transmissie (en vice versa!) belangrijk voor homeostase in gezondheid en ziekte
-

# Viscerale vs subcutane vetverdeling

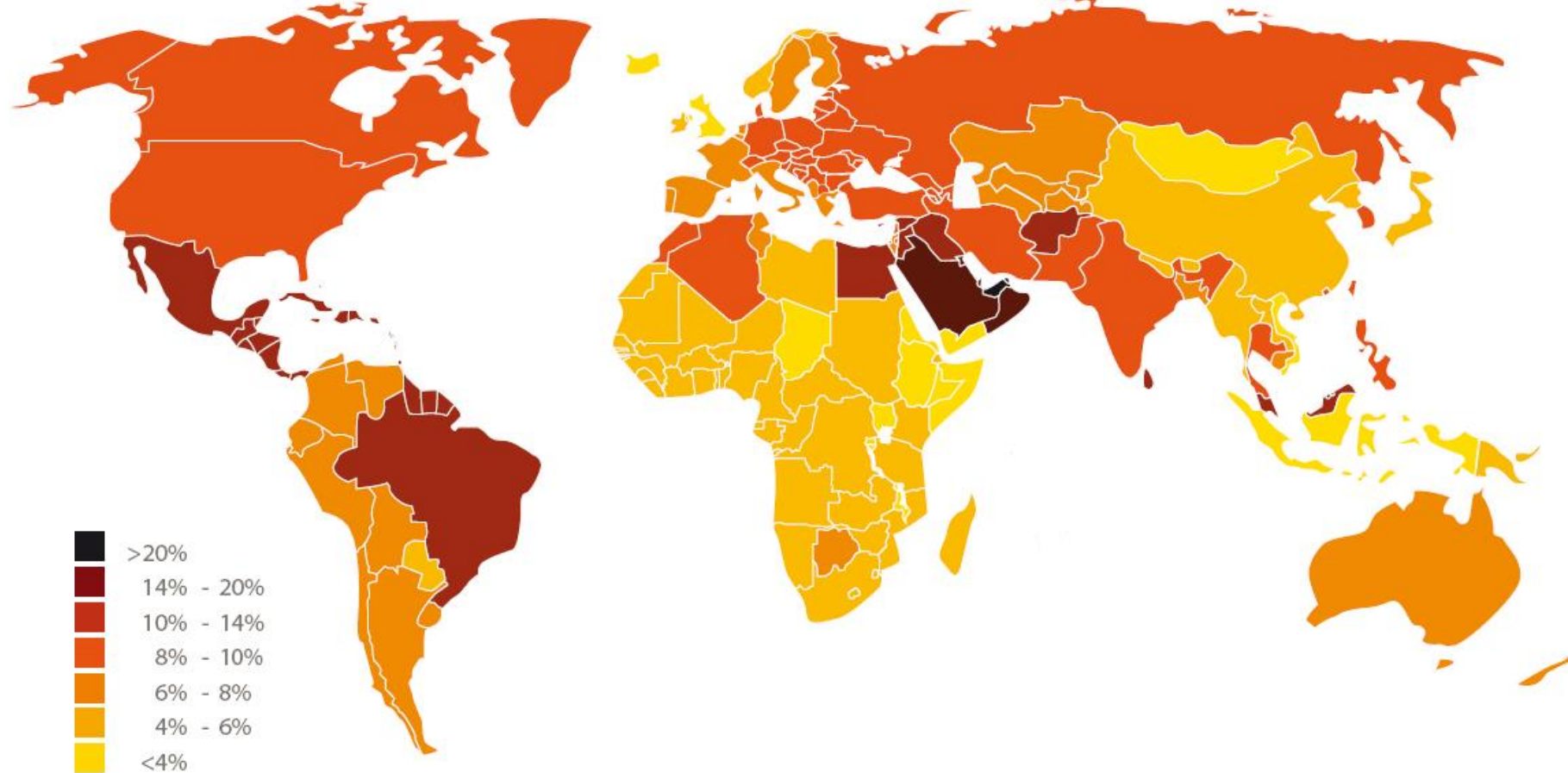


Overgewicht  
BMI 25-30kg/m<sup>2</sup>

Morbide overgewicht  
BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>

Ongezonder :sneller diabetes!

In westerse wereld 30-50% volwassenen heeft  
overgewicht (10% morbide)  
Voorkomen type 2 diabetes wereldwijd in 2025



In 2050 15-20% adults worldwide will develop DM2 during their life

# Behandeling/tegengaan van (morbide) overgewicht

- Diagnose
  - Risico factoren
    - Minder lichamelijke inspanning
    - Slecht dieet
    - Aanwijzingen endocrinologische ziekte (hypothyreoidie, cushing)
    - Veranderd slaap patroon
    - Psychosociale status
    - Medicatie gebruik (olanzapine)
  - Consequenties van morbide overgewicht: comorbiditeit zoals
    - DM2
    - Hypertensie
    - OSAS (slaap apneu syndroom)
    - Arthrose

# Behandeling van overgewicht

- Conservatief
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- Chirurgie

# Behandeling van overgewicht: conservatief

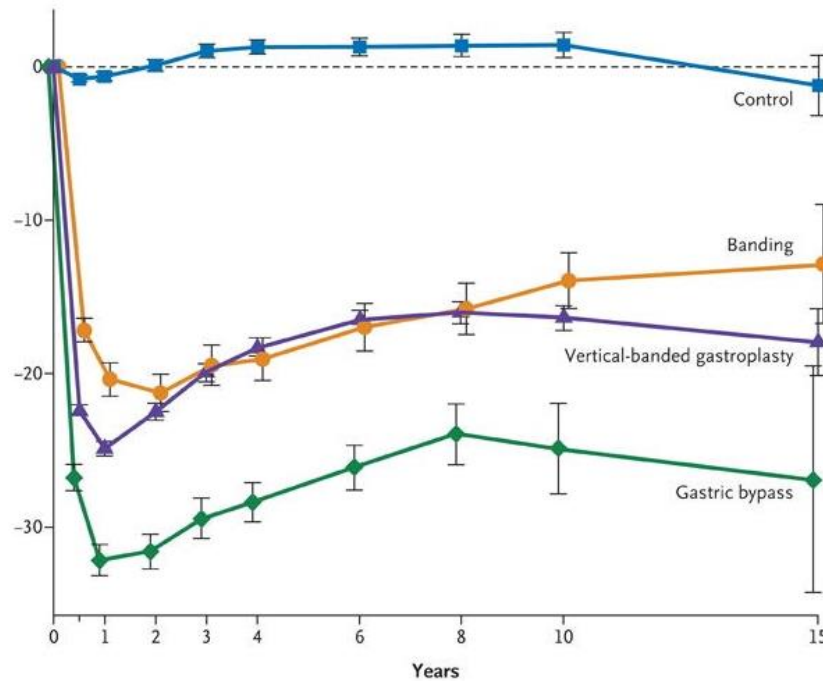
Afhankelijk van diagnose en eerdere ervaringen

- Dieet (voedingspatroon, aantal innames per dag, “portie groottes” )
- Fysieke activiteit
- Mentale coaching
- Slaap patroon optimaliseren
  
- (Medicatie om af te vallen)
  
- Alles tezamen geeft gemiddeld:
- Vaker >5% gewichtsverlies is klinisch relevant
- Bij sommigen > 10% gewichtsverlies

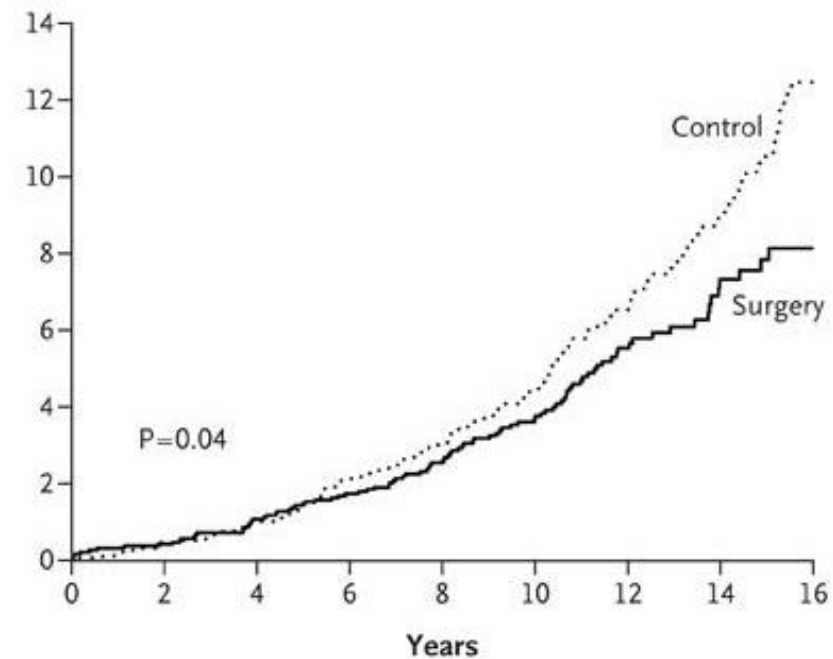


# Gunstige lange termijns effecten bariatrische chirurgie op gewicht (30% afname) en mortaliteit

- Gewicht (%)
- mortaliteit (%)



Numbers needed to treat NNT = 23



# Amsterdams regio heeft een lange historie op gebied van chirurgie



Spaarne bariatric (na overname Slotervaart MC in 2018) : jaarlijks ~ 800 nieuwe patiënten, 3500 controles  
Streven komende jaren naar 1200 operaties per jaar.

# Multidisciplinair team dat samen met patient geschiktheid voor operatie bekijkt.

Intake

Chirurg

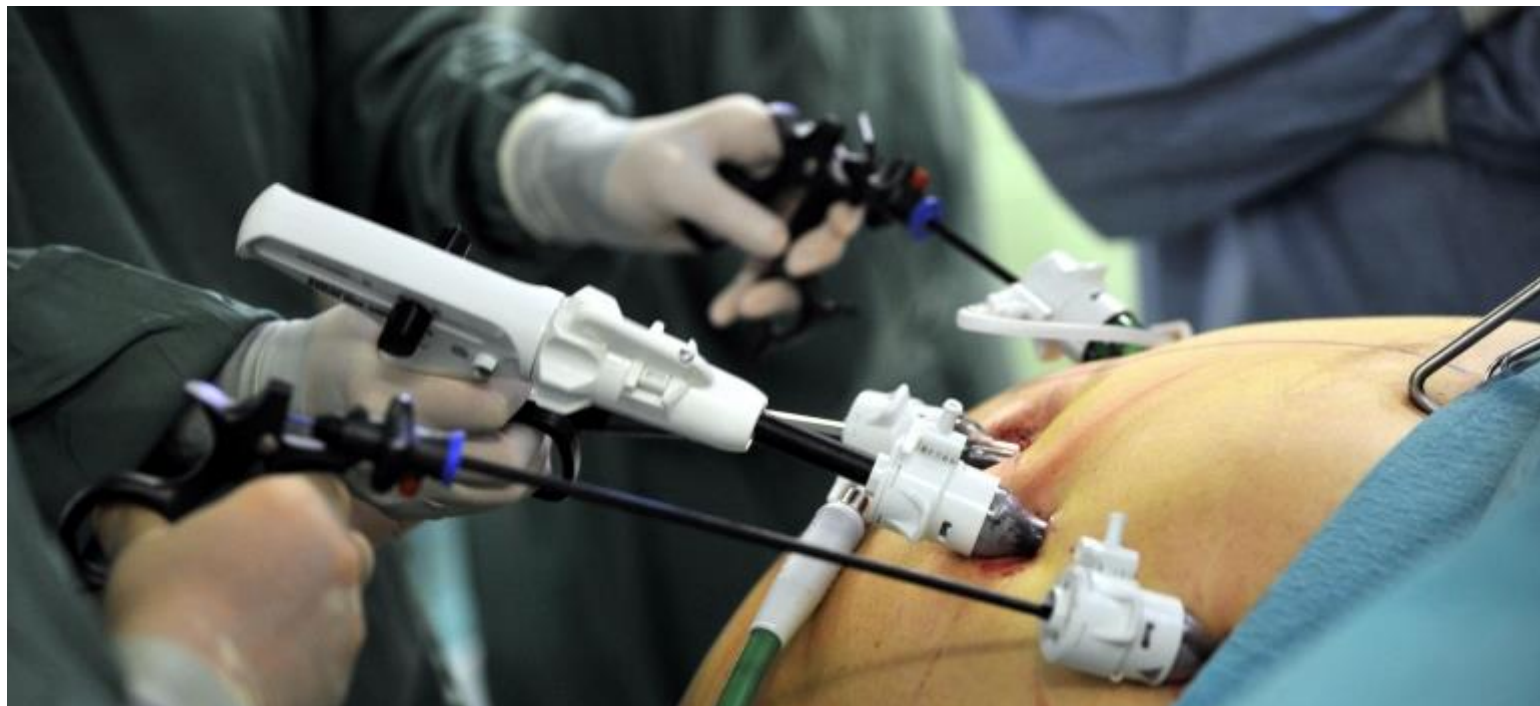
Dietist

Psycholoog

Internist

Doel: kijken of indicatie voor operatie juist is en een persoonlijk behandelplan opstellen.

# Complicaties van chirurgie



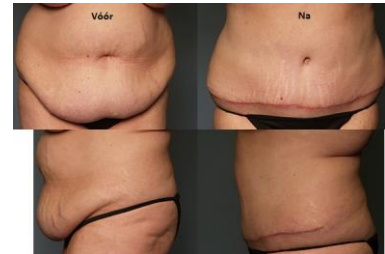
Zeer lage mortaliteit van de operatie ~ 0.05%

## Complicaties korte termijn

- Overlijden
- Lekkage en abces
- Pneumonie
- Bloeding
- Venous thromboembolie (DVT)
- Ulcus in maag/darm
- Mentale problematiek

## Complicaties lange termijn

- Vitamine tekorten
- Galstenen
- Interne herniatioe
- Ontwikkelen van andere verslavingen (alcohol)
- Mentale problematiek
- Overtollige huid
- Hypoglycemien na eten
- Toch weer gewichtstoename



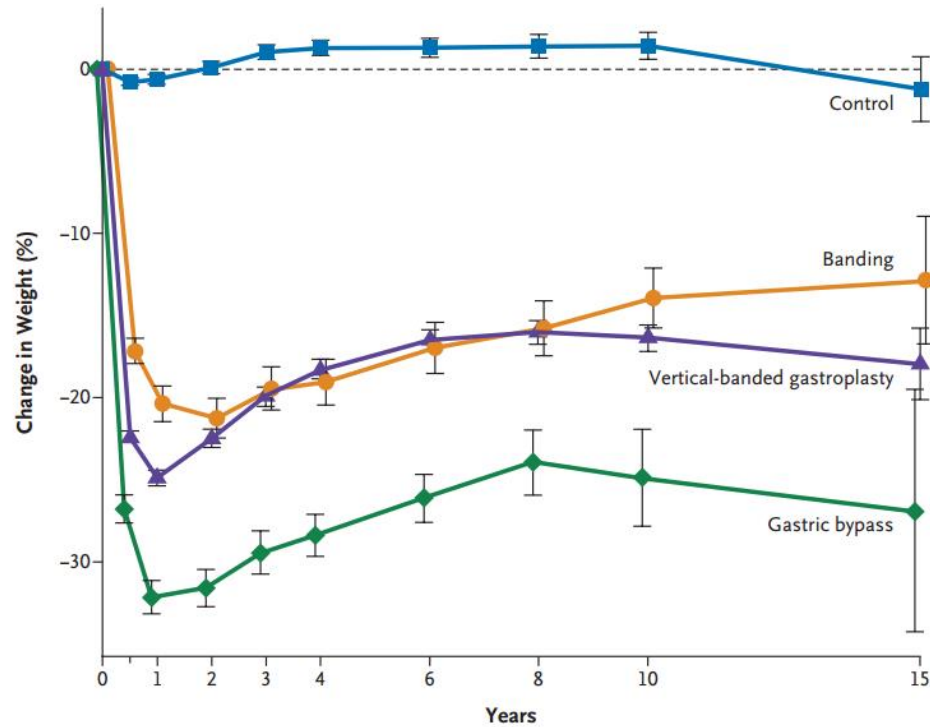




# Dentale problematiek na bariatric surgery

- 59 patienten baseline en na 6 mnd
  - Body mass index (BMI), C-reactive protein (CRP) and glucose at baseline en na 6 mnd
  - Mond: Salivary flow, periodontal pocket depth op baseline en na 6 maanden
  - Resultaten: bariatrische chirurgie heeft negatieve effecten op mondgezondheid (meer caries en diepere pockets)
- **Oorzaken:**
    - Meer reflux (maagzuur) na operatie
    - Stoornissen in calcium/fosfaat / vitamine D opname in dunne darm na operatie
    - Andere voedingsvoorkeur (kleinere porties en zachter voeding consistentie)

# De vraag blijft: hoe kunnen we nu beter responders en non-responders qua 30% gewichtsverlies na bariatric voorspellen



No. Examined	2037	1768	1660	1553	1490	1281	982	886	190
Control	2037	1768	1660	1553	1490	1281	982	886	190
Banding	376	363	357	328	333	298	267	237	52
Vertical-banded gastroplasty	1369	1298	1244	1121	1086	1004	899	746	108
Gastric bypass	265	245	245	211	209	166	92	58	10

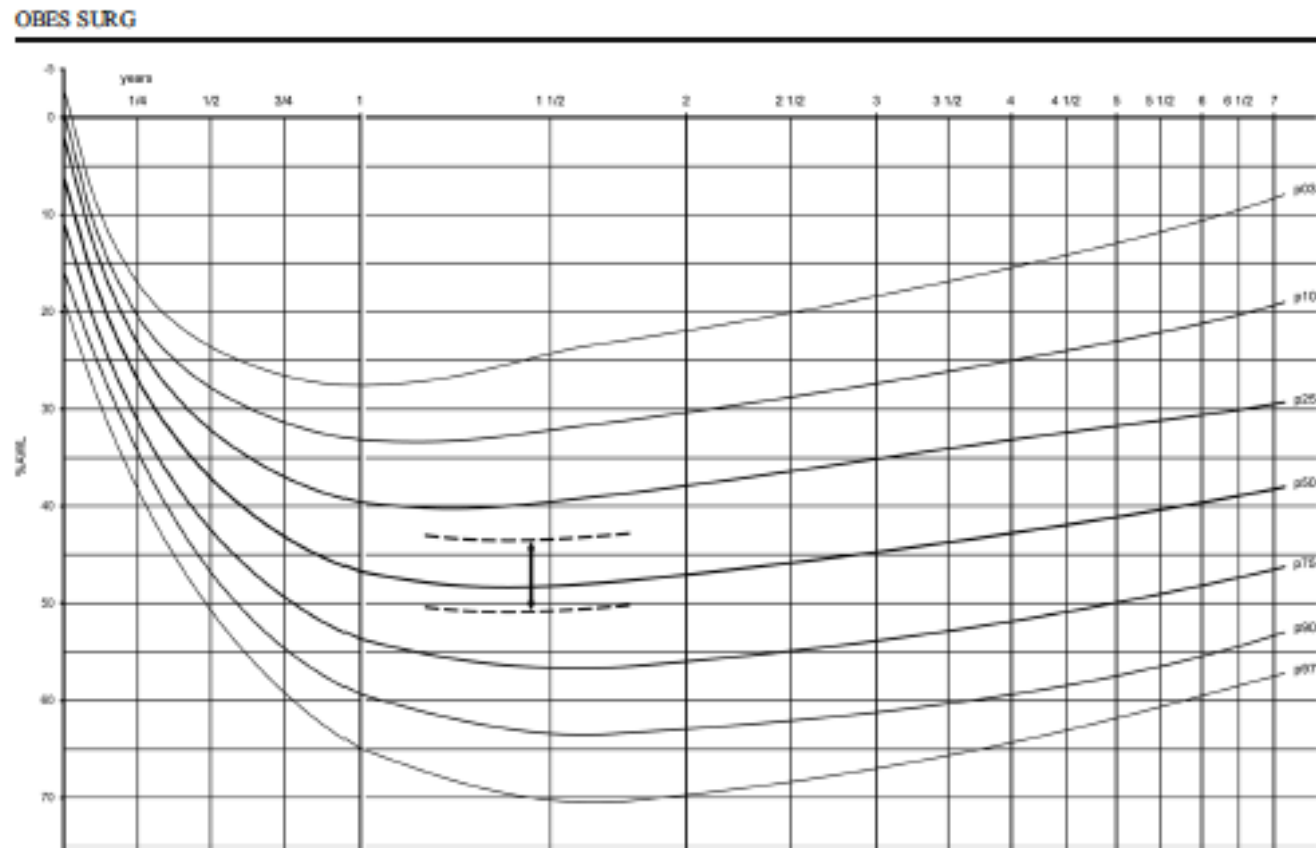


Fig. 2 Percentile chart with seven percentile curves (*p*) based on the percentage allowable weight loss (%AWL) results of 2880 laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass patients (first year linear scale, >1 year logarithmic scale). Double arrow: estimated range for subgroups

Figure 1. Mean Percent Weight Change during a 15-Year Period in the Control Group and the Surgery Group, According to the Method of Bariatric Surgery.

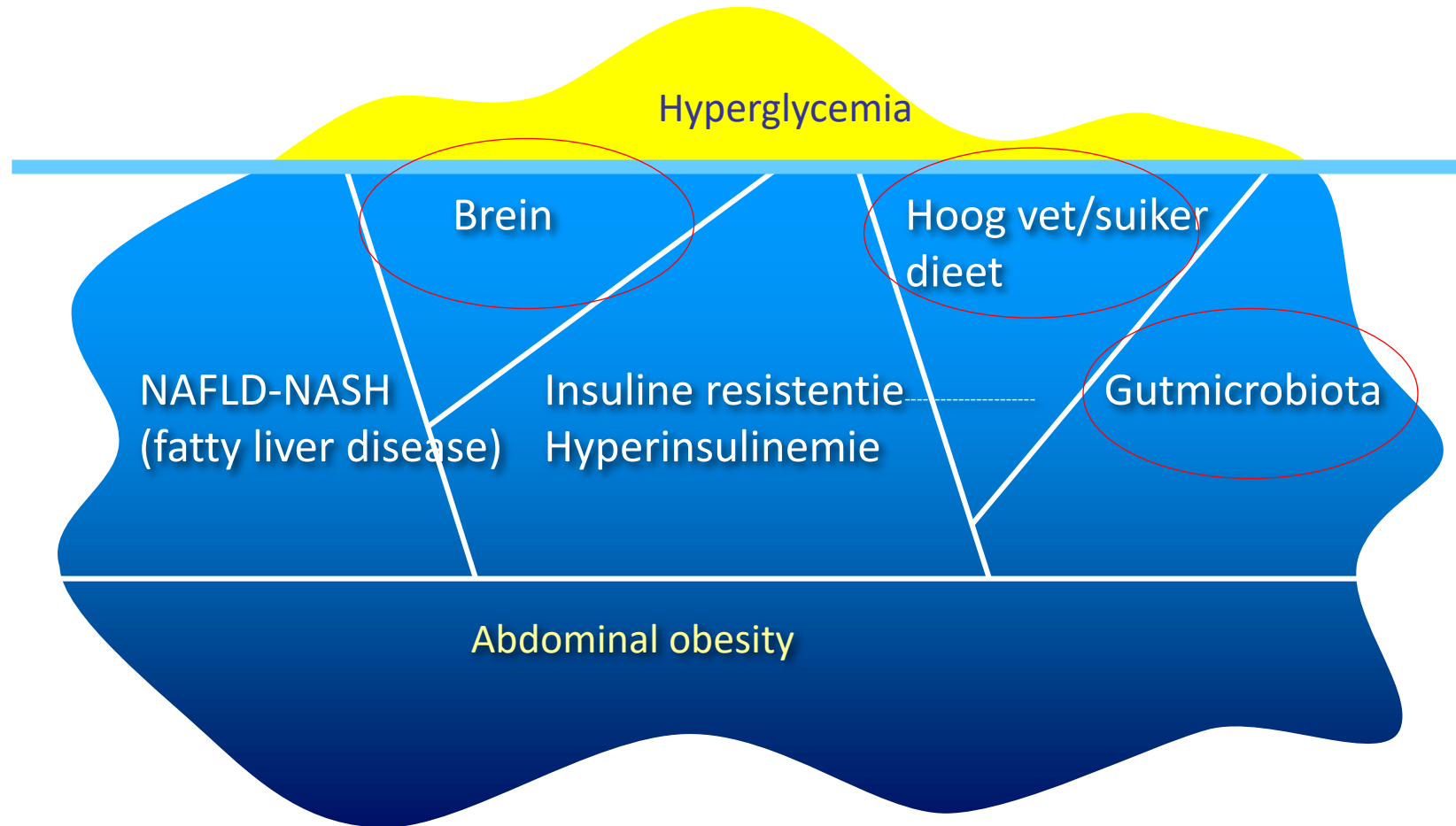
I bars denote 95% confidence intervals.

Vraag is waarom sommige mensen wel fors afvallen en dat vasthouden, en anderen niet afvallen of weer snel aankomen in gewicht.



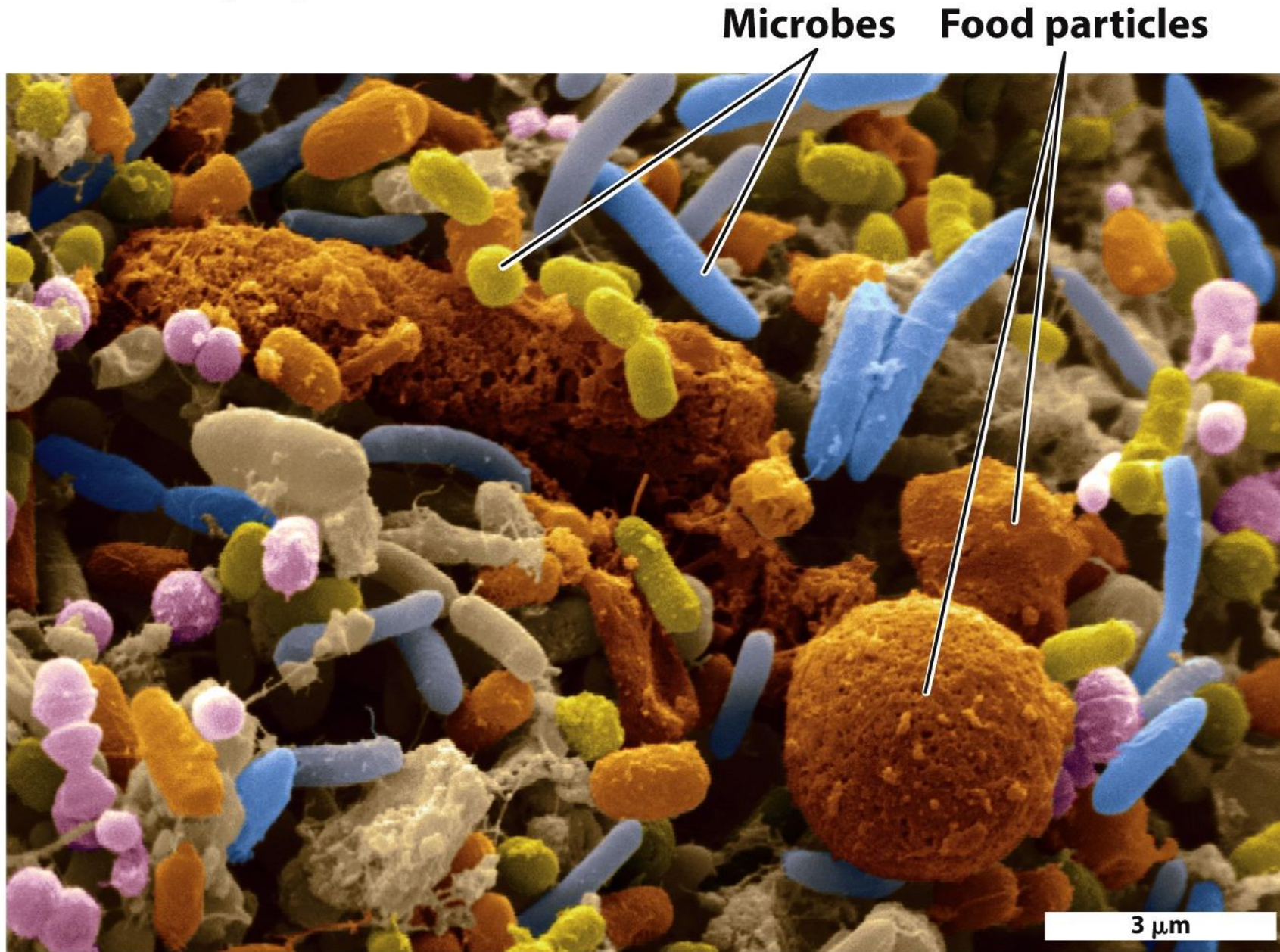


# Op zoek naar veroorzakers van overgewicht en diabetes om de ziekte sneller op te kunnen sporen



*Hyperglycemie is slechts het topje van de DM2 ijsberg, Als diagnosticum te laat om veel schade te voorkomen*

# Human feces showing food particles and resident bacteria



*Microbiology: An Evolving Science, Third Edition* Figure 23.7  
Copyright © 2014 W. W. Norton & Company, Inc.



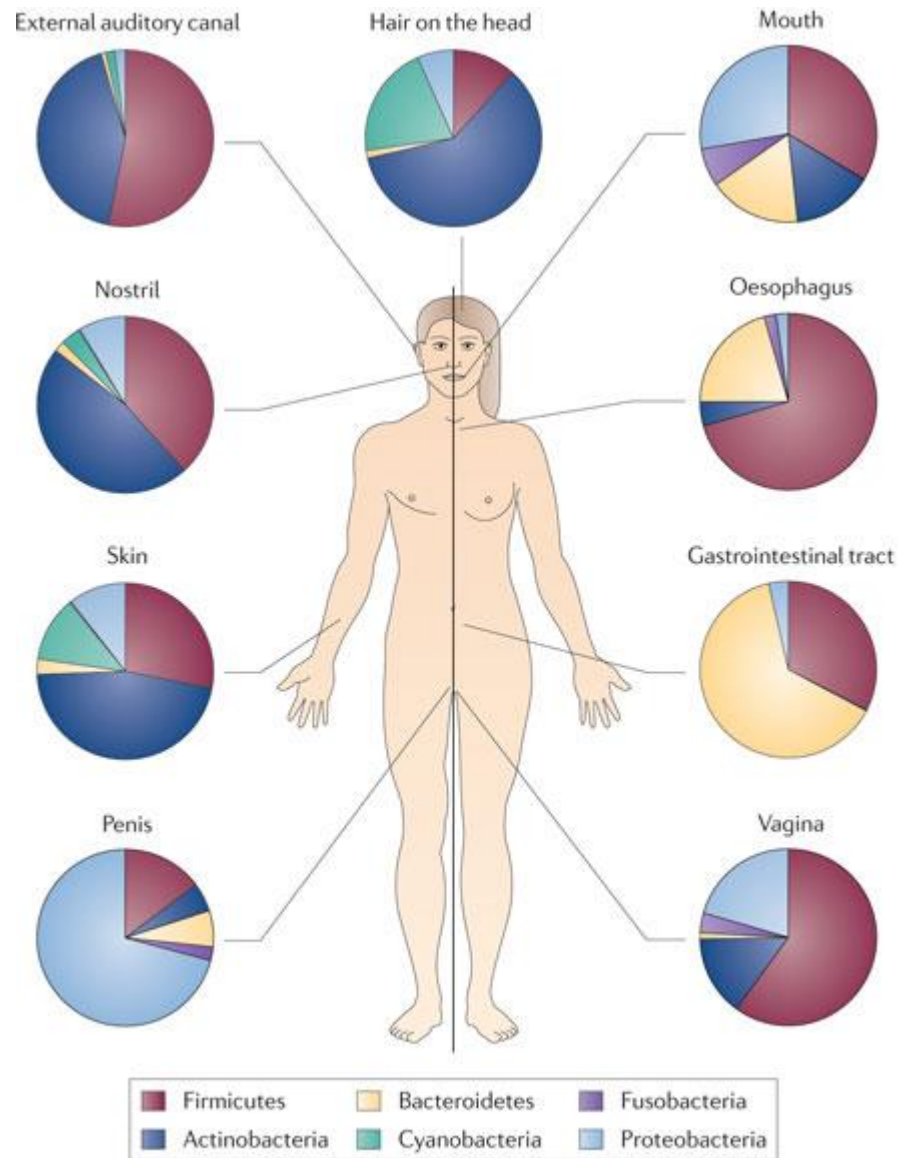
Bacteriele kweek (tot 2012)



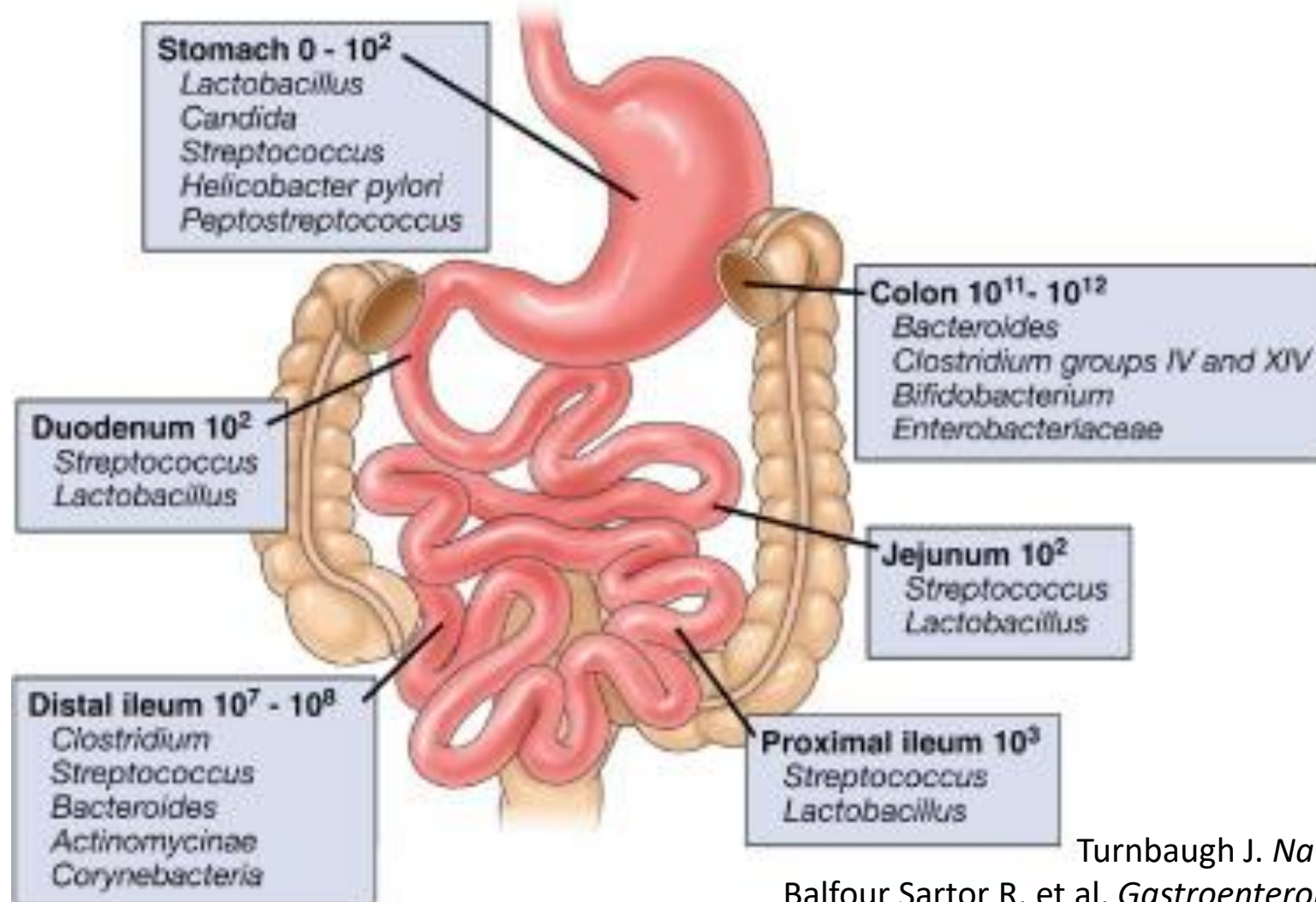
16s Sequencing microbiota (vanaf 2012)



# Op ons gehele lichaam zitten bacteriën (microbiota), doch zijn overal anders van samenstelling



# Gut Microbioom (darmbacterien) zitten over ons gehele darmstelsel



Turnbaugh J. *Nature* 2006

Balfour Sartor R. et al. *Gastroenterology* 2008

Van Olden C.C. et al. *Journal Clinical Therapeutics* 2015

Meeste neuronen (naast het brein) zitten in de darm

Your Gut Has a  
Mind of Its Own



A Groundbreaking New Understanding  
of Nervous Disorders of the  
Stomach and Intestine

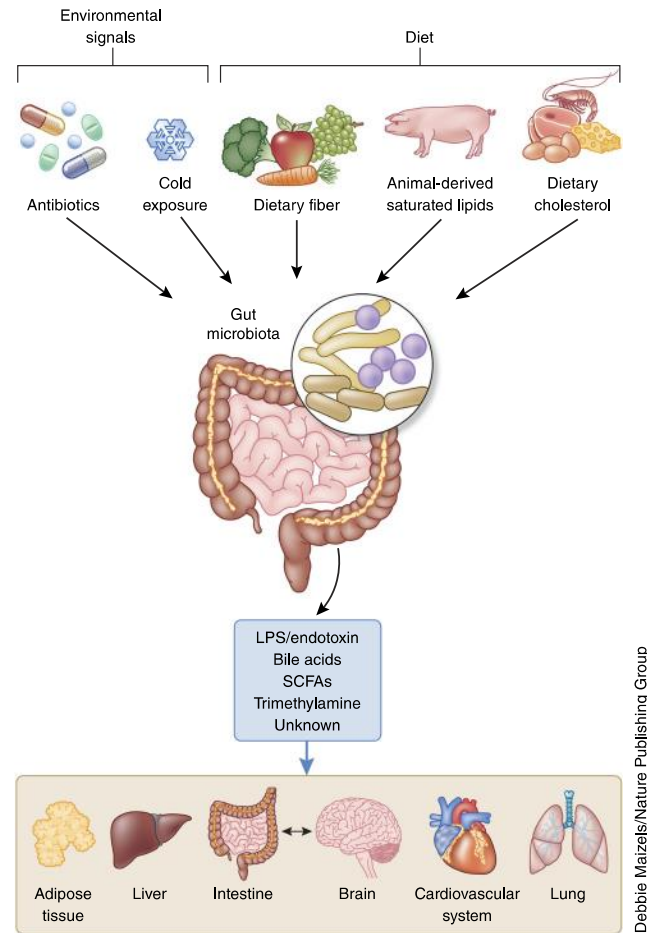
"Persuasive, impassioned . . . hopeful news [for those]  
suffering from functional bowel disease."

— *New York Times Book Review*

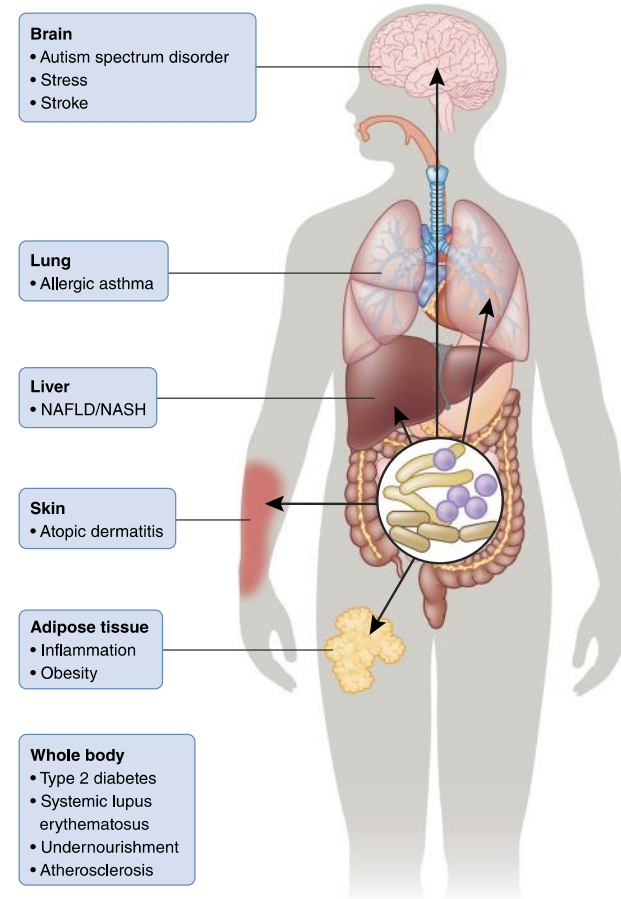
Michael D. Gershon, M.D.

Sturen bacteriën ook (via metaboliëten uit dieet of neuronen in darm) onze hersenen aan?

# Huidige stand van zaken mbt rol van veranderde intestinale microbiota in humane ziekten



Debbie Matzels/Nature Publishing Group



Debbie Matzels/Nature Publishing Group



# Multiethnic HELIUS cohort Amsterdam

## Healthy Life in an Urban Setting

[CONTACT](#)[LINKS](#)[ROUTE](#)[VACATURES](#)

HELIUS bedankt de volgende organisaties voor hun medewerking:

Ujala Radio, GAM TV, Soulhour TV, Q

[OVER HELIUS](#)[DEELNEMERS](#)[HUISARTSEN](#)[DONATEURS](#)[RESEARCHERS](#)

online  
questionnaire



**IK HELP HELIUS**  
voor mijn neefje met astma...

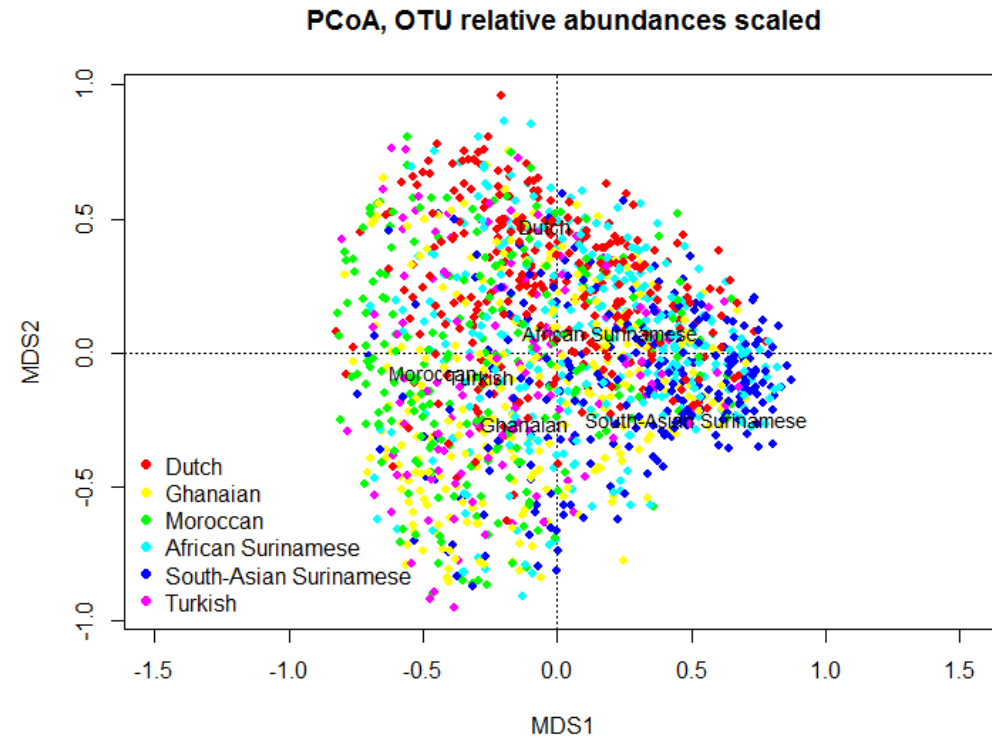
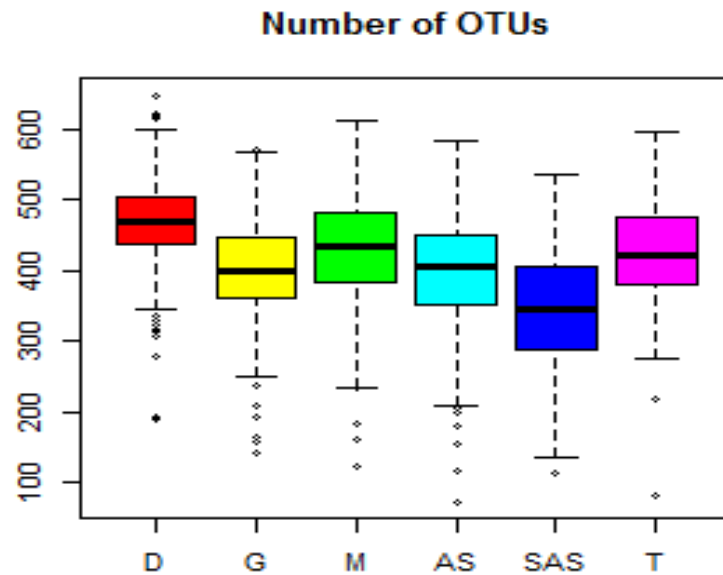


**IK HELP HELIUS**  
voor mijn kinderen en kleinkinderen...



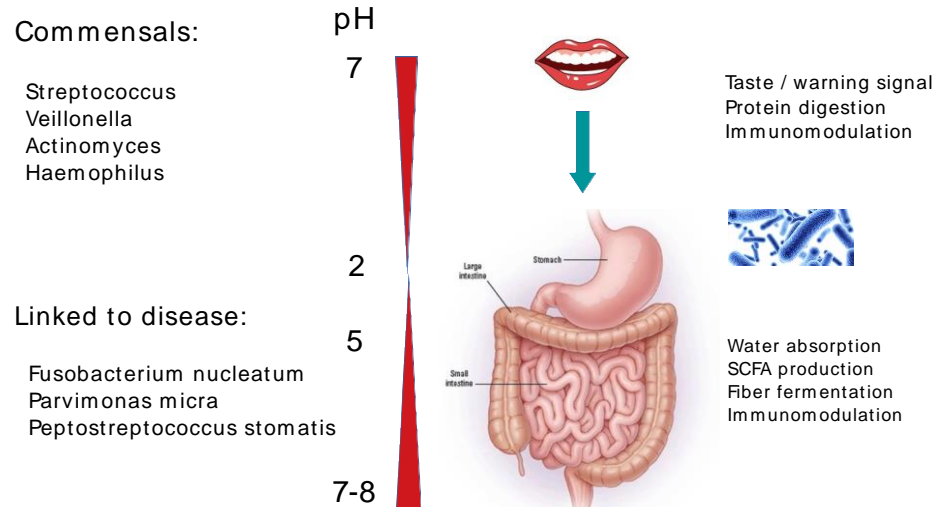
**IK HELP HELIUS**  
voor gelijke gezondheidskansen...

# Darmdiversiteit verschilt bij verschillende ethniciteit

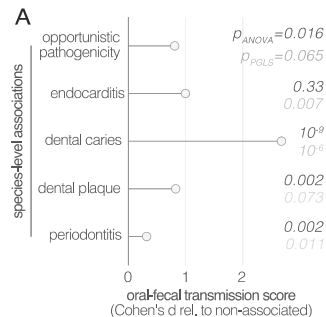
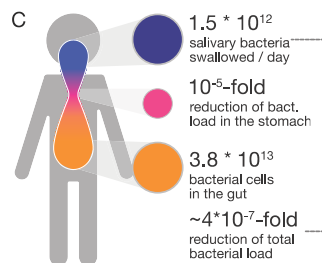




# Wat is het belang van darmmicrobioom voor dietisten en mondhygienisten (voor wie vnl oraal microbiom relevant is)?

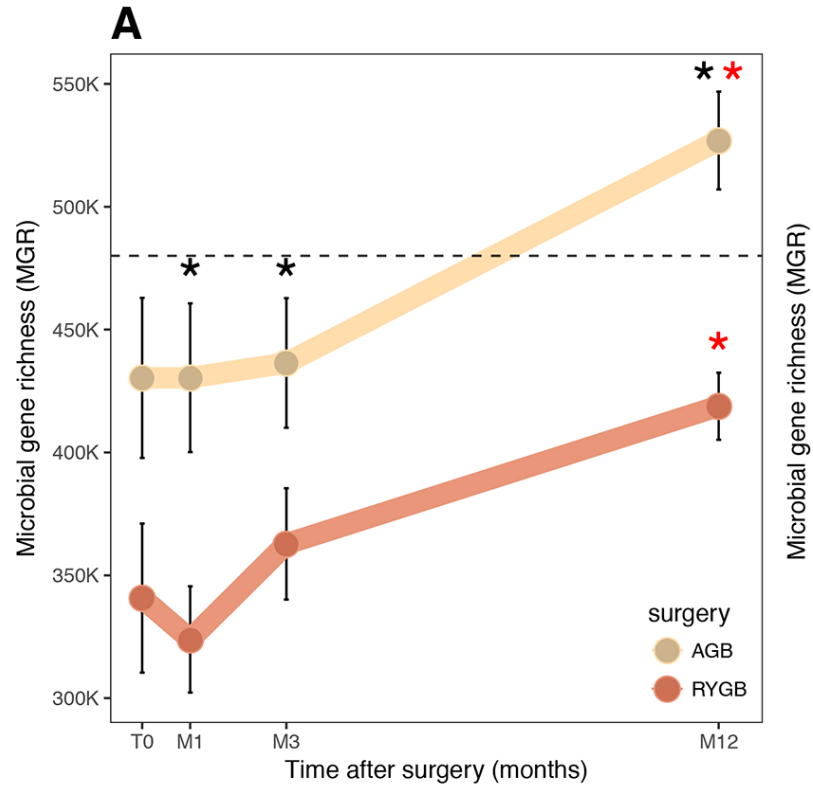


- Mond is een endogeen reservoir voor intestinale darmbacterien
- Orale-fecale transmissie (en vice versa!) belangrijk voor homeostase in gezondheid en ziekte



Bork, Elife 2019

# Veranderingen in darmbacterien na RYGB bypass (verhoogde bacteriele diversiteit en andere samenstelling)

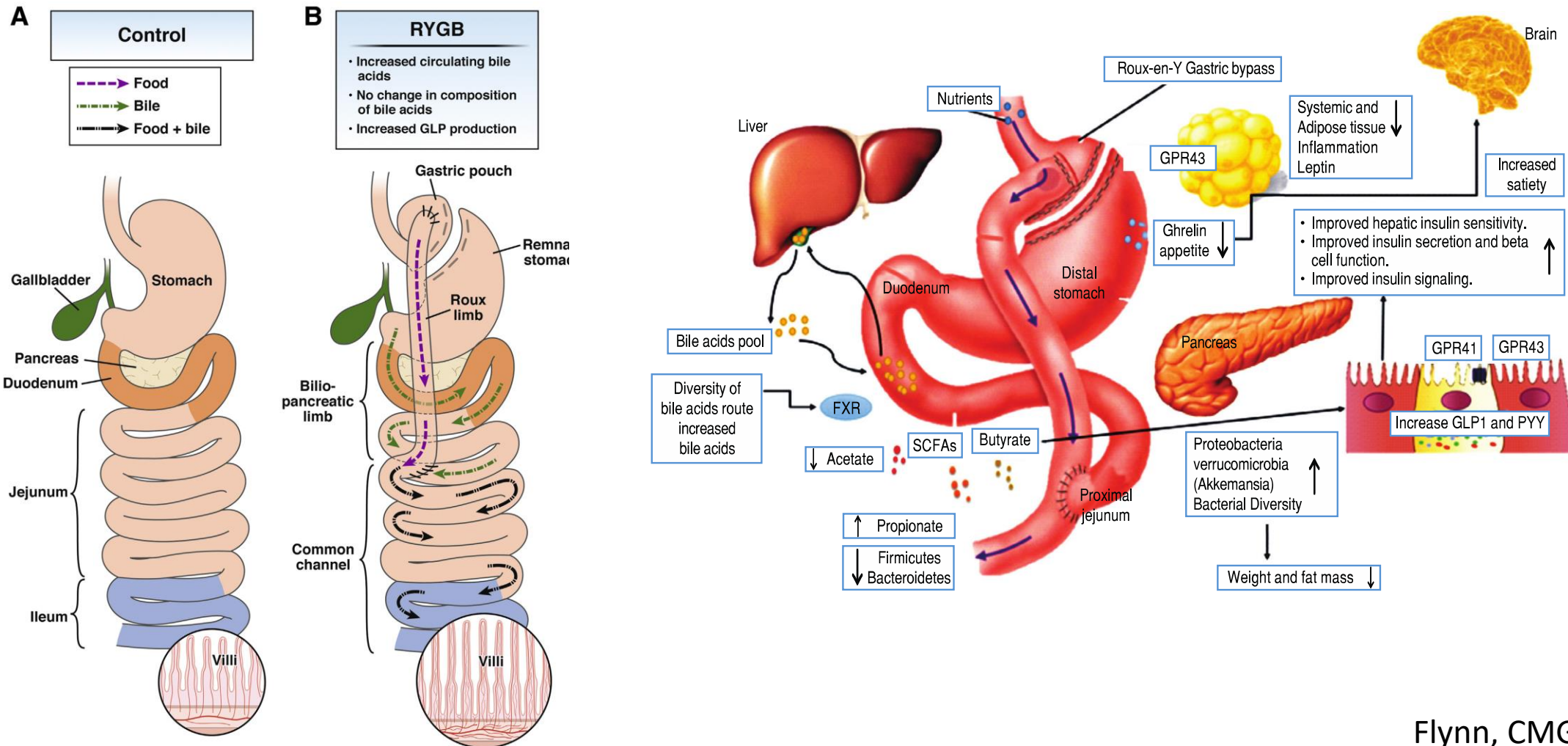


**B**

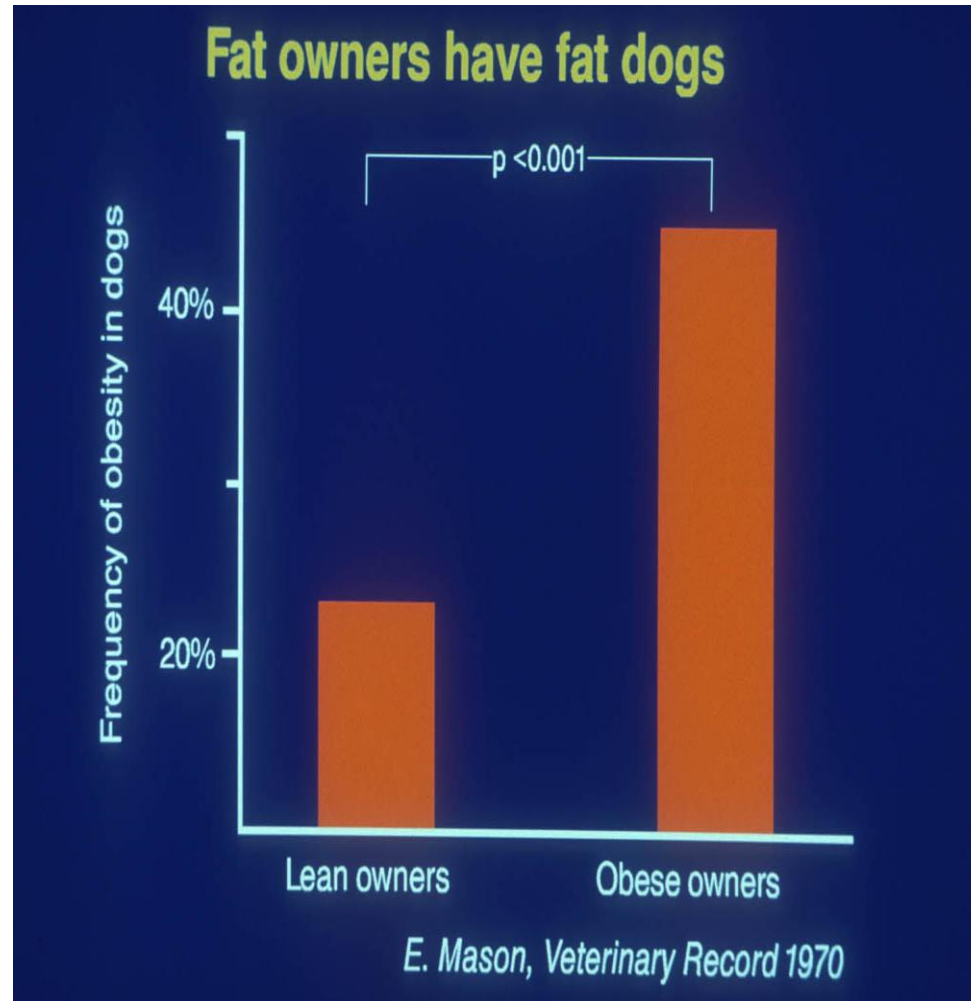


Veranderingen in orale microbiota samenstelling niet goed bekend na bariatric!

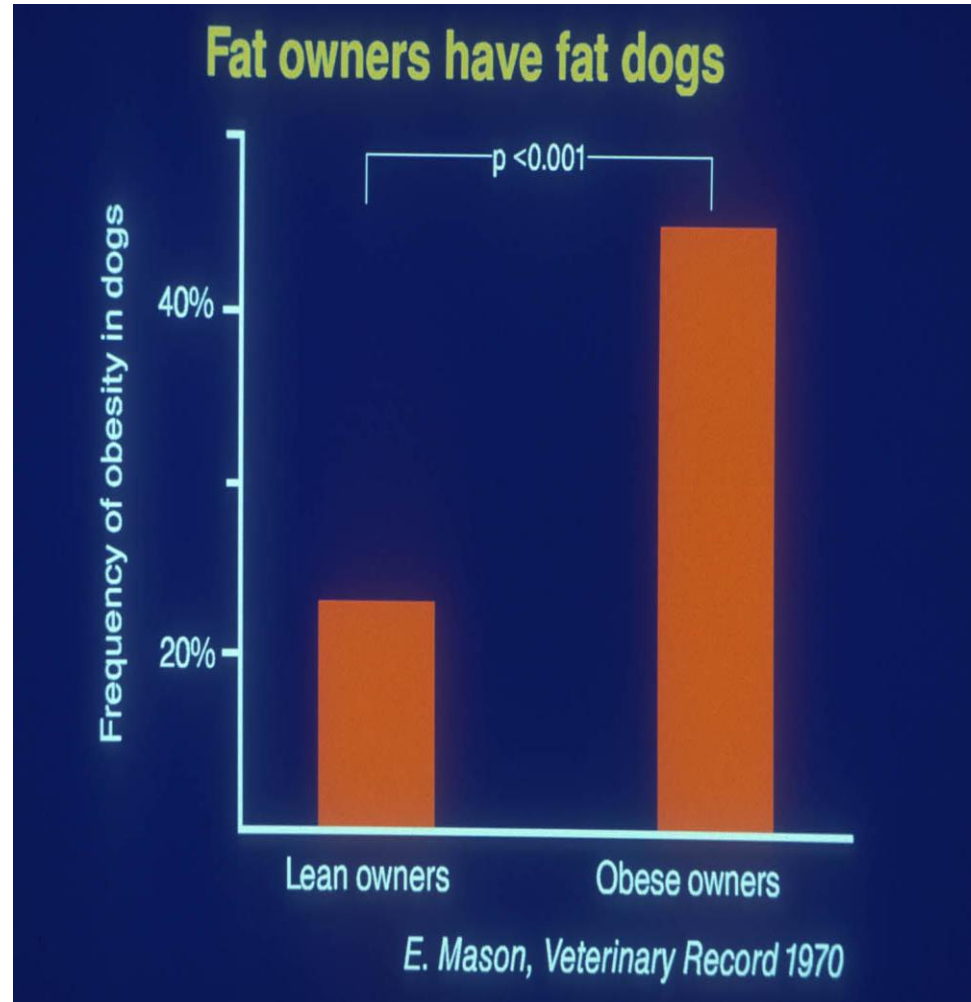
# Hoe hebben veranderingen in microbioom invloed op glucose huishouding en galzouten?



# Maar hamvraag is: overgewicht en darmbacterien en veranderingen na bariatric: causaal verband of onschuldige associatie?



# Maar hamvraag is: overgewicht en darmbacterien en veranderingen na bariatric: causaal verband of onschuldige associatie?



- Honden hebben 50% identieke darm bacterien als hun baasje
- In Feces, huid en in de mond



Song SJ, *Elife*. 2013 Apr 16;2:e00458.

# 3. Causaliteit in humane (infectie)ziekten: Trias van Koch



- Microorganisme moet geassocieerd zijn met ziekte(n)
- Microorganisme moet geïdentificeerd zijn in “zieke” mens
- Gekweekt micro organisme moet na inoculatie ziekte geven (of juist tegengaan).



# Eerste Feces transplantatie (FMT) beschreven in 1958 door dr Eiseman (USA) voor antibiotics-induced chronic diarrhoea

[Ned Tijdschr Geneeskd. 2008 Aug 30;152\(35\):1927-32.](#)

**[Treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea with a suspension of donor faeces].**

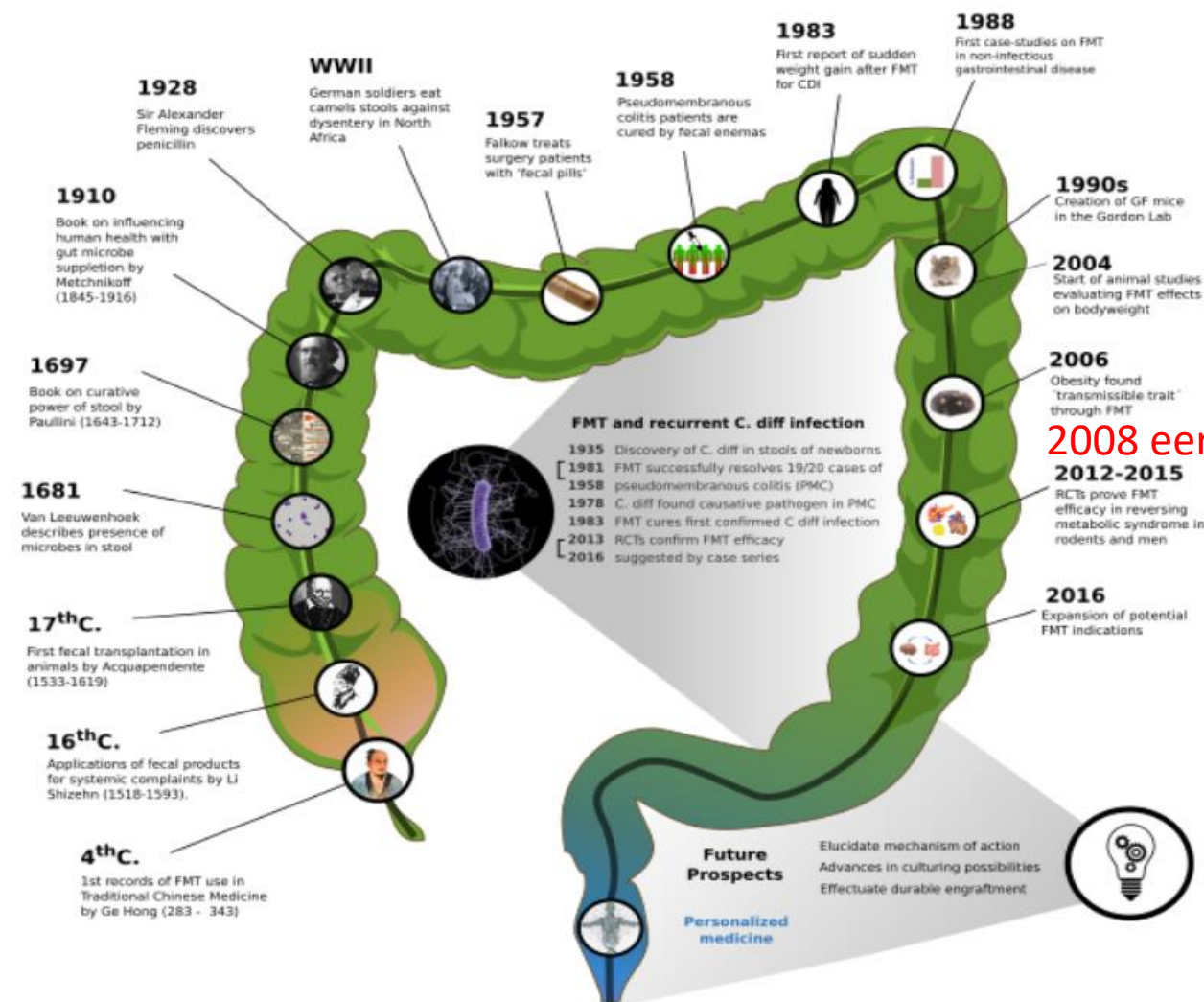
[Article in Dutch]

[Nieuwdorp M<sup>1</sup>](#), [van Nood E](#), [Speelman P](#), [van Heukelem HA](#), [Jansen JM](#), [Visser CE](#), [Kuijper EJ](#), [Bartelsman JF](#), [Keller JJ](#).

### Author information

1 Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

## Timeline of Fecal Microbiota Transplantation



2008 eerste FMT in AMC

4<sup>th</sup> Century BC: FMT in Chinese medicine voor voedsel vergiftiging, diarrhee en depressie

# Fecal microbiota transplantation –procedure fresh feces vs capsules

**HOW FECAL TRANSPLANTATION WORKS**



**1** In a fecal transplant, stool from a healthy donor is used to replace a patient's gut microbial flora.

**2** Exact preparations vary, but usually the stool is blended with saline and put through a strainer. It can be frozen before use.

**3** The stool can be applied into the small intestine via a tube through the nose or mouth (a) or deep into the colon, using a colonoscopy (b). Enemas are popular for at-home treatments, but they only reach the lower end of the colon (c).

**4** In the future, scientists hope to replace fecal transplants with an odorless mix of bacterial strains derived from human stool, grown in the lab. It could be applied using existing methods or in capsules.



**A**



**B**



**Novum**



**c**



**Future?**



Eric S. Rosenberg, M.D., Editor  
 Jo-Anne O. Shepard, M.D., Associate Editor  
 Sally H. Ebeling, Assistant Editor

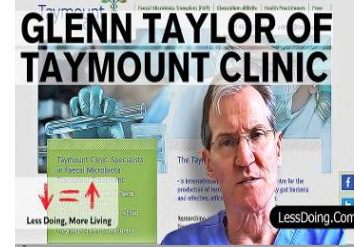
Founded by Richard C. Cabot

Nancy Lee Harris, M.D., Editor  
 Alice M. Cort, M.D., Associate Editor  
 Emily K. McDonald, Assistant Editor



## Case 25-2014: A 37-Year-Old Man with Ulcerative Colitis and Bloody Diarrhea

Elizabeth L. Hohmann, M.D., Ashwin N. Ananthkrishnan, M.D., M.P.H., and Vikram Deshpande, M.D.



### ded Treatment Plan

before treatment programs can be arranged.

FMT Fees for 10+2 Programme  
 £4500

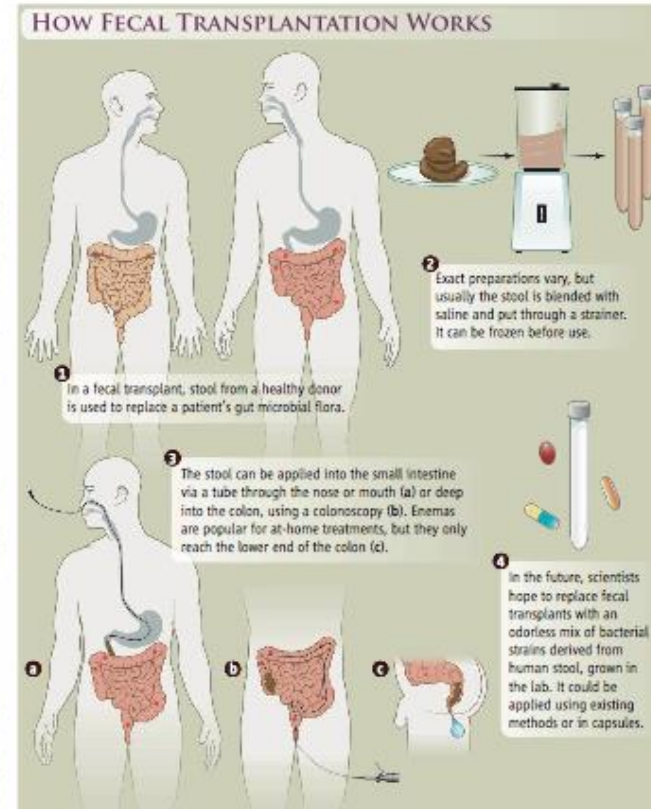
10 implant treatments over 2 weeks and 2 additional implants to take away with you and use at home.

Included in the price of the program above is a pre-treatment QOL questionnaire call and follow-up call(s) 3 months after FMT program is completed.

Dependent upon the presenting condition (as directed by our GMO), you may be asked to take



DIY Fecal Transplants to cure yourself of digestive disease



# Dutch Stool Bank initiative!



Prof Ed Kuijper  
LUMC



Hoe wordt iemands gezonde darmflora, oftewel iemands gezonde poep, getransplanteerd bij iemand die dat nodig heeft?

## NOS Sunday 23 Sept 2018

Netherlands Donor Feces Bank: only 2% of donors suitable

**Young (<50) and lean (BMI <23) are needed!**

<https://nos.nl/video/2251667-zo-genees-je-van-andermans-poep.html>



Reportage: Onsmakelijk maar effectief: de poeprtransplantatie

## NOS Sunday 22 July 2018

Fecal microbiota transplantation for MS and T2DM?

<https://nos.nl/nieuwsuur/artikel/2242762-de-poeprtransplantatie-straks-ook-voor-ms-patienten.html>

OXFORD ACADEMIC University of Amsterdam Sign In Register

Open Forum Infectious Diseases IDSA hivma

Issues More Content Publish Alerts About

Article Navigation

**Extended Screening Costs Associated With Selecting Donors for Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Metabolic Syndrome-Associated Diseases**

Laura J Craven, Seema Nair Parvathy, Justin Tat-Ko, Jeremy P Burton, Michael S Silverman

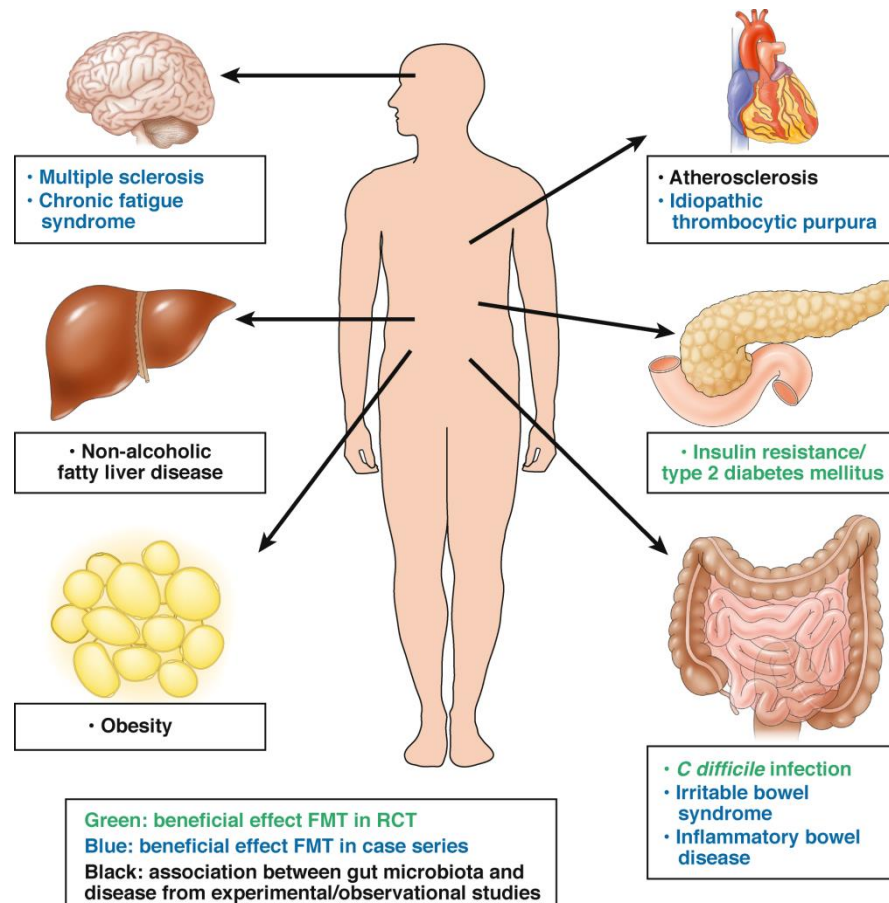
Open Forum Infectious Diseases, Volume 4, Issue 4, 1 October 2017, ofx243, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx243>

Published: 06 November 2017 Article history



Only 1 of 46 donors suitable (=2%)  
Total cost for finding a single suitable donor was **\$5190 US dollars**.  
This screening was performed in Canada, and costs in the United States would be substantially higher.

# Effecten feces transplantaties op humane ziekten



AMC >500 FMT's sinds 2006

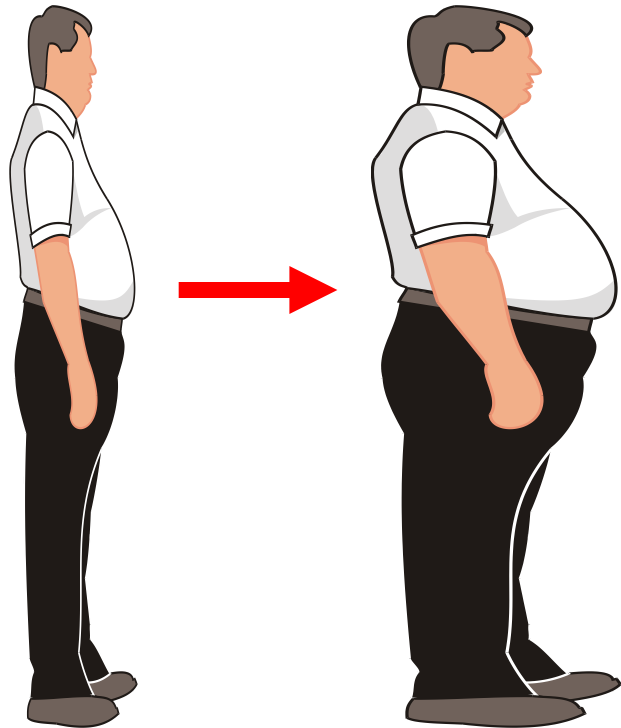
Geen (longterm)adverse events

studies met harde klinische eindpunten:

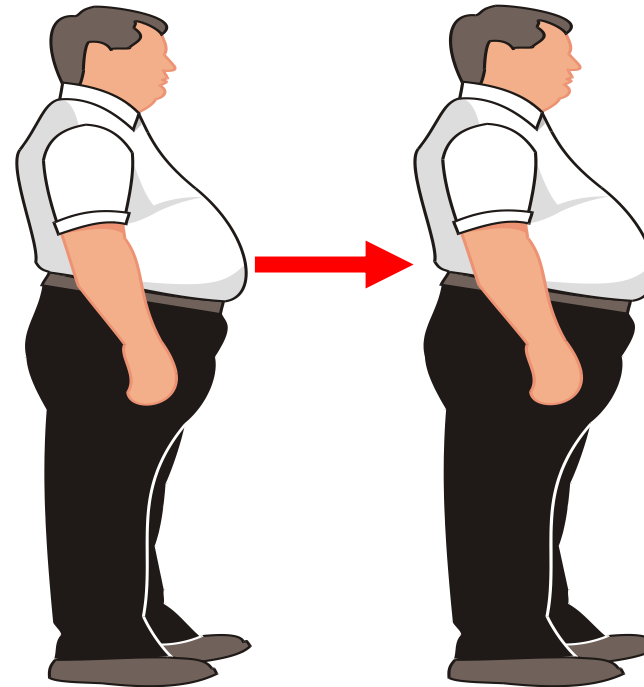
- *C difficile* diarrhoea (van Nood, NEJM 2013)
- ESBL(multiresistente bacteria) (deGroot, BMC 2018)
- inflammatory bowel disease (Rossen, Gastro 2015)
- metabolic syndrome (Vrieze, Gastro 2012/Kootte Cell metab 2017; de Groot, Gut 2019)
- anorexia (de Clercq, Psychom 2018)
- Type 1 diabetes
- atherosclerosis (Smits, JAHA 2018)
- NAFLD/NASH (with liverbiopsies)
- cancer cachexia
- graft versus host after bonemarrow transplant

# Gunstig effect dunne donor FMT op insuline gevoeligheid in patiënten met metabool syndroom

Lean to metsyn (Allogenic)



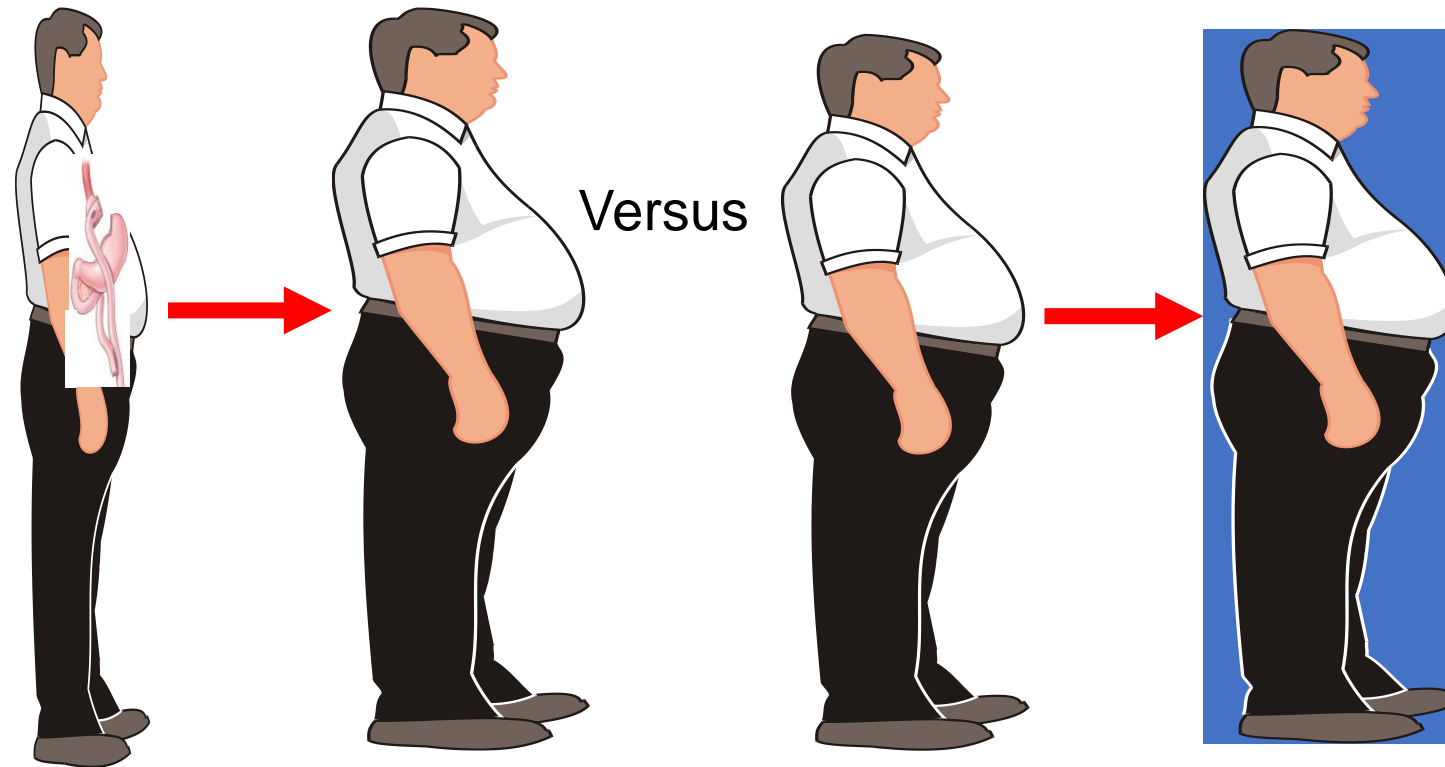
Own feces (Autologous)



Versus

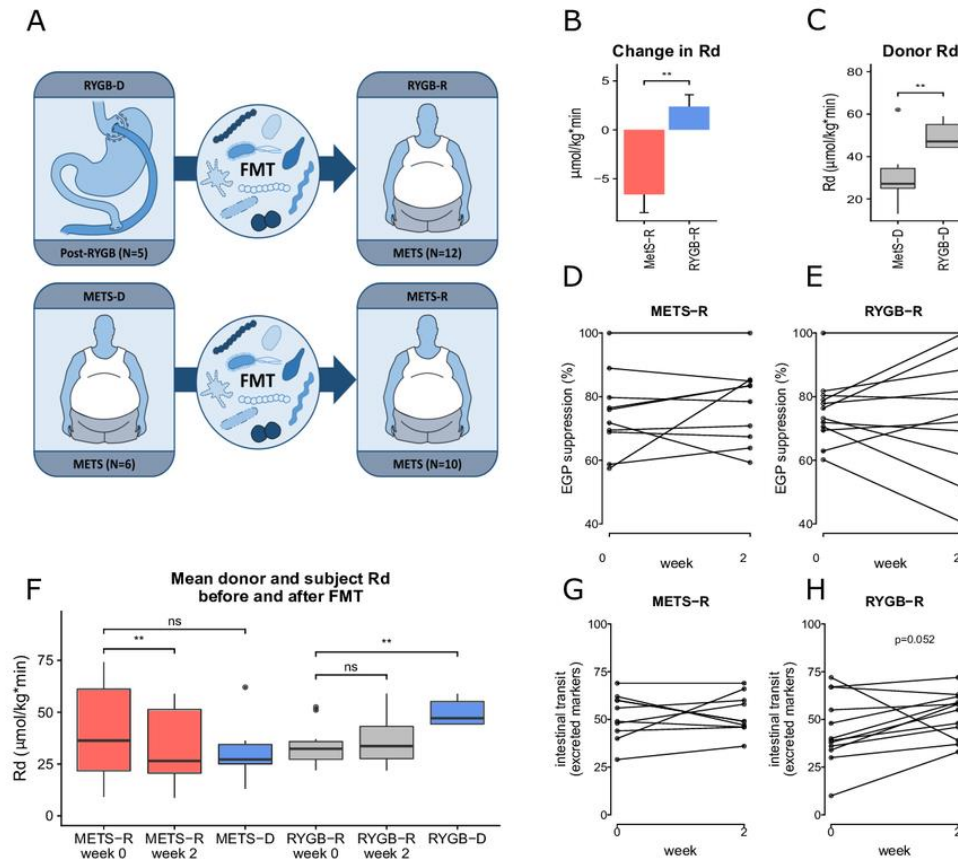
# Donor feces infusie van ene metabool syndroom patiënt naar andere beïnvloedt suikerhuishouding negatief

Postbariatric surgery to metsyn (RYGB-Recipient, n=12)    Metsyn to metsyn (Mets-Recipient, n =10)



Metsyn 1    to.    Metsyn 2

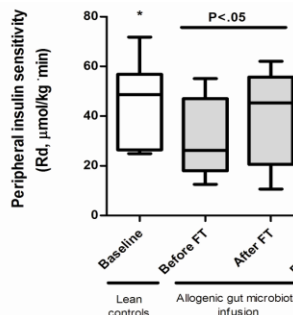
# Fecal transplant from postbariatric surgery subjects with major weight loss does not improve metabolism in metabolic syndrome subjects



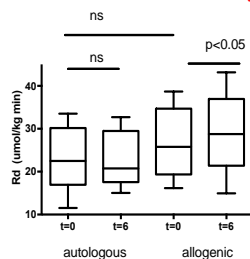


# Dunne donor FMT heeft vergelijkbaar effect op insuline gevoeligheid als orale diabetes medicatie

**Lean donor FMT:**  
insuline gevoeligheid (Rd)  
toename 23% (FATLOSE1)

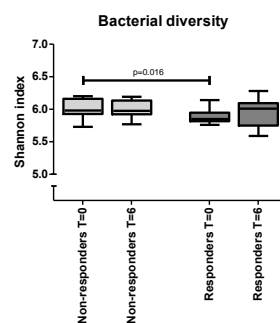


Insuline gevoeligheid (Rd)  
Toename 15% (FATLOSE2)

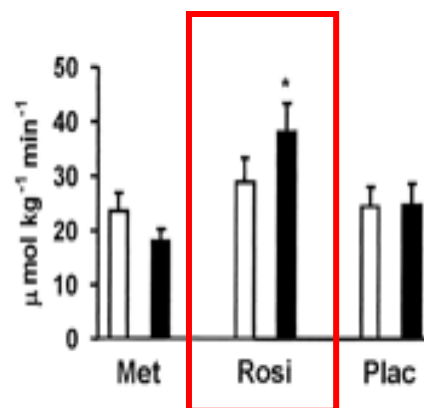


Vrieze, Gastroenterology 2012\_Kootte, Cell Metabolism 2017

Grootste klinisch effect  
Bij lage baseline  
Microbiom diversiteit

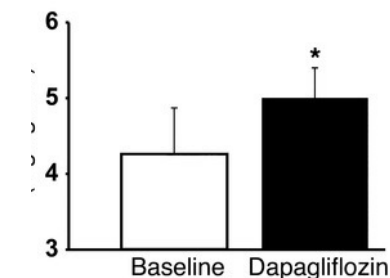


**PPARgamma agonist:**  
insulin tevoeligheid (Rd)  
Toename 18%



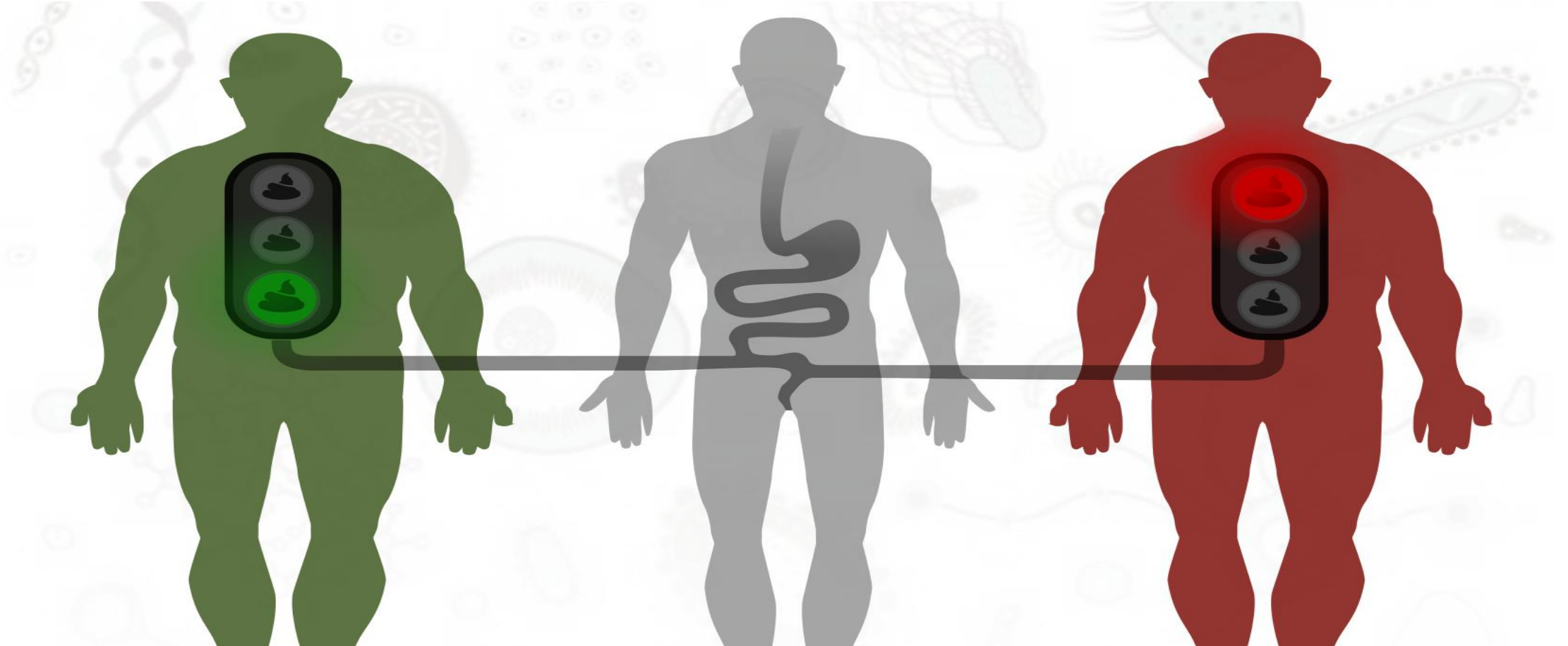
Karlsson, Diabetes. 2005;54(5):1459-67\_

**SGLT2 inhibitors:**  
Insuline gevoeligheid(Rd)  
Toename 22%



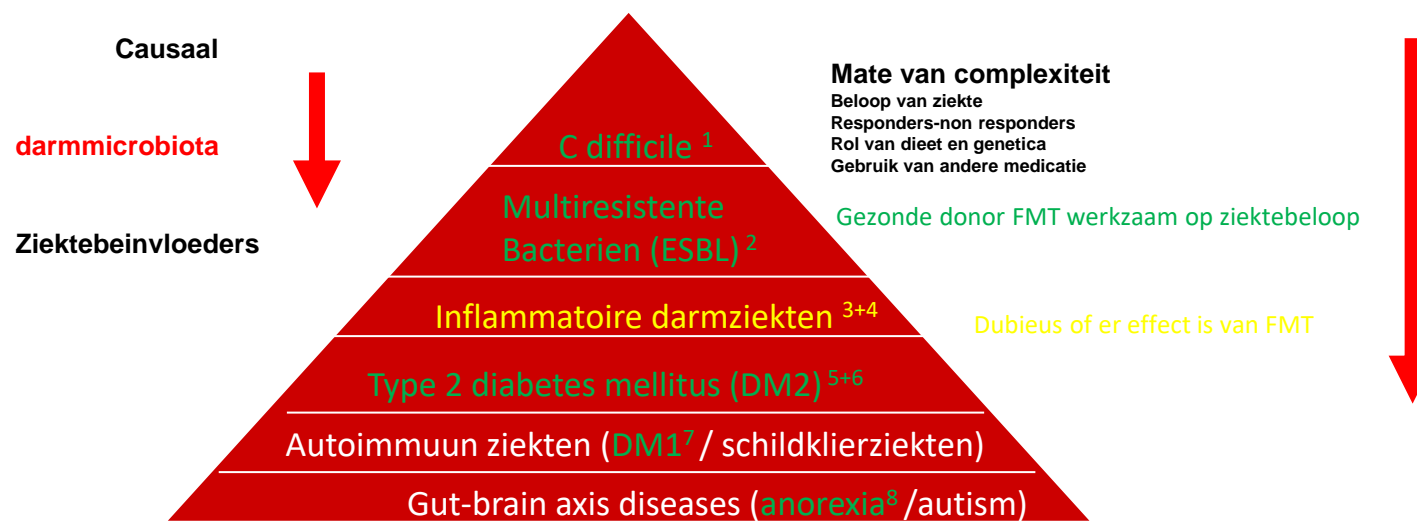
Merovci A, J Clin Invest. 2014;124(2):509-14

# Maar er zijn responders en non responders





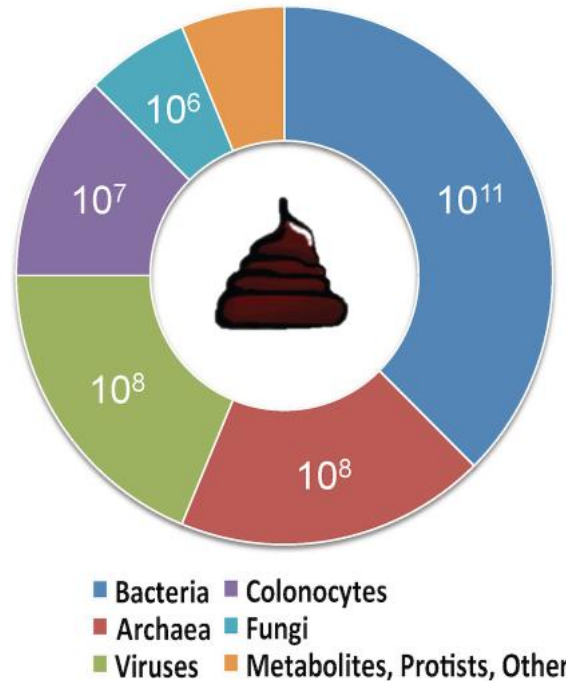
# Darm microbiom samenstelling speelt niet in alle ziekten een even belangrijke rol, relatie tussen darmbacteriën en humane ziekten is en blijft complex



1= van Nood, NEJM 2013; 2= Sigh, BMC microbiology 2018; 3= Rossen, Gastroenterology 2015'; 4= Moayyedi, Gastroenterology 2015  
5= Vrieze, Gastroenterology 2012; 6= Kootte, Cell Metabolism 2017; 7 de Groot, submitted; ; 8 de Clercq, Psychotherapy and Psychosomatics, 2018

# FMT studies hebben ook een risico, we infunderen veel meer dan alleen bacteriën met donor feces

B



Important Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Trans...tions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms | FDA 30-09-19 22:1

## Important Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms

June 13, 2019

The Food and Drug Administration (FDA) is informing health care providers and patients of the potential risk of serious or life-threatening infections with the use of fecal microbiota for transplantation (FMT). The agency is now aware of bacterial infections caused by multi-drug resistant organisms (MDROs) that have occurred due to transmission of a MDRO from use of investigational FMT.

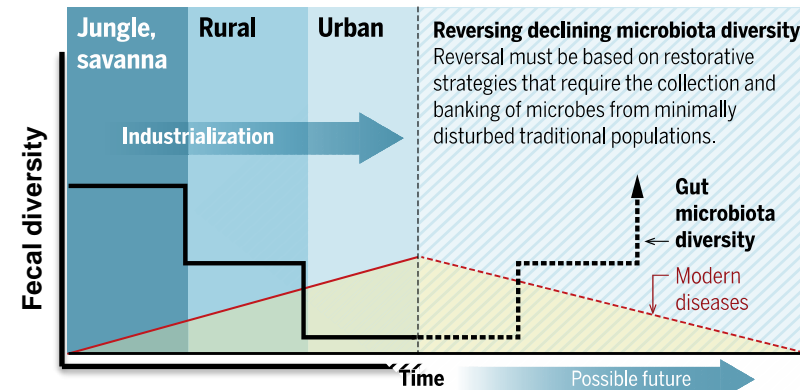
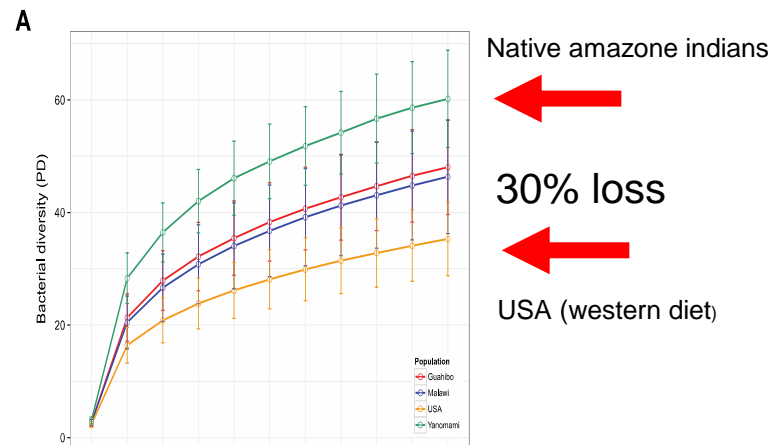
### Summary of the Issue

- Two immunocompromised adults who received investigational FMT developed invasive infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* (*E.coli*). One of the individuals died.
- FMT used in these two individuals were prepared from stool obtained from the same donor.
- The donor stool and resulting FMT used in these two individuals were not tested for ESBL-producing gram-negative organisms prior to use. After these adverse events occurred, stored preparations of FMT from this stool donor were tested and found to be positive for ESBL-producing *E. coli* identical to the organisms isolated from the two patients.



# Urgent probleem: verlies van diversiteit door leefstijl en medicatie

- Verlies van **30% of fecale darm bacterie diversiteit in mensen uit USA** (Westerndiet) vs Amazone bewoners (traditional diet)
- Ouders geven wrsch 50% van darmmicrobiota compositie aan hun kinderen
- What is lost, doesn't get back automatically (but lost forever?)
- Wereldwijd initiatief om een "bacterie stam kluis" op te richten om aanwezige bacteriestammen te bewaren voor volgende generaties (HELIUS study?)



Hoe verder in de praktijk?

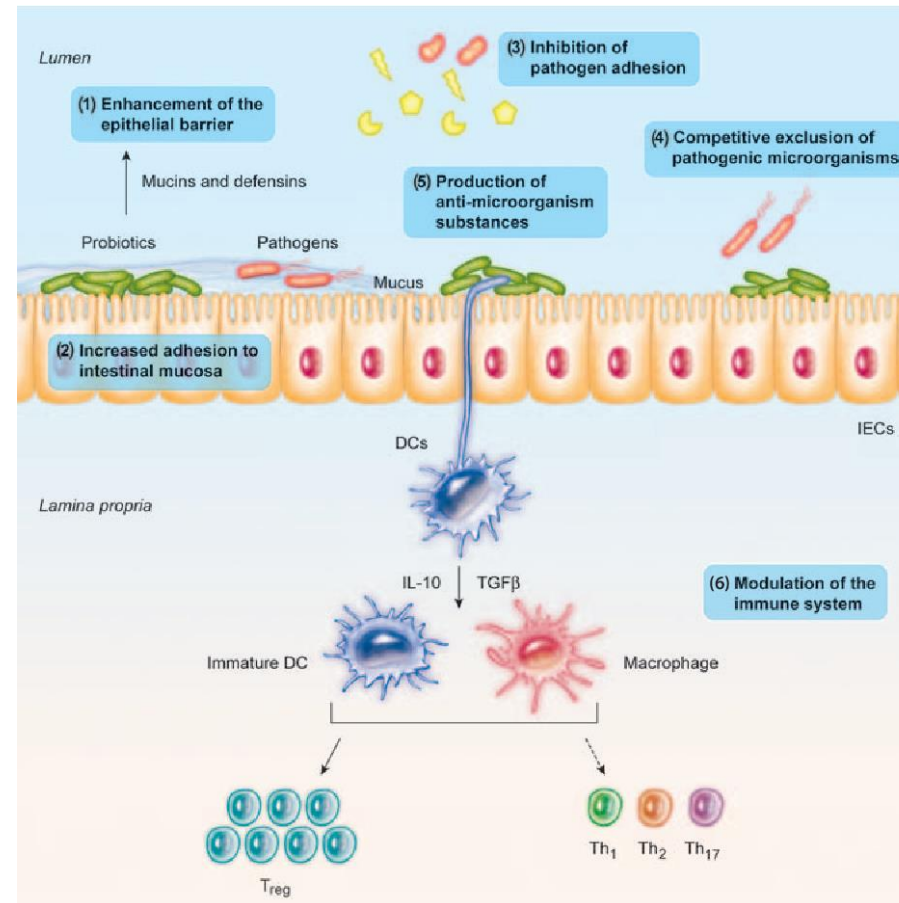
# Opsporen: Microbioom diagnostiek in NL

- <https://www.microbiome-center.nl>
  - 500 euro voor feces microbioom analyse + consult kosten, probiotica kosten afhankelijk van advies)
- <https://www.mymicrozoo.com/nl/Home>
  - Eenmalig microbioom analyse 135 euro, indien daarna voedingsadvies kunnen er meerdere samples bestudeerd worden voor 345 euro)

# Probiotica hebben mogelijk gunstige invloeden bij gezonde mensen -guideline by Micropia

## Publicatie Nationale Gids voor probiotica bij antibiotica een feit

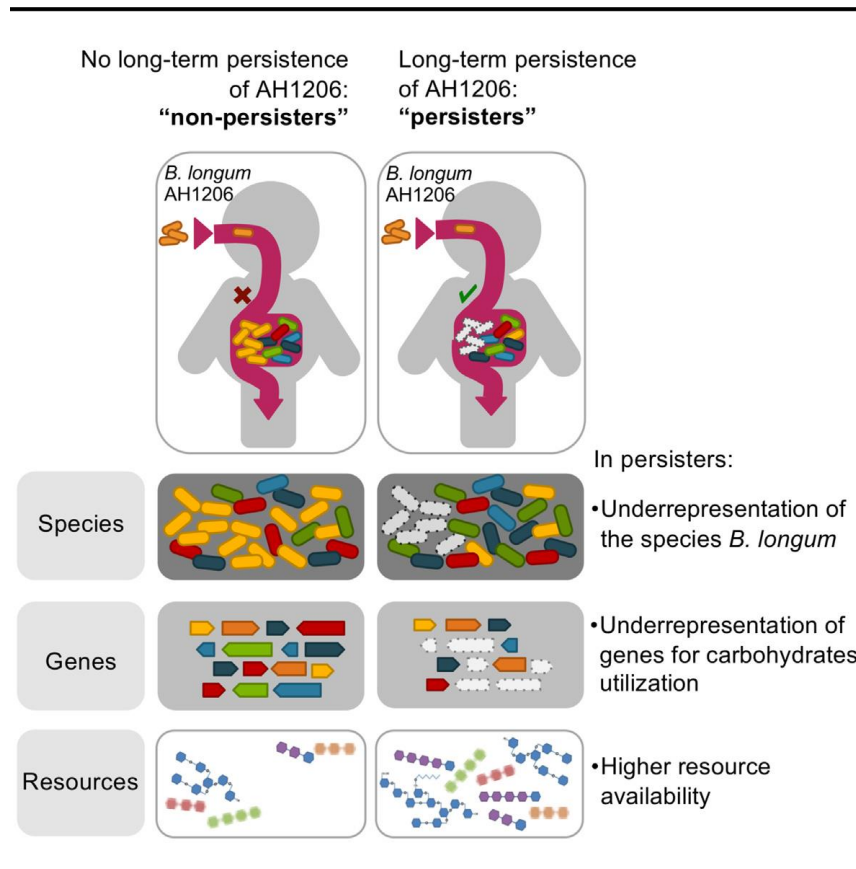
De Nationale Gids van klinisch bewezen probiotica bij antibioticagebruik werd gelanceerd door een wetenschappelijke publicatie in het tijdschrift BMC Gastroenterology.



**Mechanisms of action of probiotics**

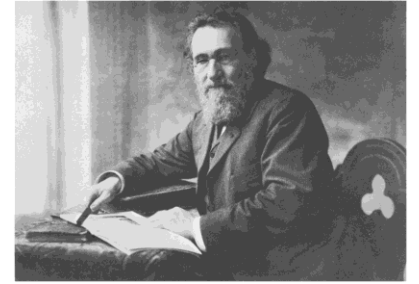


# Niet iedereen reageert hetzelfde op een probiocum toediening



- Responders (persisters) laten tot 2-6 maanden na behandeling *b. longum* nog aanwezigheid zien
- Slechts 30% van alle mensen houdt aanwezigheid van probioticum na staken van behandeling bacterial strain

# Ilya Mechnikoff (1845-1916); ontdekker van de probiotica



- *“De belofte van de de intestinale microbiota ligt vnl in (nieuwe) probiotica. Het moet op den duur mogelijk zijn om een afwijkend darmmicrobioom te herstellen door inname van een capsule gevuld met miljarden bacterien, of door het eten van yoghurt”.*
- *ProbioticaWHO definitie: “levende micro-organismen, die wanneer toegediend in voldoende hoeveelheden een gunstig effect op gezondheid van de gastheer hebben”*
-

# Leveranciers van multiple stammen probiotica in Nederland

- Winlove (9 probiotica stammen 2dd 1 sachet, prijs 50 euro per maand )
- **Indicatie IBS, constipatie** <https://www.winbiotic.nl>
- Orthica orthiflor (9 stammen, 4 verschillend van Winlove, kosten 60 euro voor 120 capsules) **Indicatie darmgezondheid**  
<https://www.orthica.nl/orthiflor-original>
- Ferring (VSL#3) (prijs 46 euro per maand voor 1dd 1 sachet) **indicatie: IBS, eczeem, UWI, IBD**  
<https://www.efarma.nl/vsl3>
- Karin pijper ([www.drkarin.nl](http://www.drkarin.nl), huisarts met probiotica kennis [karinpijper@hotmail.com](mailto:karinpijper@hotmail.com) ).  
<https://www.microbiome-center.nl>

Negen specifiek geselecteerde bacterieculturen:

<i>Bifidobacterium bifidum</i>
<i>Bifidobacterium lactis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Lactobacillus paracasei</i>
<i>Lactobacillus plantarum</i>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
<i>Lactobacillus salivarius</i>

*Bifidobacterium bifidum*  
*Bifidobacterium lactis*  
*Enterococcus faecium*  
*Lactobacillus casei*  
*Lactobacillus gasseri*  
*Lactobacillus paracasei*  
*Lactobacillus plantarum*  
*Lactobacillus salivarius*  
*Lactococcus lactis*

PubMed

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

#### Best matches for VSL#3 probiotic:

[The Probiotic Compound VSL#3 Modulates Mucosal, Peripheral, and Systemic Immunity Following Murine Broad-Spectrum Antibiotic Treatment.](#)

Ekmekciü I et al. Front Cell Infect Microbiol. (2017)

[Probiotic mixture VSL#3 reduces colonic inflammation and improves intestinal barrier function in Muc2 mucin-deficient mice.](#)

Kumar M et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. (2017)

[The effect of short term treatment with probiotic VSL#3 on various clinical and biochemical parameters in patients with liver cirrhosis.](#)

Marlicz W et al. J Physiol Pharmacol. (2016)

[Switch to our new best match sort order](#)

Search results

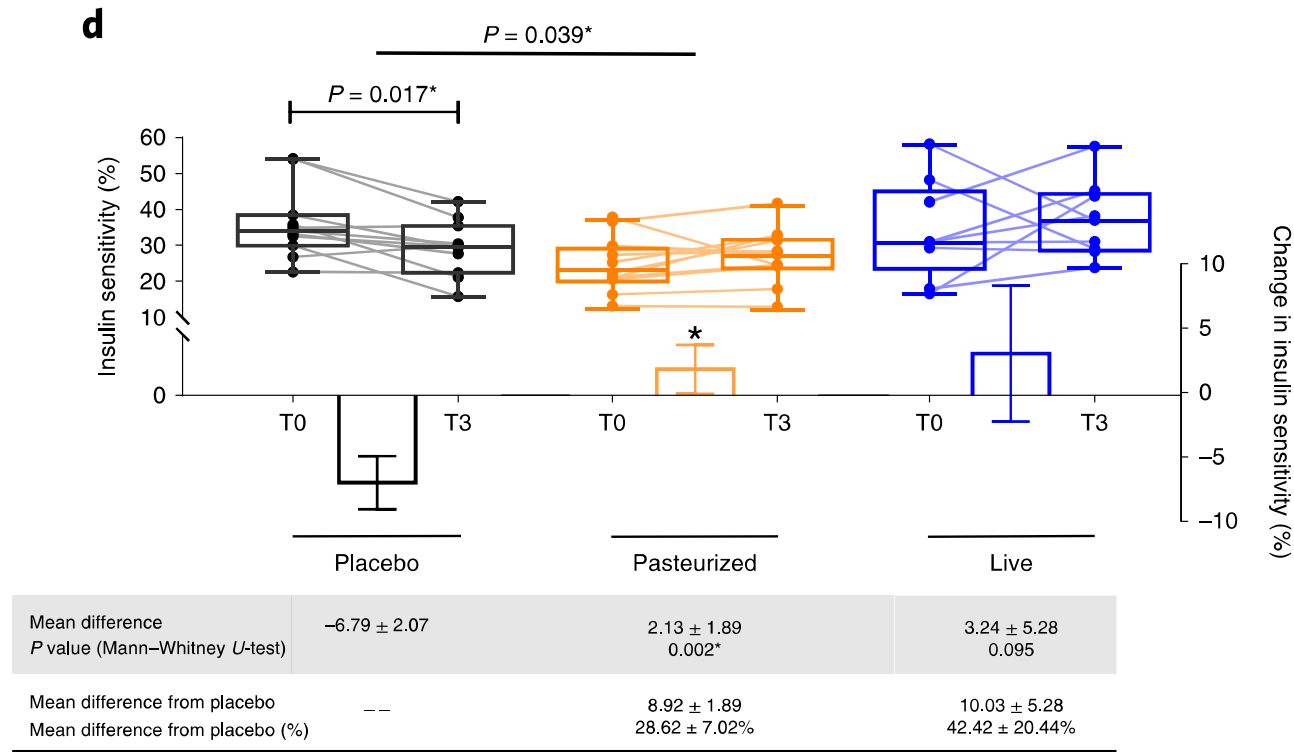
Items: 1 to 20 of 282

# Leveranciers van enkel stam probiotica in Nederland

- Danone (yakult) (Lactobacillus casei, 40 euro per week) supermarkt:
- **Indicatie: darmgezondheid**
- E coli nissle stam 1dd capsule, na 1 week ophogen naar 2dd 1 capsule (52 euro)  
<https://www.kalidashop.com/mutaflor-20-capsules.html>
- **Indicatie: IBS, constipatie, Ulc Colitis, eczeem en diarree bij kinderen**
- In 1917 had Duitse leger in Roemenie (Dobrudja) last van dysenterie epidemie. legerarts dr Alfred Nissle verzamelde poepsamples om bacterien te kweken, en het viel hem op dat er een soldaat was die wel in de barak lag maar geen infectie/diarree had. In zijn ontlasting E nissle gevonden hierop werd Mutaflor opgericht.
- Een van de bekendste patienten A Hitler (voor flatulentie)



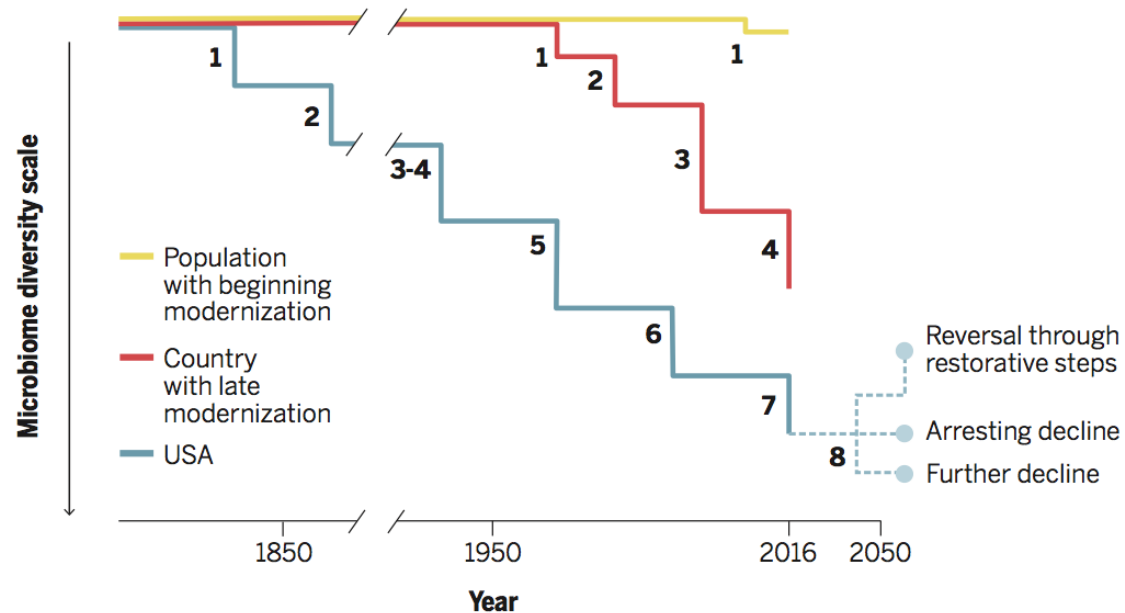
# Echter, eerste RCT met nieuwe generatie probioticum in metabool syndroom patienten liet zien dat enkel stam nieuw probiobitucm Akkermansia mucinophilia liet zien dat het veilig is, maar (nog) geen klinisch effect heeft...





# Replenish bacterial strains missing in the gut microbiota to cure human disease

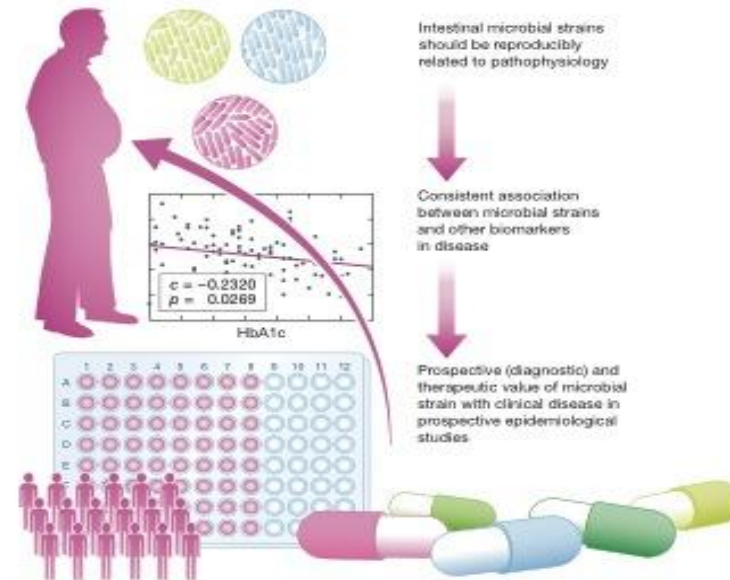
Should further clinical experience substantiate the beneficial effect of fecal enemas in the treatment of pseudomembranous enterocolitis,<sup>5</sup> more precise bacterial, viral, or bacteriophage substitution therapy might be employed. Since the disease occasionally involves parts of the intestinal tract proximal to the colon, the oral administration of pure cultures of these organisms in enteric-coated capsules might be both more aesthetic and more effective.



Eiseman (Surgery 1958)

# Maar hoe moeten we dan die gekweekte multiple bacteriele stammen goed verkrijgen?

- (an)aerobe production van bacterial strains / novel probiotics (HACCP/GMP culture medium kwaliteit ) en minimaal 80 liter productie)
- Waar in de darm moeten de stammen hun werk doen (dunne vs dikke darm)
- Grote interventie trials in mensen dus duur (mouse ≠ men)
- Regulatorisch moeilijk want meteen multiple strains samen geven (of opéenvolgend?)
- No one size fits all ...er zullen subgroepen van patiënten zijn die baat hebben en groepen die geen baat hebben van deze behandeling
- No blockbusters dus geen farmaceutische industrie loopt warm!!
- Toekomstbeeld: apotheek waar 30-40 stammen klaar liggen om per patient in bepaalde verhouding gemengd te worden (personalized medicine)



# Take home message

- Darmbacterie samenstelling is veranderd na bariatrische chirurgie, **geassocieerd** met metabole veranderingen zoals galzouten
- Causaliteit van darmbacterien op metabole processen niet goed bekend
- Feces transplantaties hebben relatief snel inzichten opgeleverd over de rol en mate van causaliteit van darmbacterien in humane ziekten (doch er zijn ook risico's)
- Toekomst microbiom ligt in Diagnostiek: patienten gaan classificeren (bv risico en progressie) op basis van oraal-intestinaal microbiota samenstelling
- FMT als Therapie: voor het teruggeven van meerdere missende darmbacteriestammen (oude en nieuwe probiotica) als behandeling voor humane ziekten
- Orale-fecale transmissie (en vice versa!) belangrijk voor homeostase in gezondheid en ziekte
-

Vragen?

