

Bariatrische chirurgie, microbiota en effecten op (mond)gezondheid en diabetes

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
3^e odietisten en mondhygeïnisten congres 29 november 2019 1420-1510



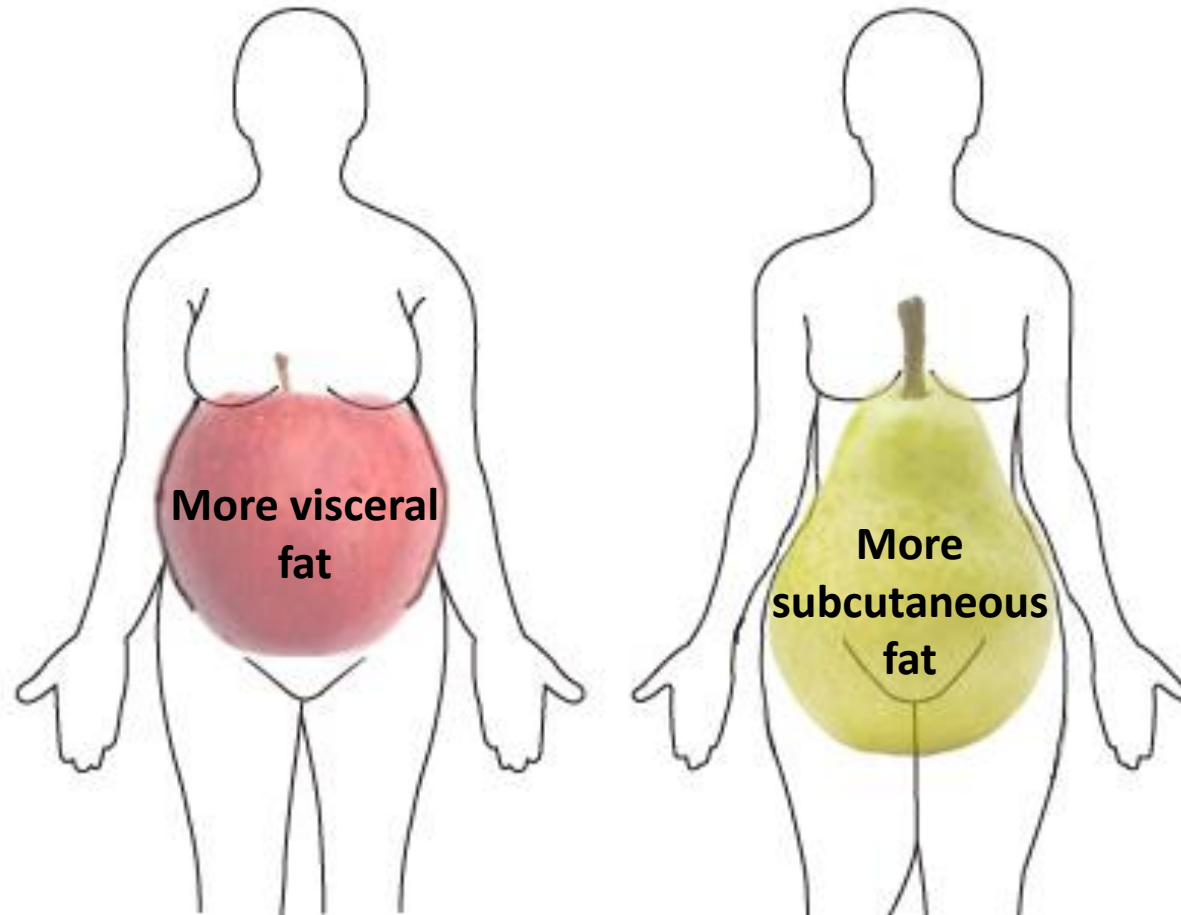
(potentiële) Belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	geen
Onderzoek	Astra zeneca
Honorarium voor lezingen	Danone, Eli Lilly
Scientific advisory board	Caelus Health Kaleido Biosciences
Andere relatie, namelijk	geen

Geen relevantie voor huidige presentatie

Take home message

- Darmbacterie samenstelling veranderd na bariatrische chirurgie, **geassocieerd** met metabole veranderingen
- 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 (nieuwe probiotica) als behandeling voor humane ziekten is nog een lange weg te gaan.
- Orale-fecale transmissie (en vice versa!) belangrijk voor homeostase in gezondheid en ziekte
-

Viscerale vs subcutane vetverdeling

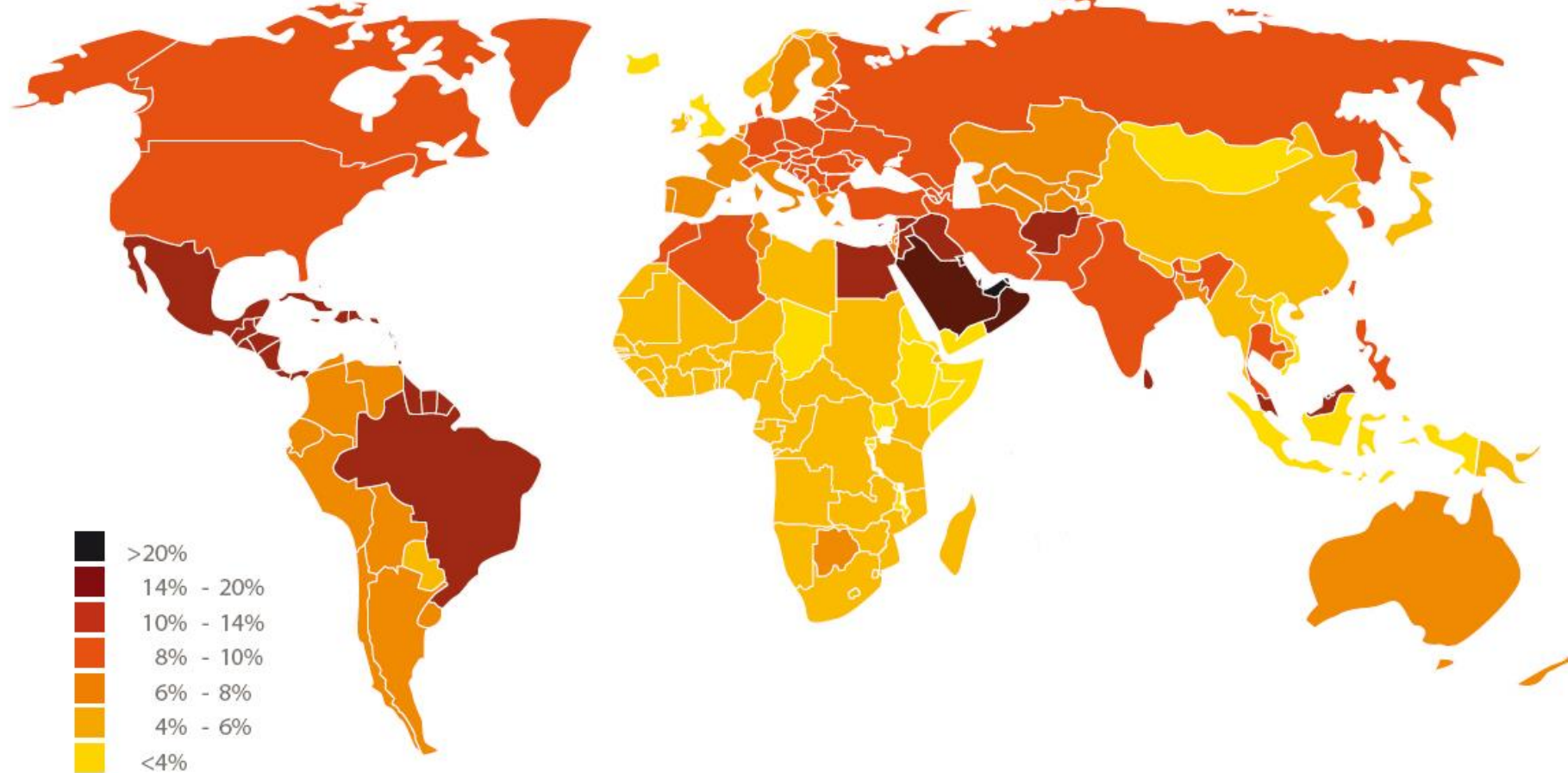


Overgewicht
BMI 25-30kg/m²

Morbide overgewicht
BMI > 30 kg/m²

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

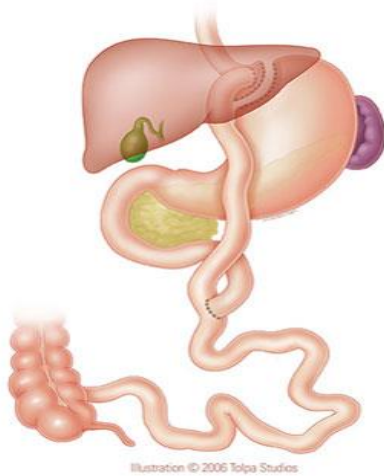
Afhankelijk van diagnose en eerdere ervaringen

- Dieet (voedingspatroon, aantal innames per dag, “portie groottes”)
- Fysieke activiteit
- Mentale coaching
- Slaap patroon optimaliseren

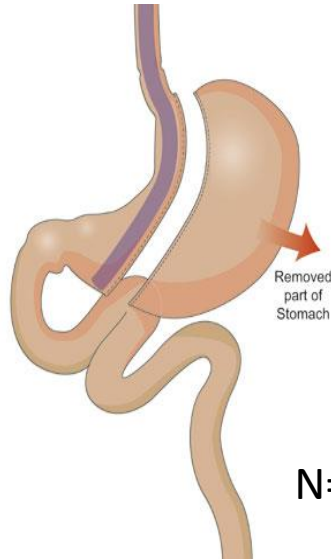
- (Medicatie om af te vallen)

- Alles tezamen geeft gemiddeld:
- Vaker >5% gewichtsverlies is klinisch relevant
- Bij sommigen > 10% gewichtsverlies

Bariatrische chirurgie



Gastric bypass (RouxY)
> 90%



Gastric sleeve
<10%



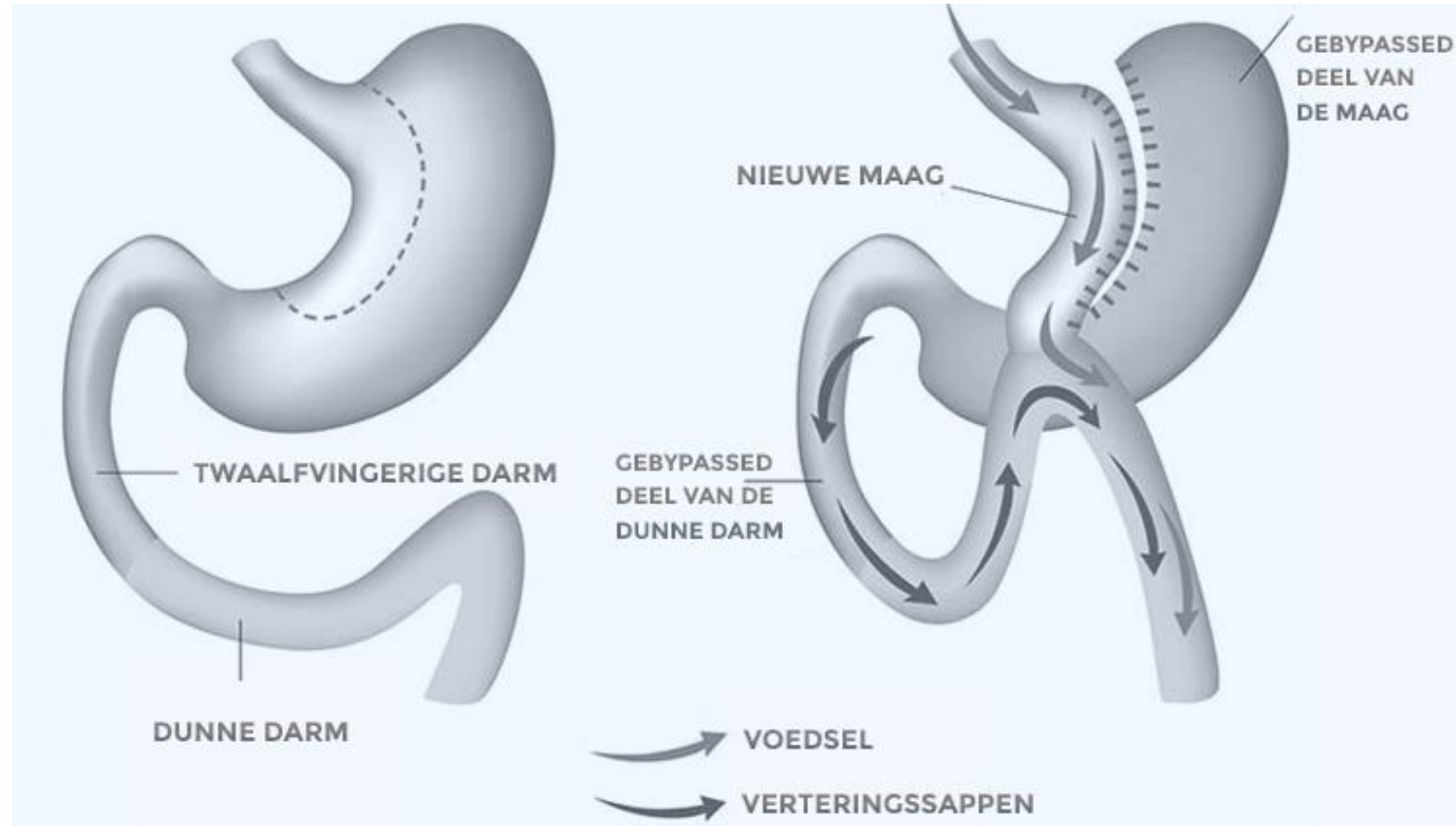
N=10000-15000 per jaar in NL

Indicatie: BMI \geq 40 kg/m² of BMI 35-40 kg/m² icm ernstige comorbiditeit (mits gezond genoeg)

< 1% complicaties rondom chirurgie

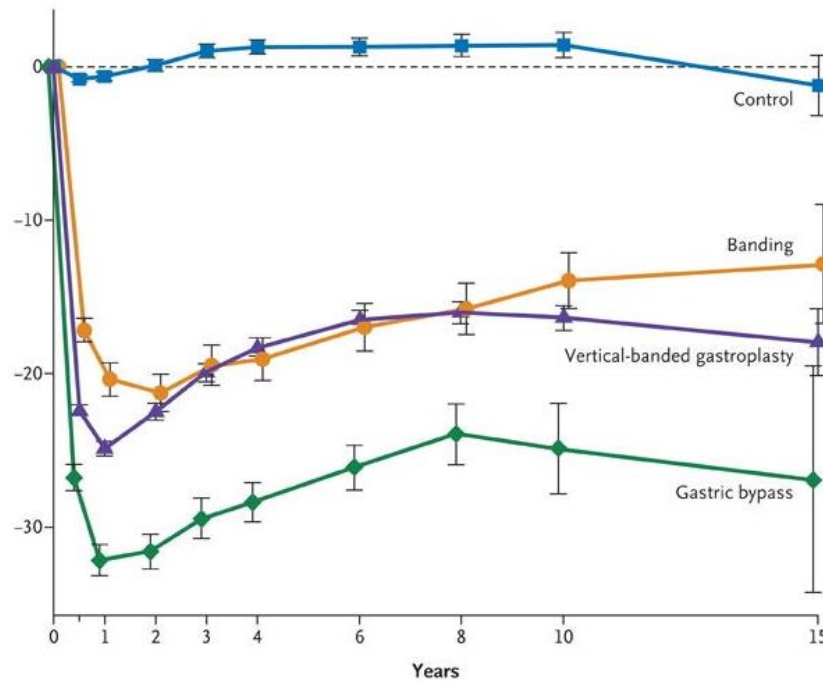
Kosteneffectief (~ 8.000 euro per surgery + 2k voor nazorg poli)

MINI GASTRIC BYPASS = OMEGA LOOP GASTRIC BYPASS

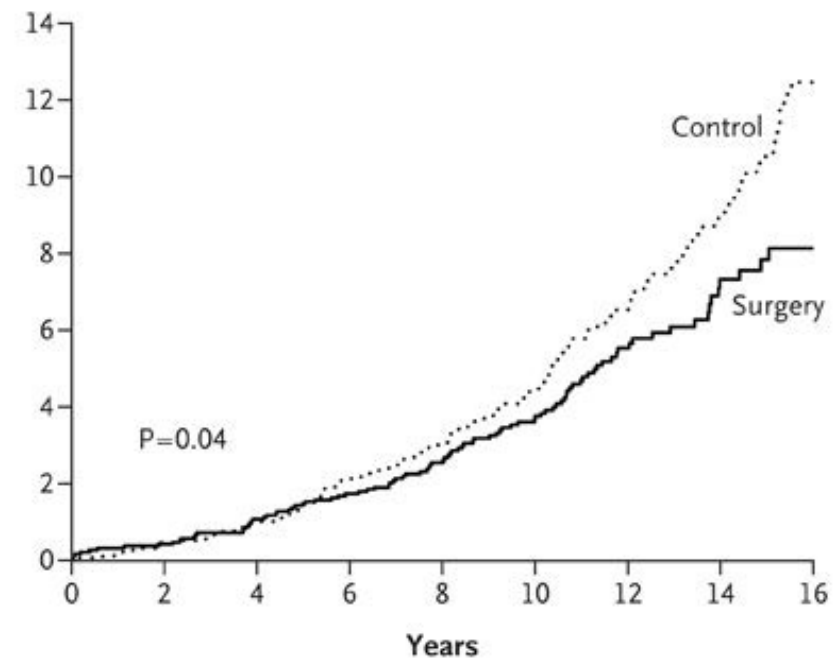


Gunstige lange termijns effecten bariatrische chirurgie op gewicht (30% afname) en mortaliteit

- 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 patienten, 3500 controles
Streven komende jaren naar 1200 operaties per jaar.

Welke patienten komen in aanmerking voor bariatrische chirurgie

- BMI > 40 kg/m²
- BMI > 35 kg/m² + comorbiditeit (DM2, hoge bloeddruk, slaap apneu (OSAS) of arthrose)

Characteristics patienten die naar Spaarne ziekenhuis komen voor chirurgie

- Vnl uit Westen van Nederland
- 75 – 80% vrouw
- 20% DM2
- 20% rookt
- gemiddeld BMI 41 kg/m²
- 10% andere ethnische achtergrond

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.

Individuele taken: chirurg

- Medische voorgeschiedenis (algemeen en eerdere chirurgische behandelingen)
- Motivatie voor chirurgie
- Medicatie
- Voorgeschiedenis en duur overgewicht
- Lichamelijk onderzoek

Advies

Individuele taken: dietist

- Voorgeschiedenis en duur overgewicht
- Aantal (gesuperviseerde) afval pogingen
- Voedings inname patronen
- Sprake van eetstoornis?
- Kennis over eten

Advies

Individuele taken: psycholoog

- Voorgeschiedenis en duur overgewicht
- Motivatie
- Persoonlijke kijk op pathogenese en behandeling van overgewicht
- Psychologische stoornissen en tekenen van psychiatrische ziekten
- Compliantie
- Sociale netwerk en support van de omgeving om te blijven afvallen

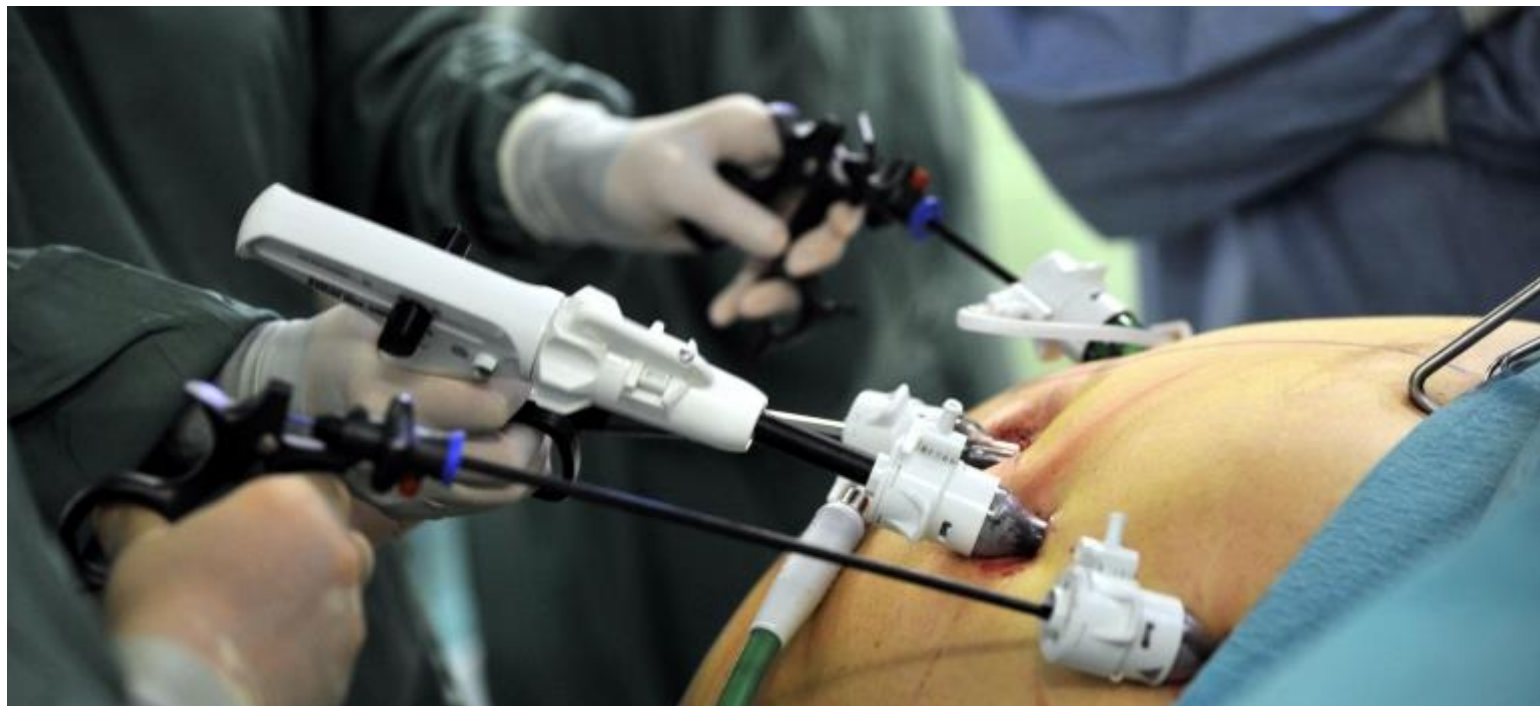
Advies

Individuele taken: Internist

- Medische voorgeschiedenis
- Risico factoren en de consequenties van overgewicht
- Medicatie gebruik
- Uitsluiten endocrine ziekten
- Uitsluiten OSAS/slaap problematiek
- Lichamelijk onderzoek
- Lab onderzoek

Advies

Complicaties van chirurgie



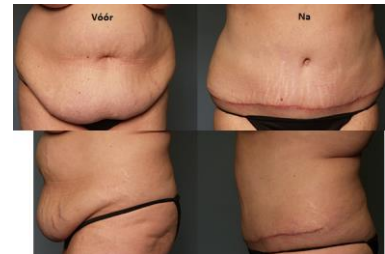
Zeer lage mortaliteit van de operatie ~ 0.05%

Complicaties korte termijn

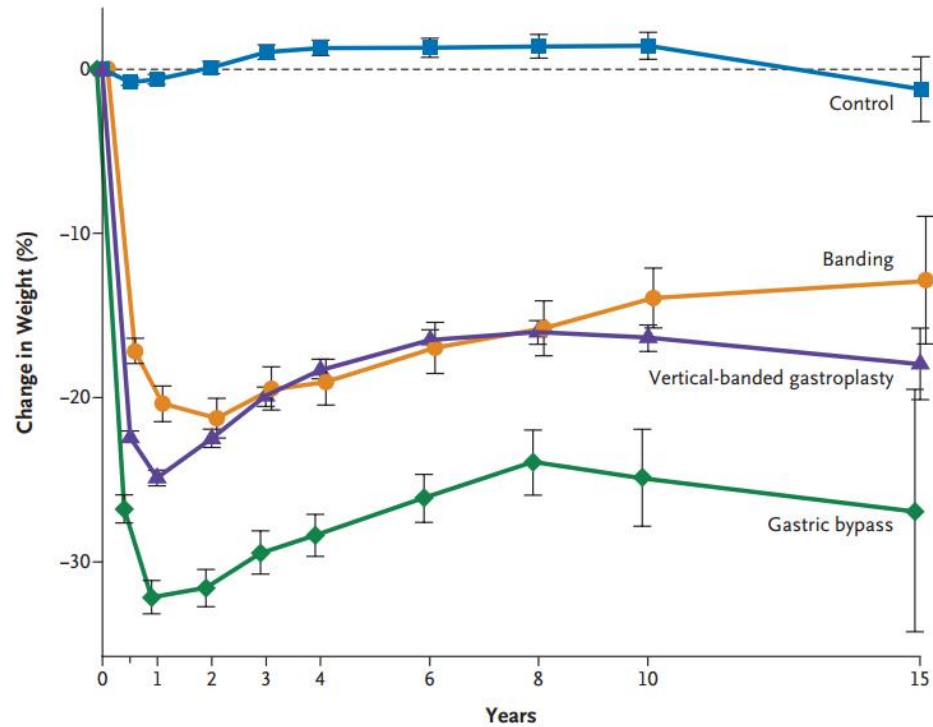
- Overlijden
- Lekkage en abces
- Pneumonie
- Bloeding
- Venous thromboembolie (DVT)
- Ulcus in maag/darm
- Mentale problematiek

Complicaties lange termijn

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



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

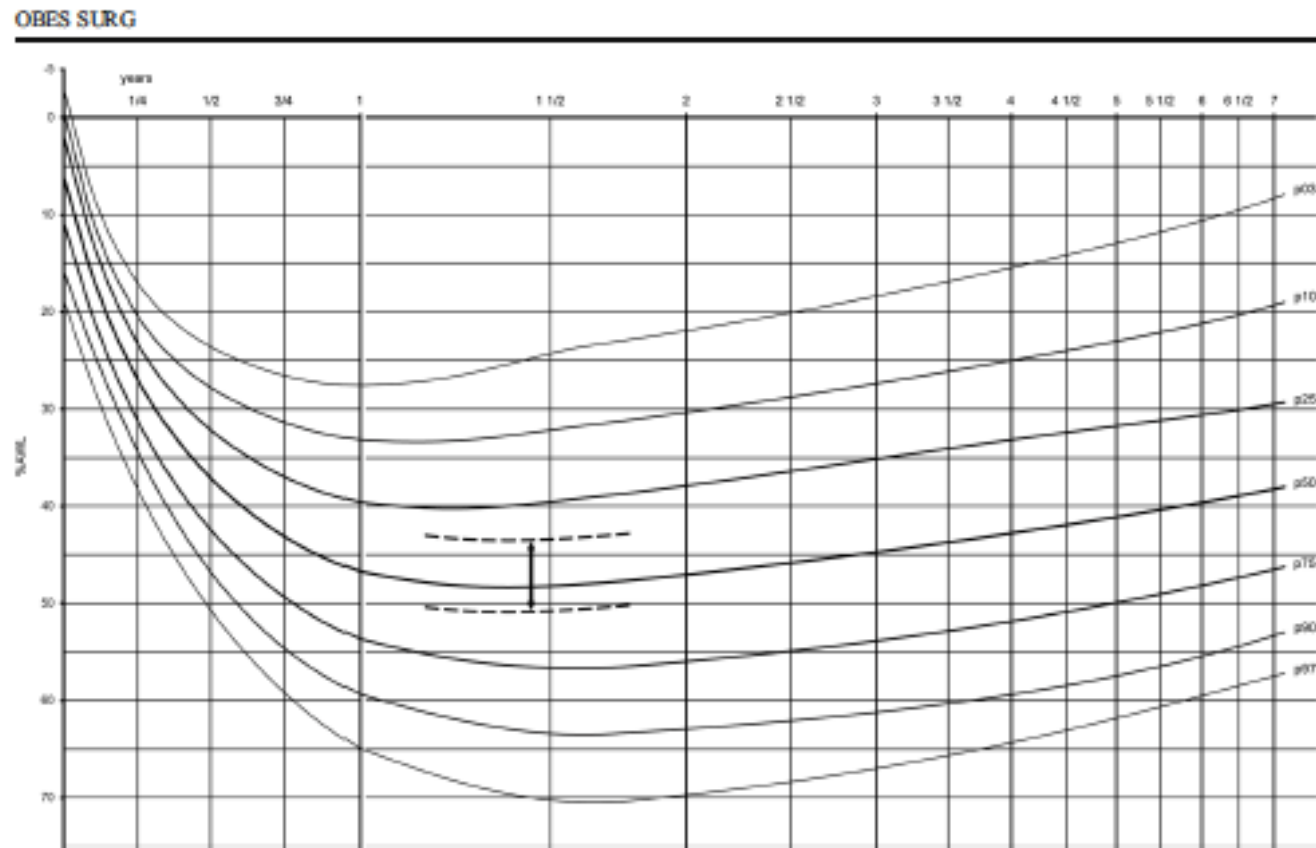


Fig. 2 Percentile chart with seven percentile curves (*p*) based on the percentage attainable weight loss (%AWL) results of 2880 laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass patients (first year linear scale, >1 year logarithmic scale). Double arrow: estimated range for subgroups

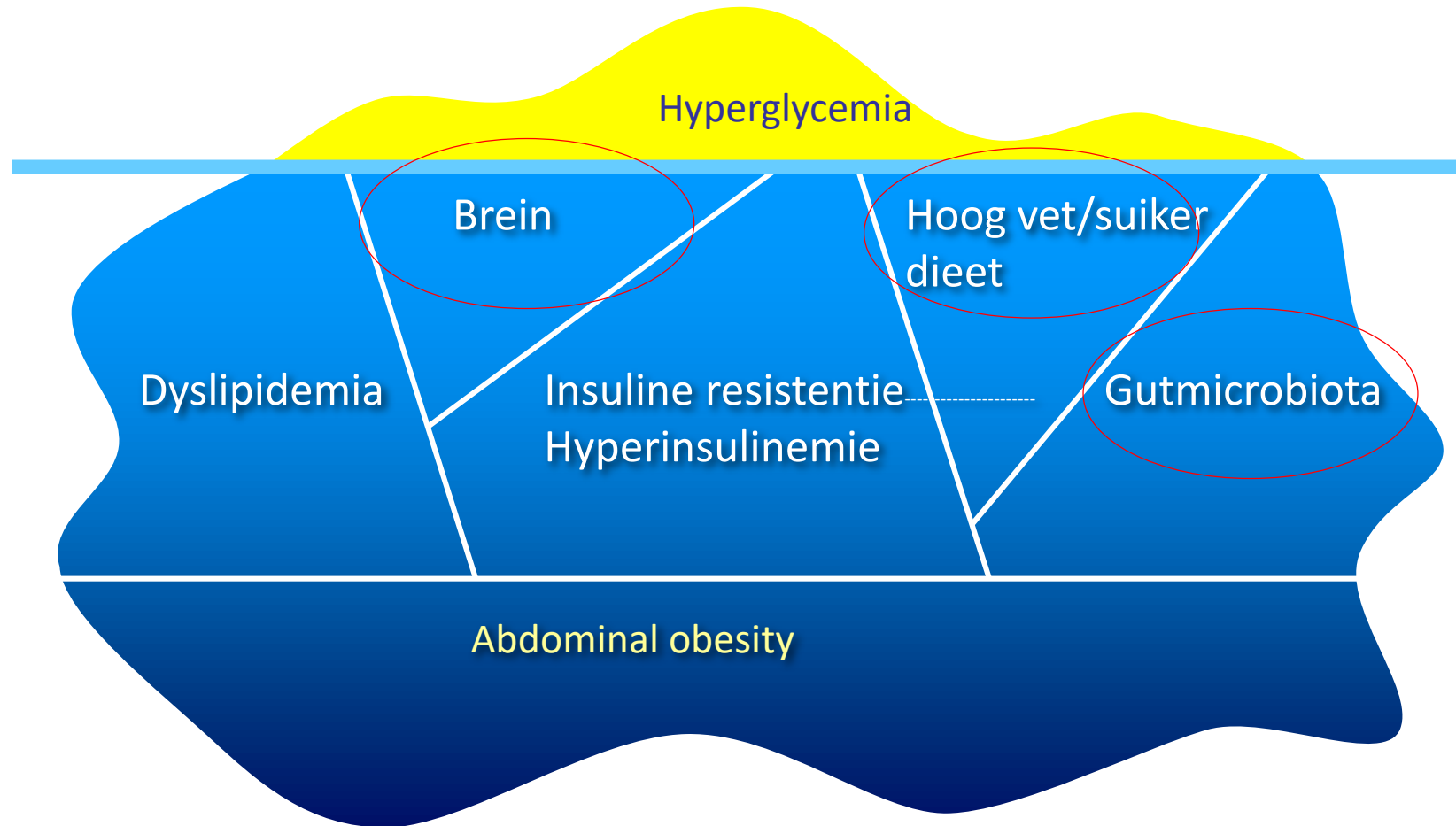
Figure 1. Mean Percent Weight Change during a 15-Year Period in the Control Group and the Surgery Group, According to the Method of Bariatric Surgery.

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.

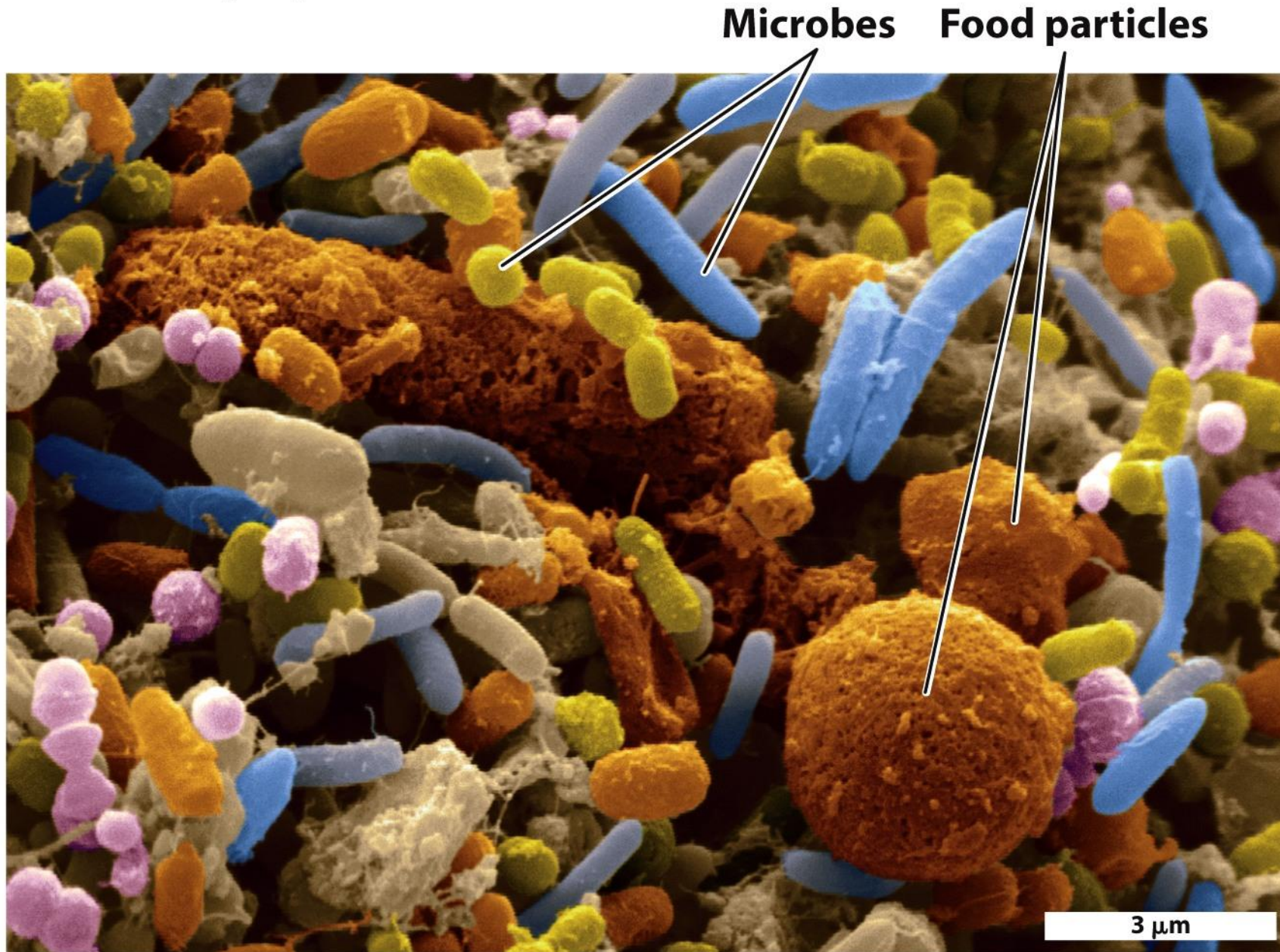


Op zoek naar veroorzakers van overgewicht en diabetes om de ziekte sneller op te kunnen sporen



*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.

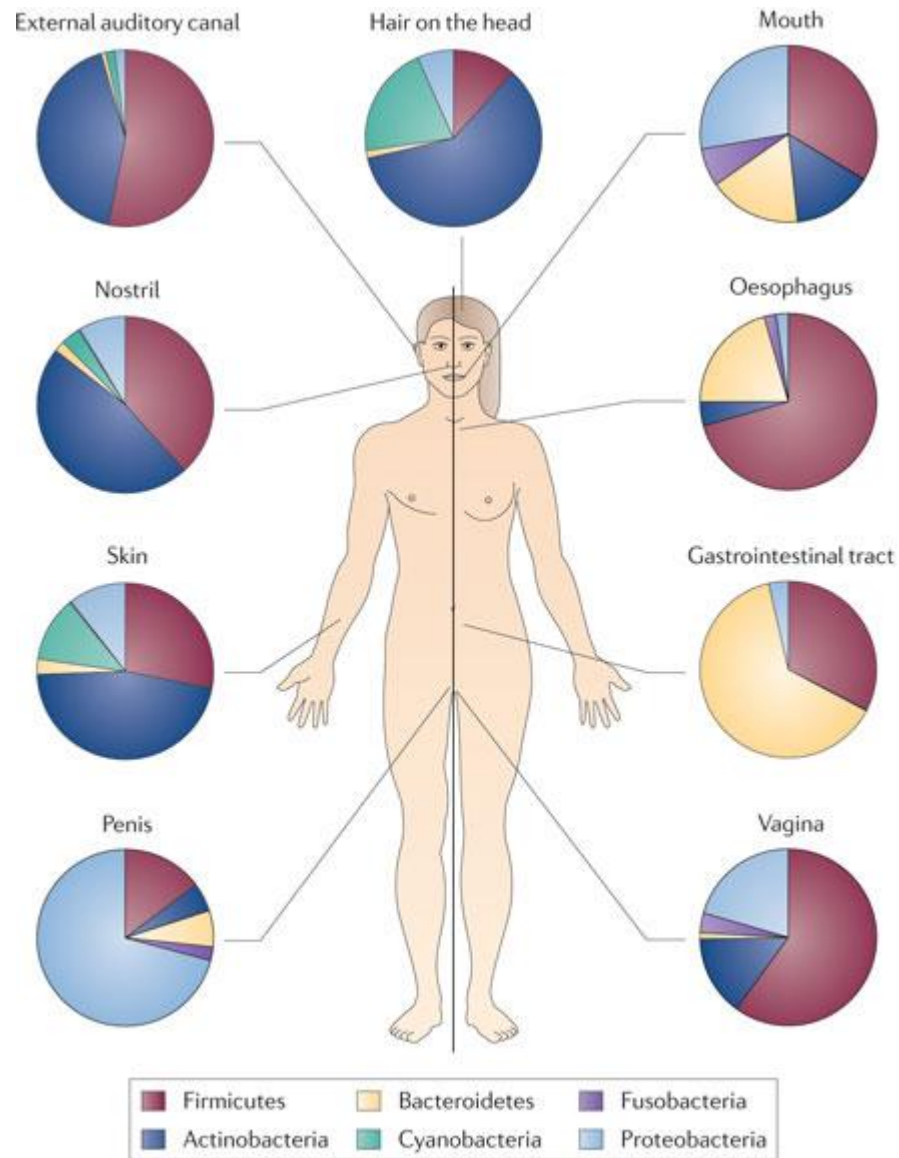


Bacteriele kweek (tot 2012)

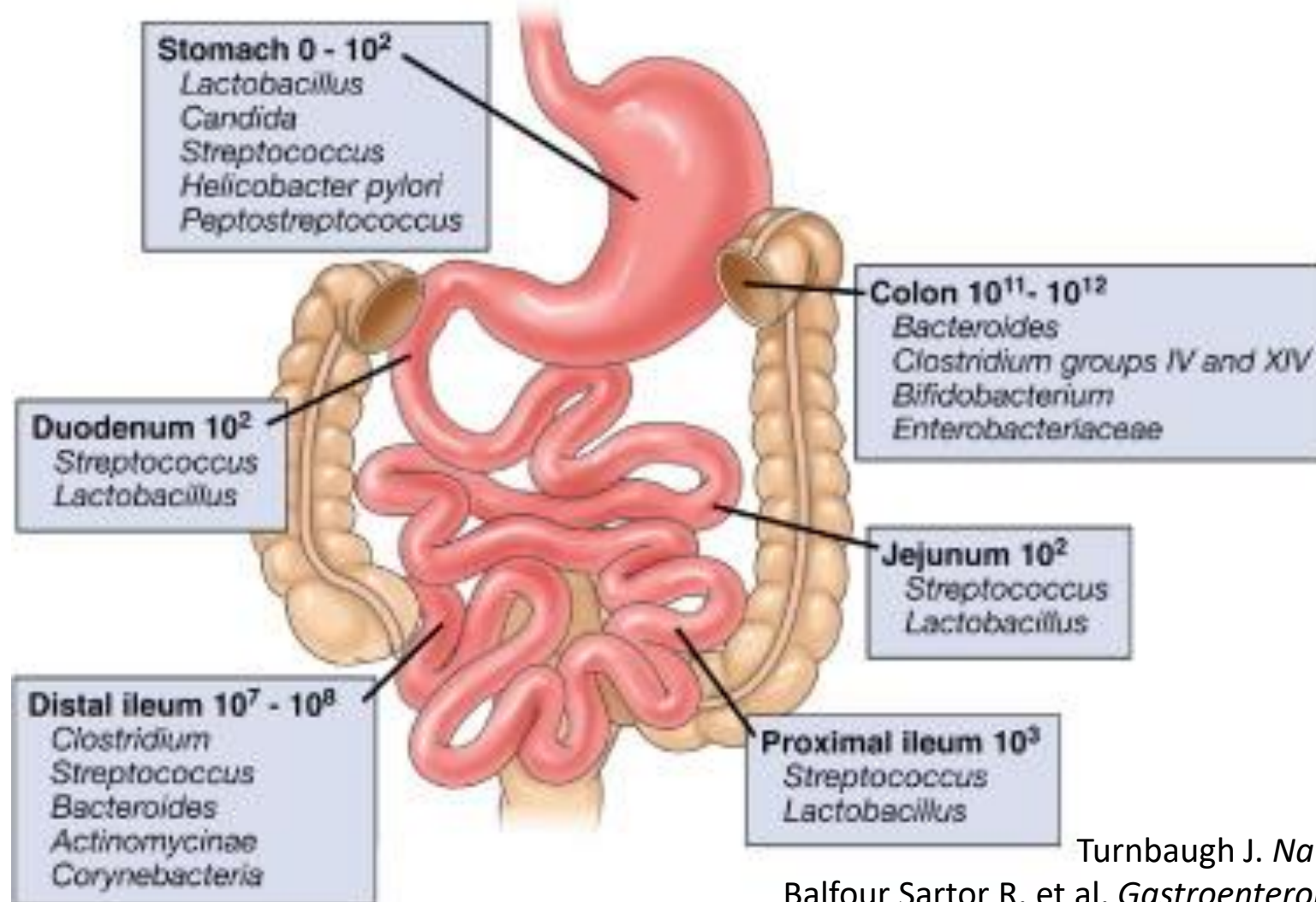


16s Sequencing microbiota (vanaf 2012)

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



Gut Microbioom (darmbacterien) zitten over ons gehele darmstelsel

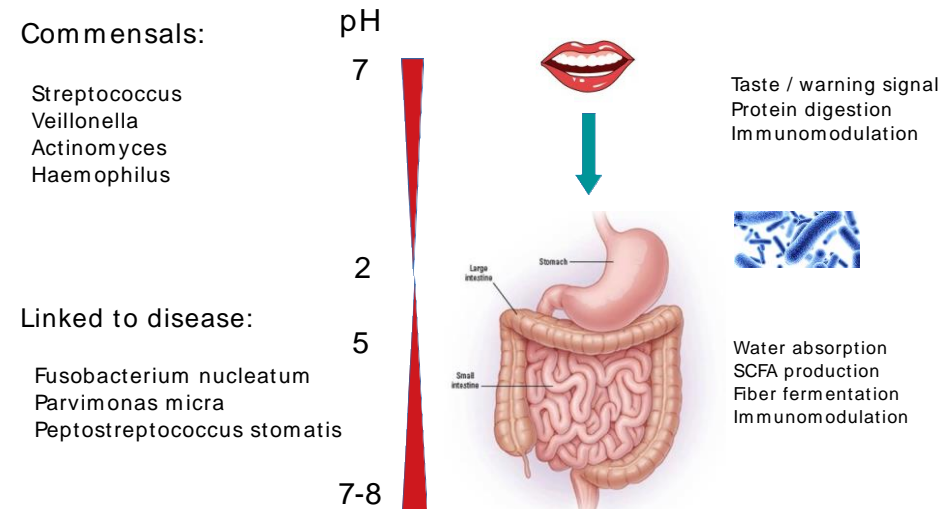


Turnbaugh J. *Nature* 2006

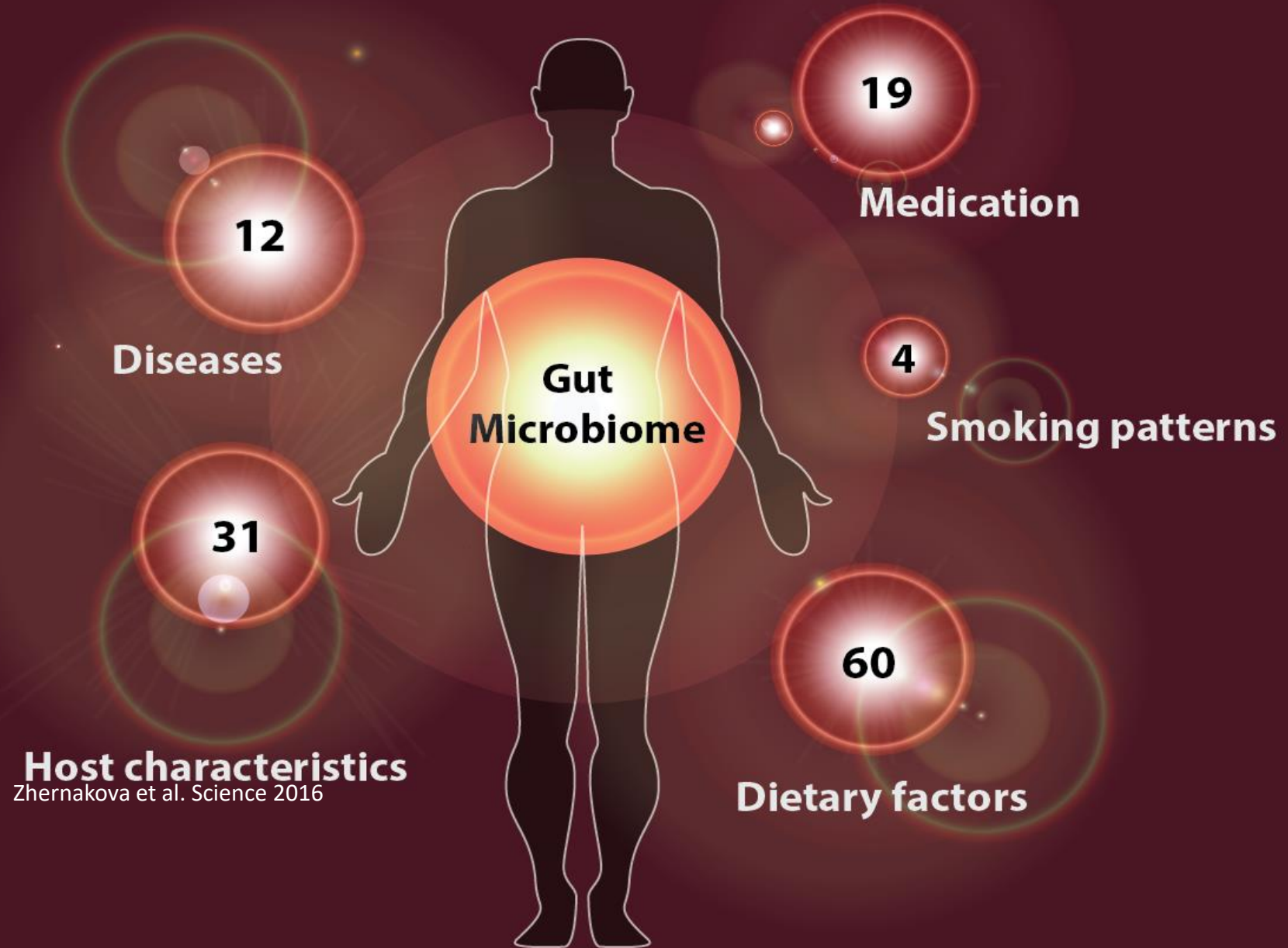
Balfour Sartor R. et al. *Gastroenterology* 2008

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

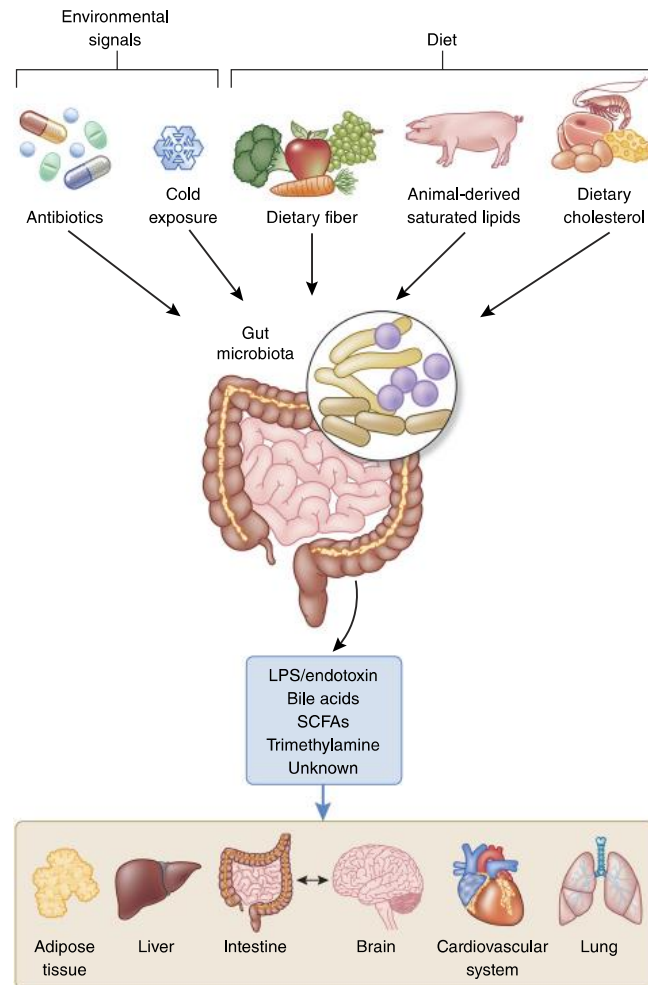
Oraal-intestinal traject niet steriel, functies en bacterie samenstelling obv functie



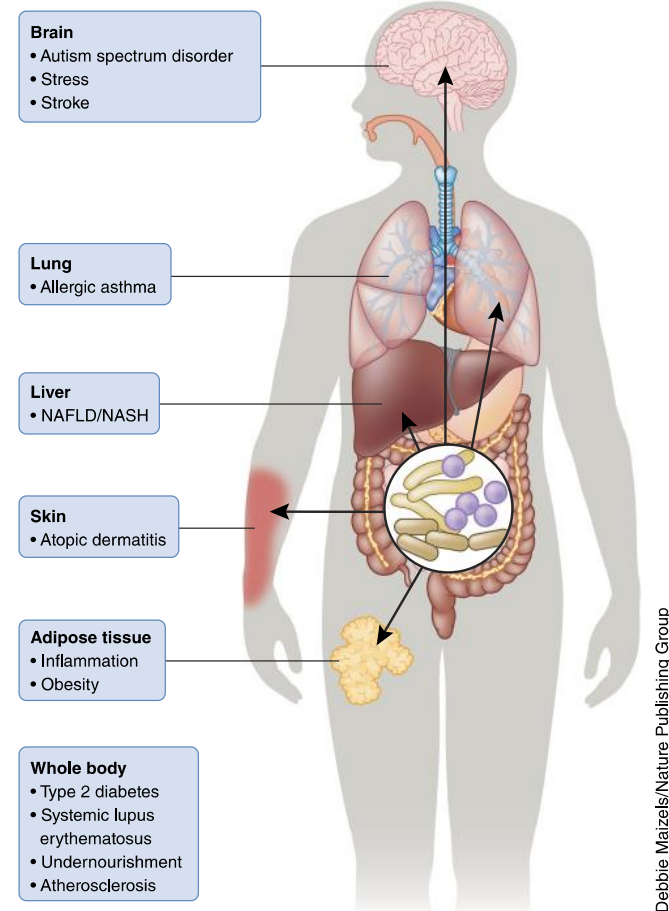
18.7% of Inter-individual Variation in Gut Microbiome Explained



Stand van zaken rol veranderde intestinale microbiota

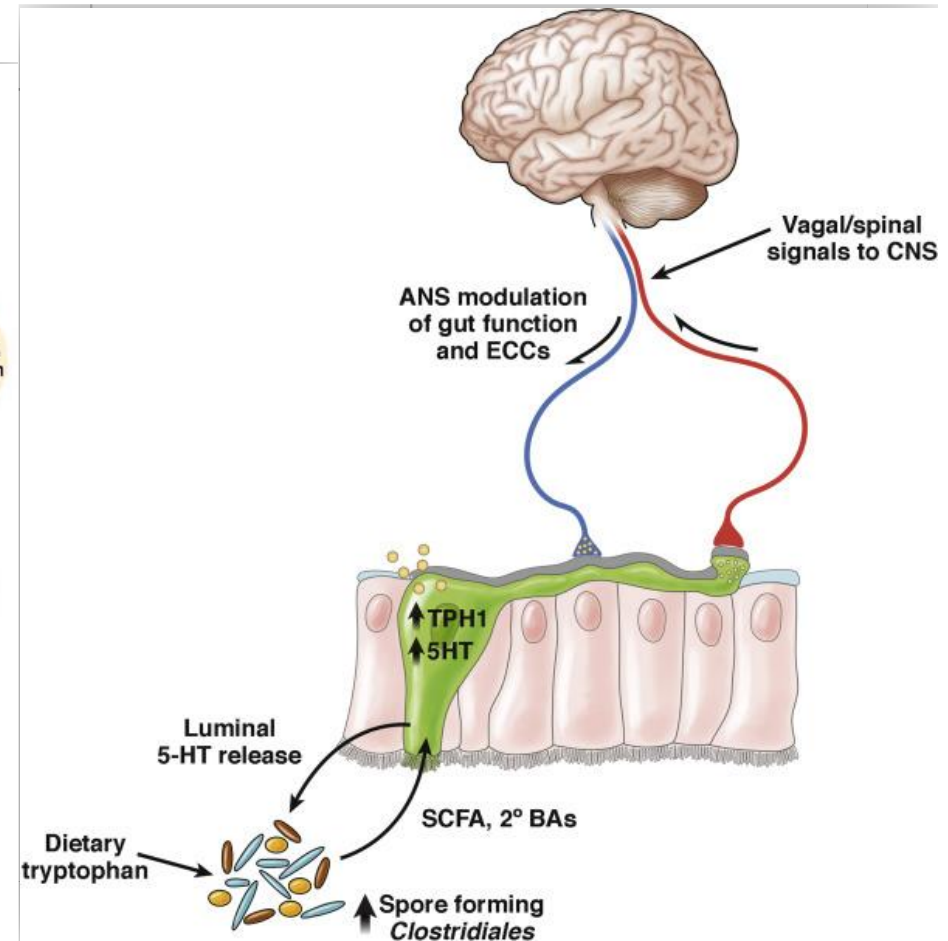
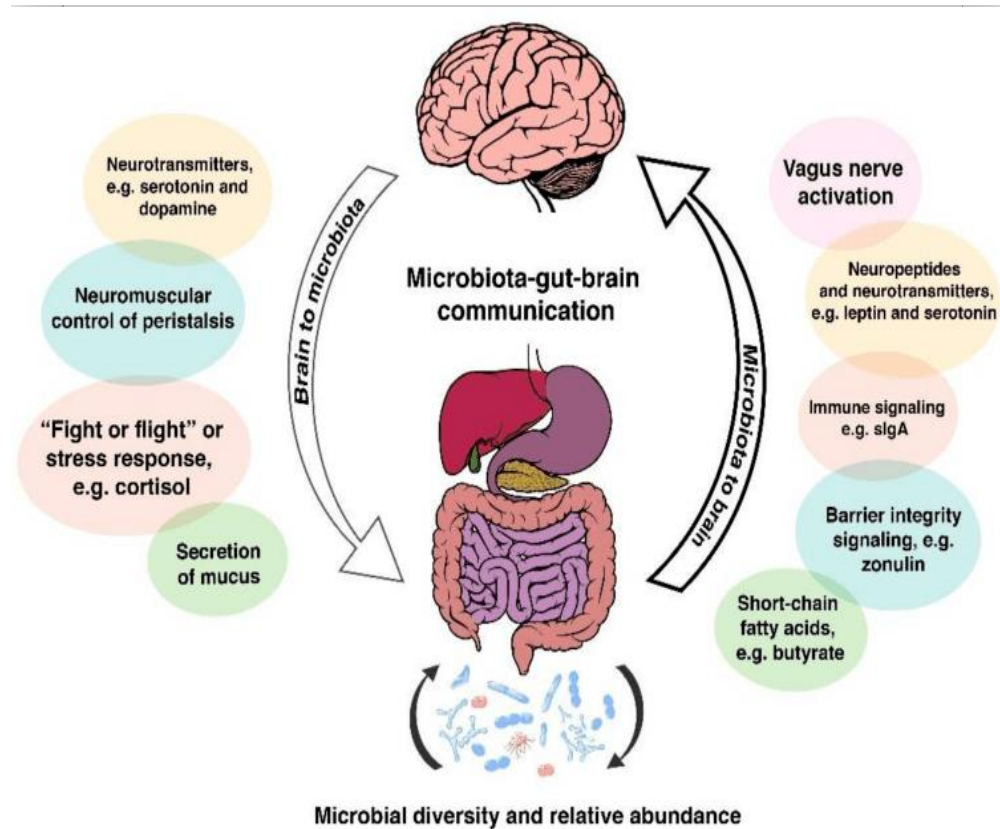


Debbie Maizels/Nature Publishing Group



Debbie Maizels/Nature Publishing Group

Darm-gehirn als: gegenseitige Verbindung!



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

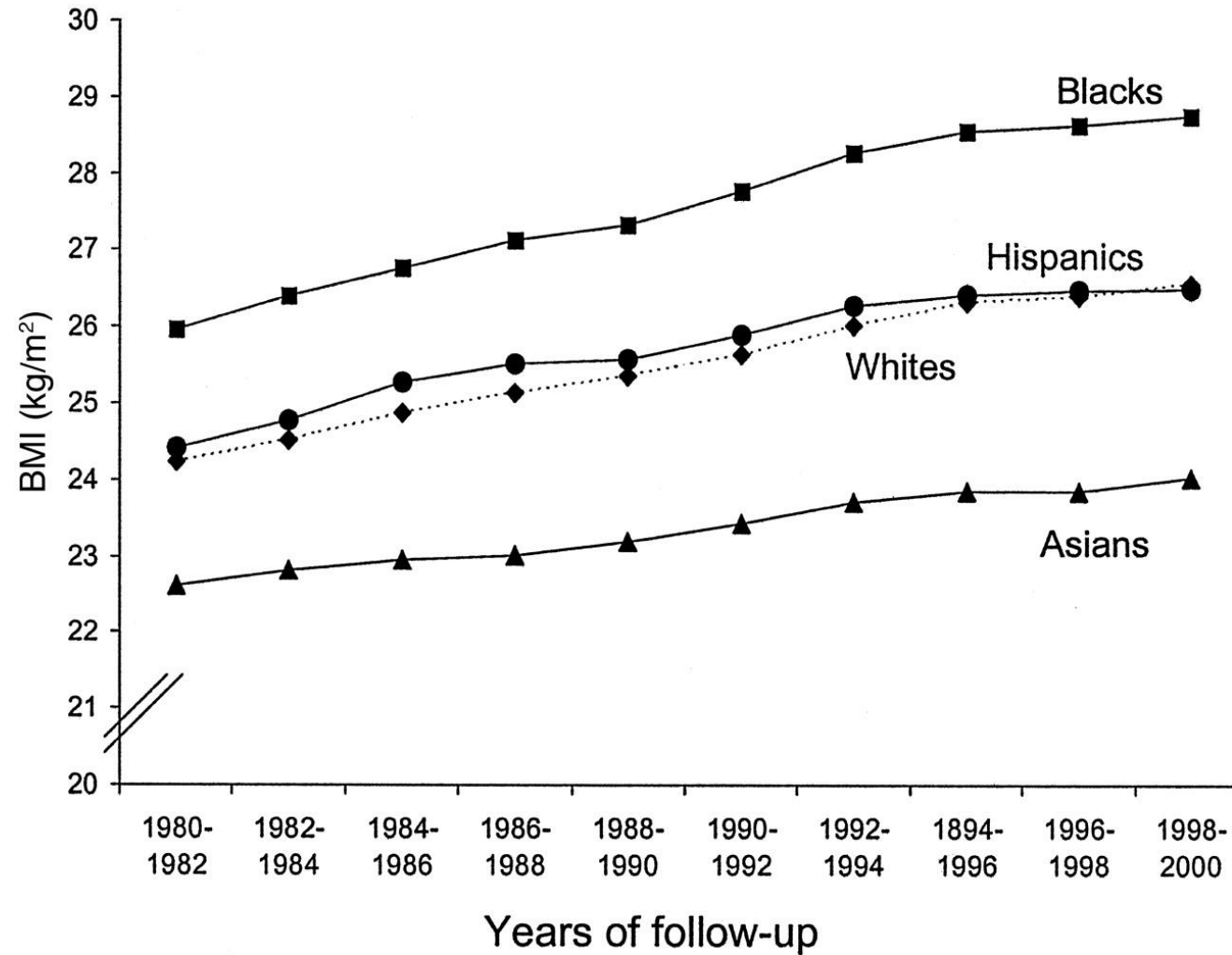
"Persuasive, impassioned . . . hopeful news [for those]
suffering from functional bowel disease."

— *New York Times Book Review*

Michael D. Gershon, M.D.

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

Echter, mensen met verschillende ethnische achtergrond hebben verschillend risico op overgewicht!



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...

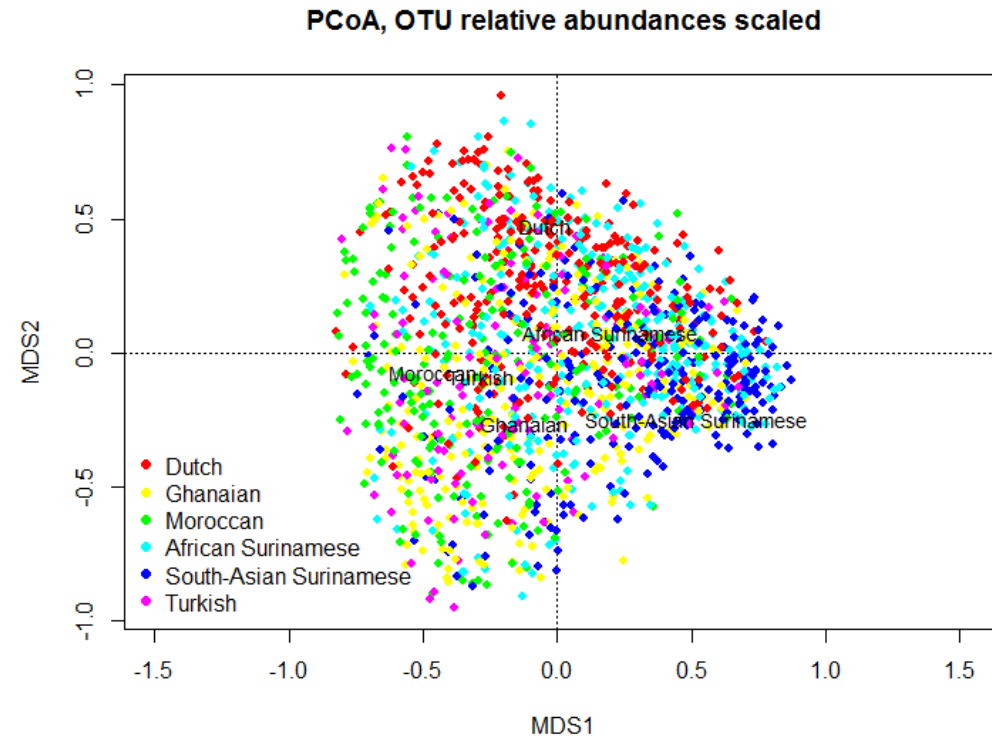
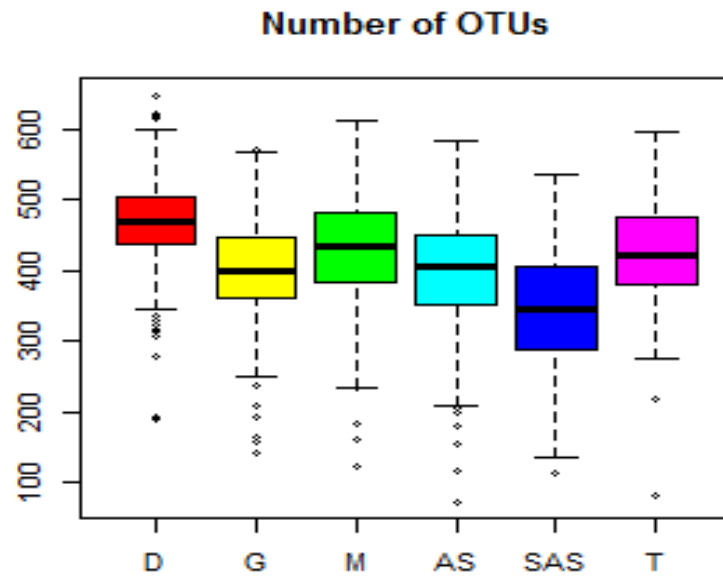
Multiethnic HELIUS cohort Amsterdam

Healthy Life in an Urban Setting

- 22.165 deelnemers
 - ✓ 6 ethnische groeperingen
 - ✓ Bij voorkeur 3 generaties geïnccludeerd
 - ✓ Overwegend gezond
- Data:
 - ✓ (voeding- en leefstijl)vragenlijsten
 - ✓ (lichamelijk) onderzoek: bloed, urine, DNA, swab, faeces
- Samenwerking Fredrik Backhed, Gothenburg
 - ✓ Momenteel 1/3 faeces monsters geanalyseerd



Darmdiversiteit verschilt bij verschillende ethniciteit



Westers dieet verlaagt darm microbioom diversiteit

Volkscrant.nl

abonneer je | lees online

de Volkskrant
mobiel

de Volkskrant
nieuwsbrieven

HOME NIEUWS POLITIEK OPINIE BUITENLAND SPORT TECH & MEDIA WEBWINKEL SERVI

BINNENLAND | CULTUUR | ECONOMIE | REIZEN | WETENSCHAP & GEZONDHEID | OPMERKELIJK

Met zoetjes en cola light juist meer kans op diabetes

Door: Ronald Veldhuizen - 15/09/14, 05:28



© ANP

Zoetjes, lightproducten en caloriearme drankjes zoals suikervrije cola leiden sneller tot stofwisselingsafwijkingen, waaronder diabetes, bij mensen die daarvoor aanleg hebben. Dat constateren Israëlische wetenschappers vandaag in het blad *Nature* na onderzoek bij zowel muizen als mensen.

In zoetjes en suikervrije drankjes zit vaak sacharine, aspartaam of sucralose. Die stoffen bevatten geen calorieën en zijn daarom aantrekkelijk voor mensen die gewone suiker liever mijden om overgewicht of diabetes te voorkomen.

PEILING

Zoetjes en cola light verhogen juist de kans op diabetes. Laten staan dan maar?

10

MEER OVER

Wetenschap | Diabetes | Gezondheid

- Eenvoudige bloedtest kan depressie vaststellen
- Zelfplagiaat door wetenschappers wo taboe
- Röntgenspecialist wordt fotograaf: bloemschikken met doden
- Bewezen: de theorie die Higgs op het idee van het Higgsdeeltje bracht

Verlies van darmbacterie diversiteit door AB gebruik geassocieerd met meer Welvaartsziekten?

SORE THROAT?



Antibiotic Candettes give immediate soothing relief!

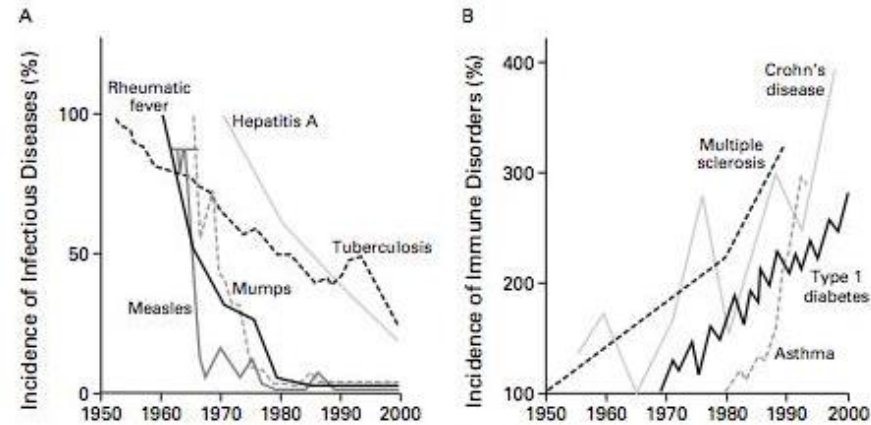
CANDETTES work 2 ways:

- 1 Double Antibiotic action...** fights germs! Not just one—but two safe, proven antibiotics kill many irritation-causing throat germs, on contact!
- 2 Anesthetic action...** relieves soreness! A safe and effective anesthetic acts instantly to relieve soreness of inflamed membranes.

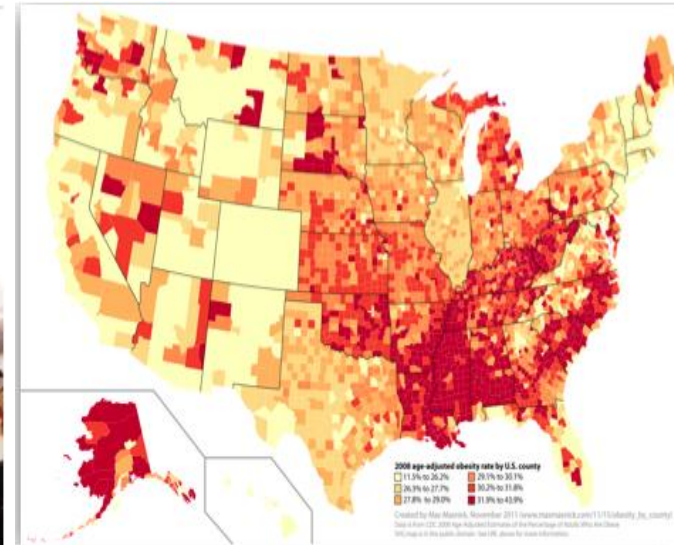
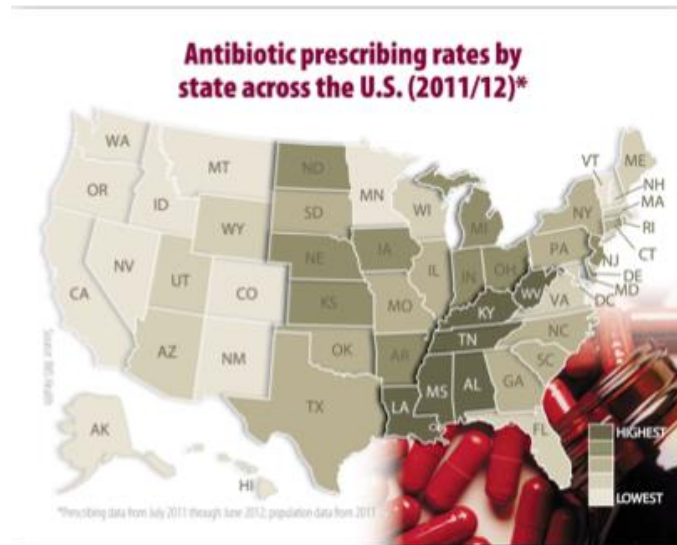
Not an ordinary cough drop—delicious, orange-flavored Candettes are a proven medication! Get them at your drug store.



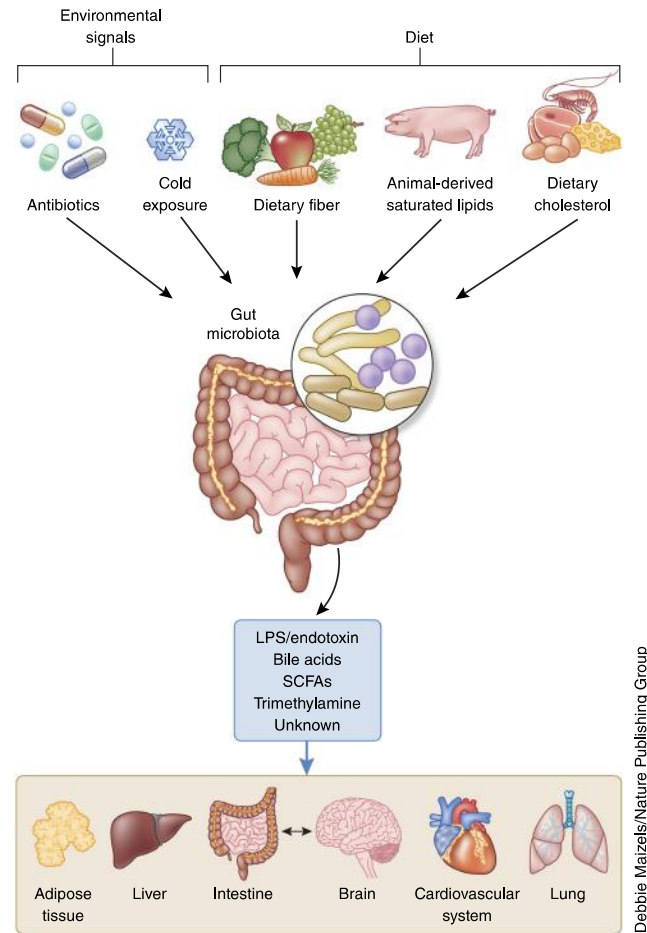
Candettes
By the World's Largest Producer of Antibiotics



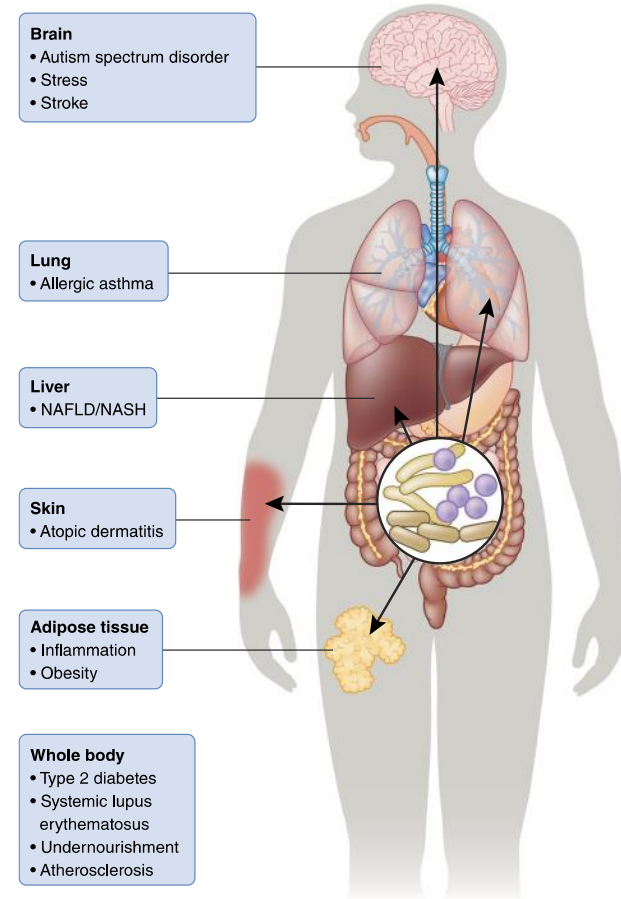
Bach NEJM 2002



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



Debbie Matzels/Nature Publishing Group



Debbie Matzels/Nature Publishing Group



Dentale problematiek na bariatric surgery

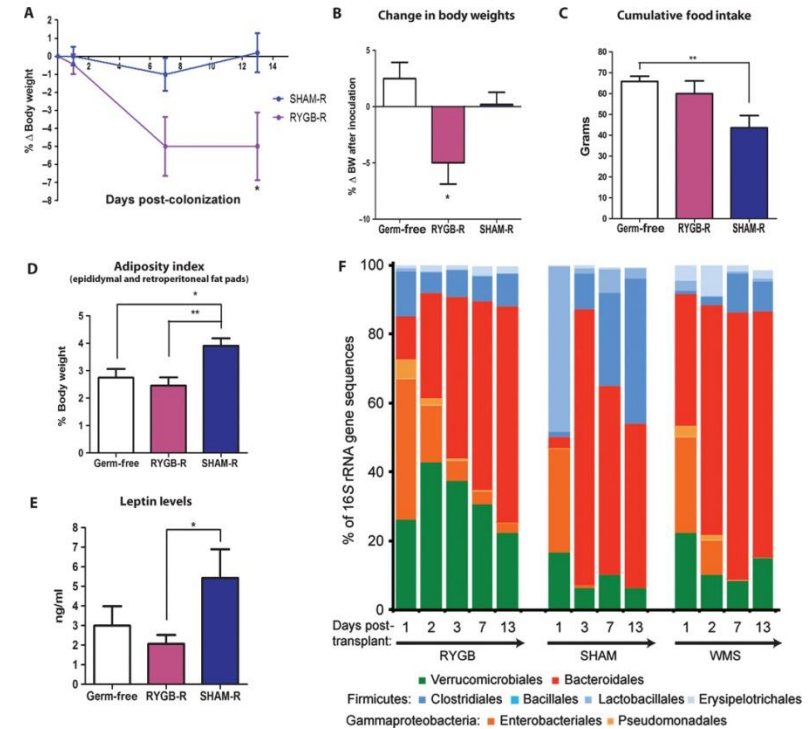
- 59 patienten baseline en na 6 mnd
 - Body mass index (BMI), C-reactive protein (CRP) and glucose at baseline en na 6 mnd
 - Mond: Salivary flow, periodontal pocket depth op baseline en na 6 maanden
 - Resultaten: bariatrische chirurgie heeft negatieve effecten op mondgezondheid (meer caries en diepere 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)

Er zijn recente studies, die suggereren dat darmmicrobiota ook een rol spelen bij effecten van bariatrische chirurgie

Roux-en-Y Gastric Bypass



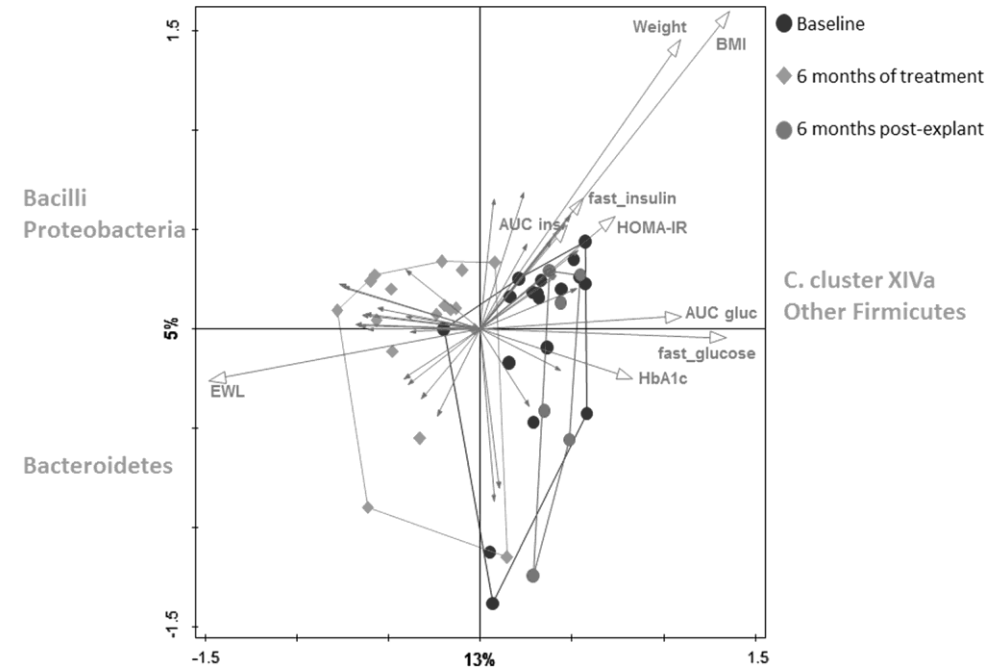
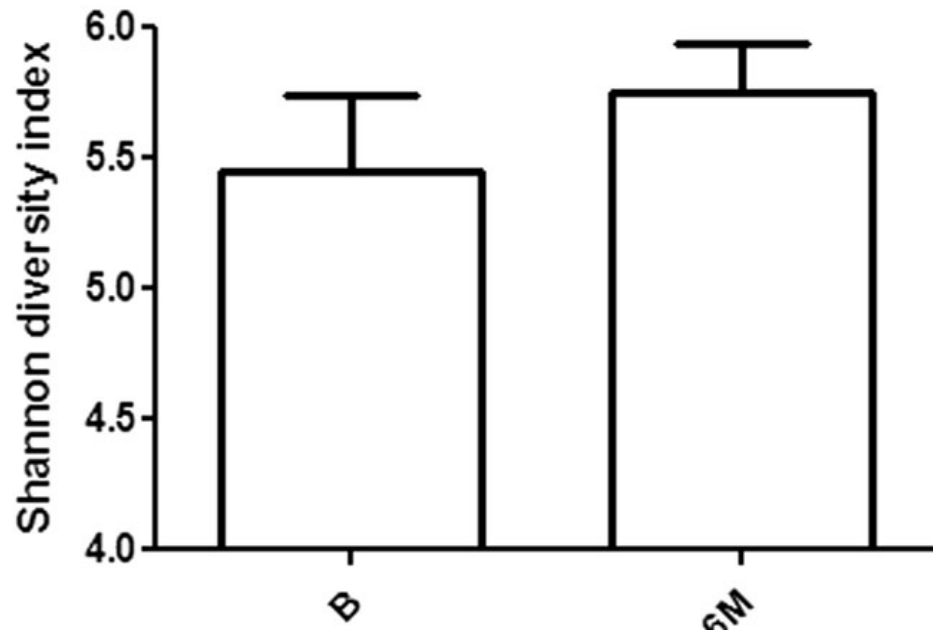
40kg weightloss in 3 years



Liou, *Sci Transl Med.* 2013 Mar 27;5(178):17

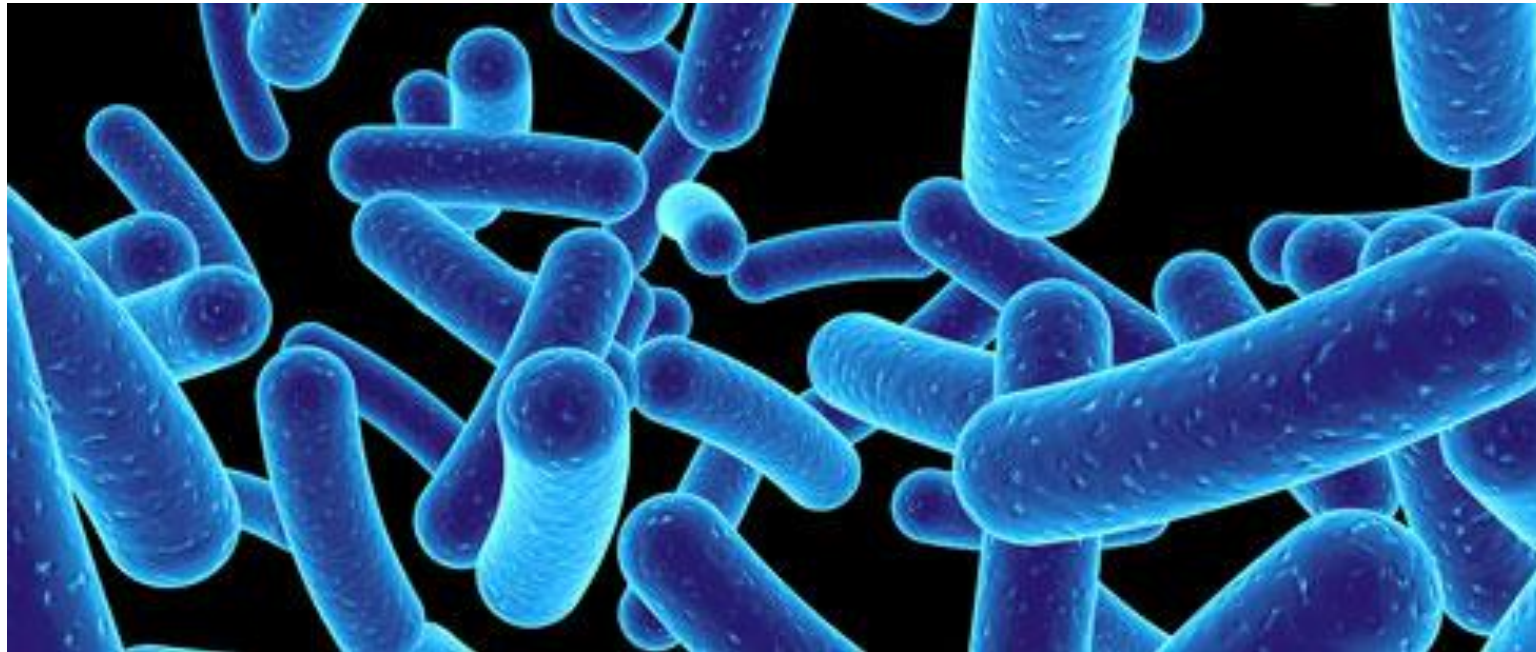
Microbiota composition after bariatric surgery cause or consequence?

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



Veranderingen in orale microbiota samenstelling niet goed bekend na bariatric!

- **Studie; Prognostische factoren voor (langdurig) gewichtsverlies bij patienten die bariatrische chirurgie ondergaan**



Amsterdam UMC/Spaarne BARIA study cohort

BARIA cohort studie plan

Jaar 1-2: baseline data van 100 deelnemers om te kijken wat relatie tussen insuline resistentie, vet/lever/darm weefsel gen expressie, darmmicrobioom en plasma metabolieten is



Year 3-4: baseline data van 300 deelnemers alsook 1 jaar na operatie data van de 100 deelnemers (welke effecten hebben vet/lever/darm weefsel gen expressie, darmmicrobioom en plasma metabolieten op gewichtsreductie)?



Year 4-5: baseline data van 500 deelnemers, alsook kunnen we op basis van darmmicrobioom en plasma metabolieten responders vs non-responders op gewichtsreductie voorspellen in 300 deelnemers?

BARIA Team



Chirurgie Spaarne



Internal Medicine Spaarne



Internal Medicine Amsterdam UMC

Maurits de Brauw

Arnold vd Laar,

Sjoerd Bruin,

Yair Acherman

Psychologie UMCG

Gothenburg microbiology (Backhed)

Chalmers systems biology (Nielsen)

University of Copenhagen metabolites (Schwartz)



Max Nieuwdorp



Victor Gerdes



Chris Hinnen



Bert Groen



Casper van Olden.



Stijn Meijnikman



Omrum Aydin.



Nienke van Olst



Jacqueline Hoozemans



Johanna Pyykko

PhD students:

postdocs



Hilde herrema



Andrei Prodan

nurses



Hanneke Borger



Diona Zwirs

Inclusie en exclusie criteria BARIA study

Leeftijd 19 – 65 years met (DIABAR) of zonder (BARIA) type 2 diabetes
Goedgekeurd door bariatric team spaarne voor operatie (RYGB of Minigastric bypass)

Chirurgische voorgeschiedenis

Eerder bariatrische chirurgie

Gastrointestinaal

inflammatoire darm ziekte

Interne geneeskunde

hyperlipidemie

Diabetes type 1

auto immune ziekten

stollingsstoornis

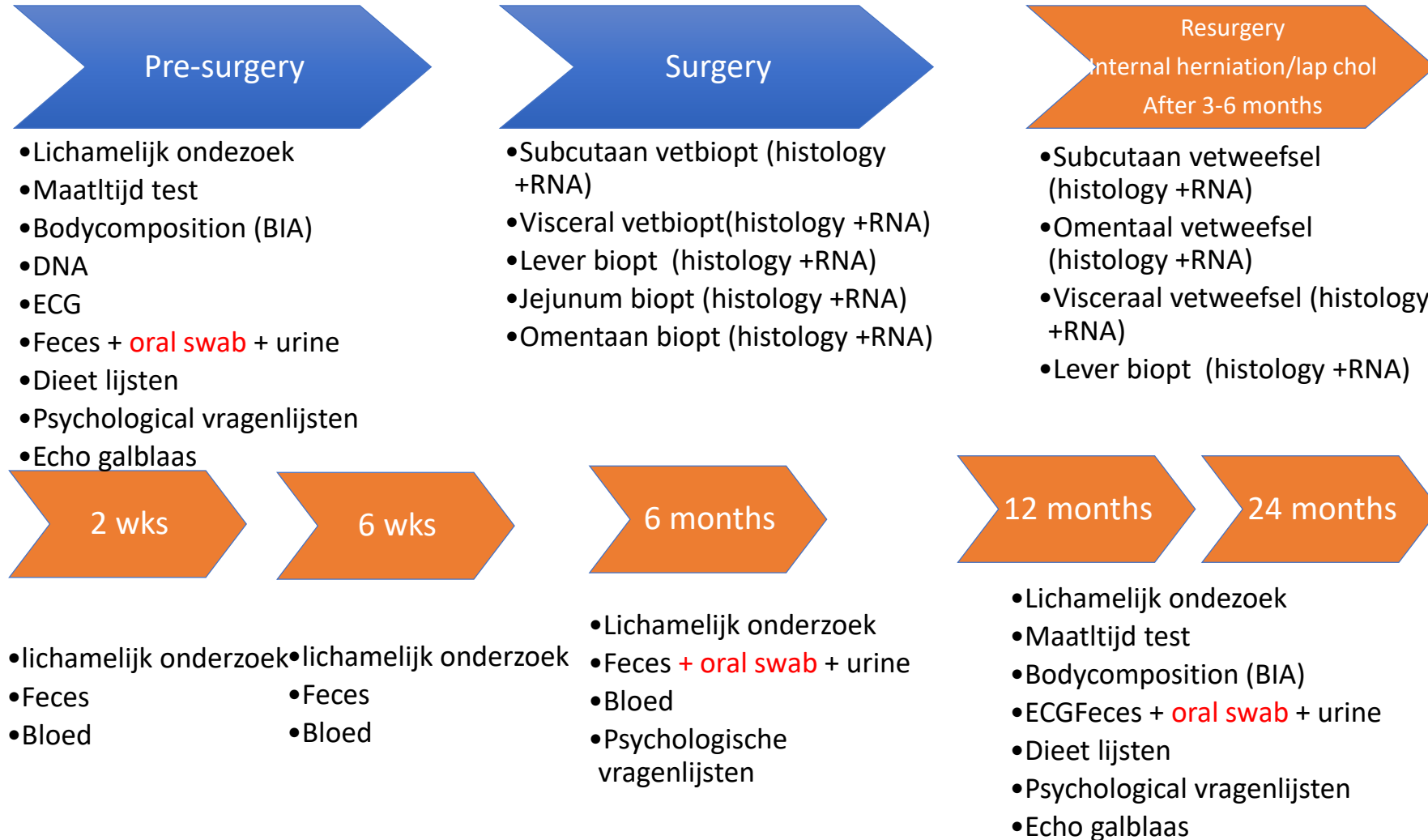
Chroinische nierinsufficiëntie

Psychiatrische voorgeschiedenis

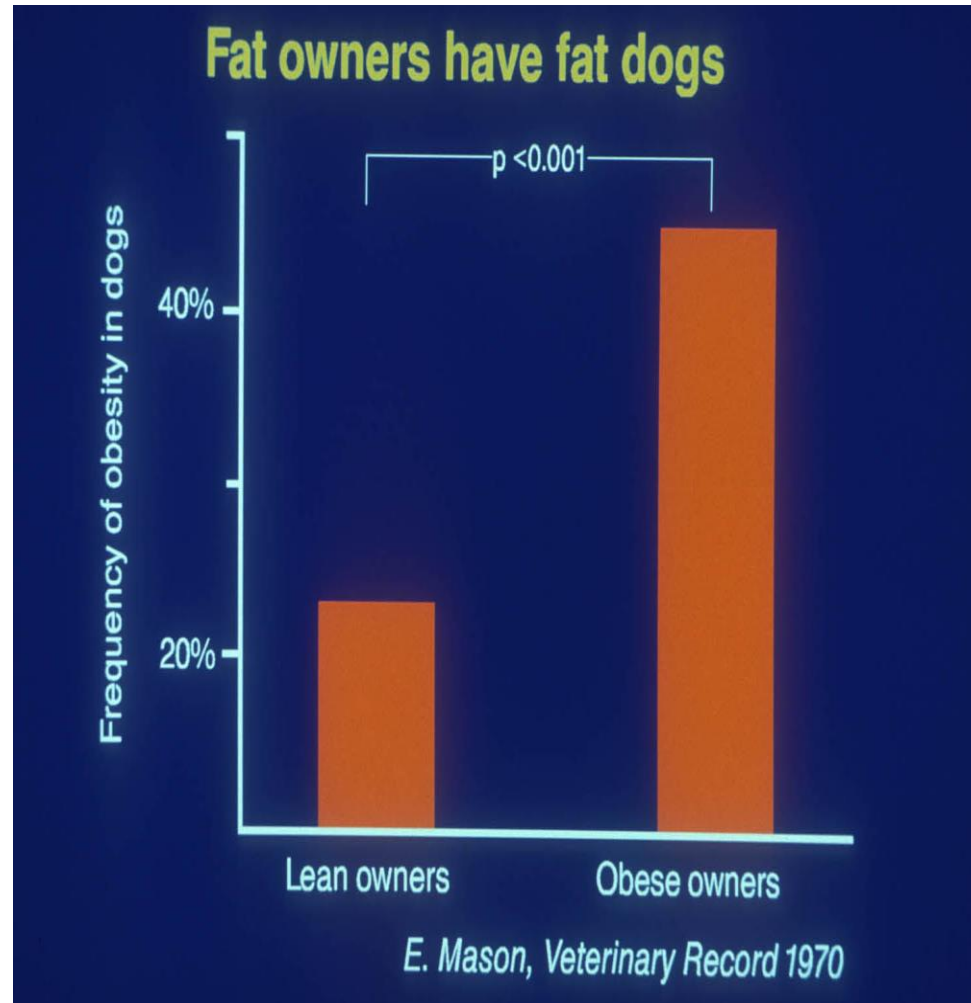
Alcohol abuses

Andere psychiatrische ziekten

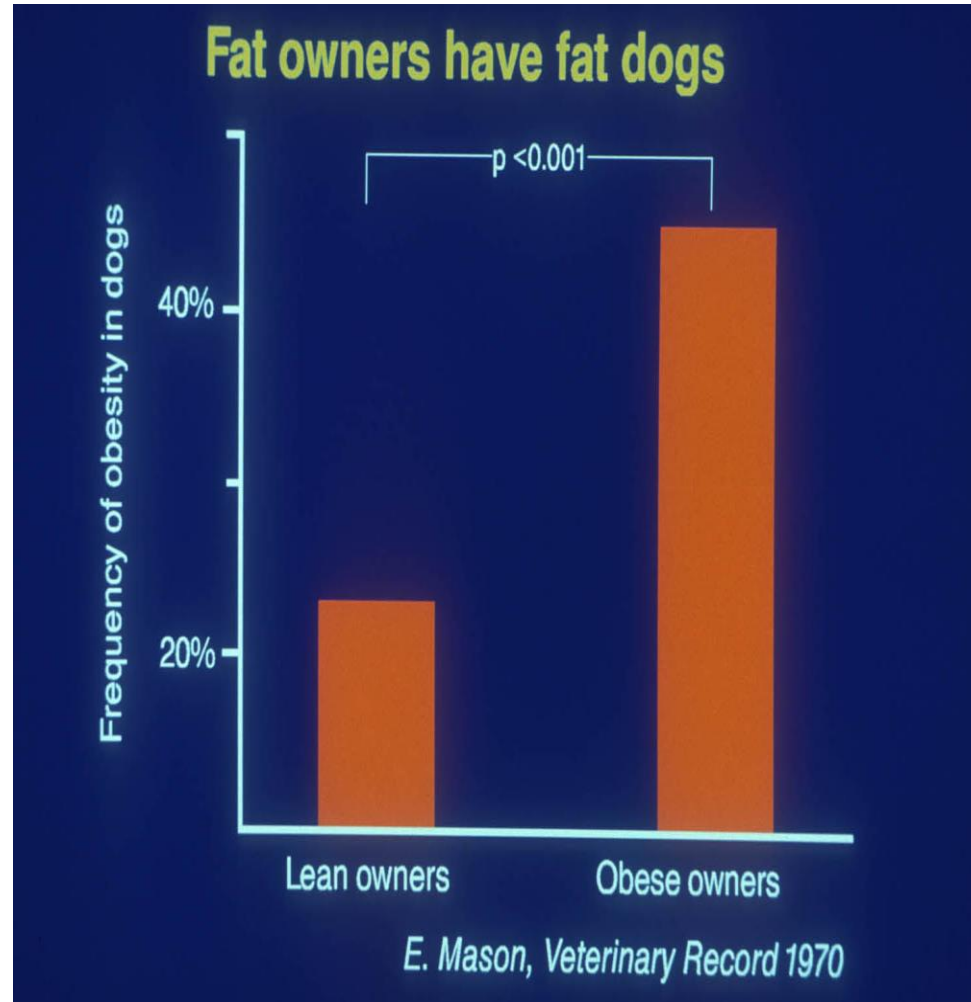
Schema BARIA (343 vd 1500 patienten nu in 3 jaar geïncludeerd)



Maar hamvraag is: overgewicht en
darmbacterien:
causaal verband of onschuldige associatie?



Maar hamvraag is: overgewicht en darmbacterien: 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].

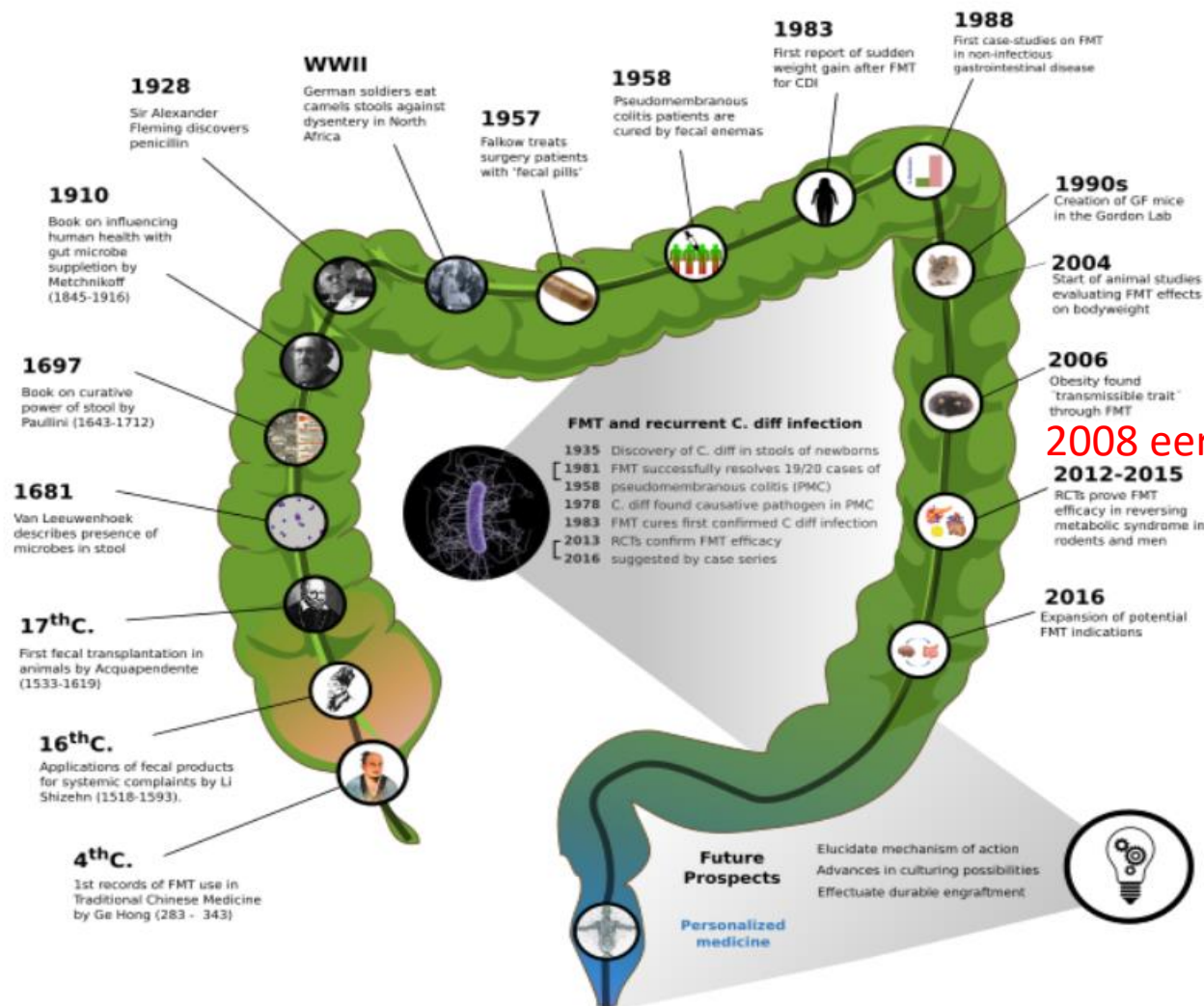
[Article in Dutch]

[Nieuwdorp M¹](#), [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

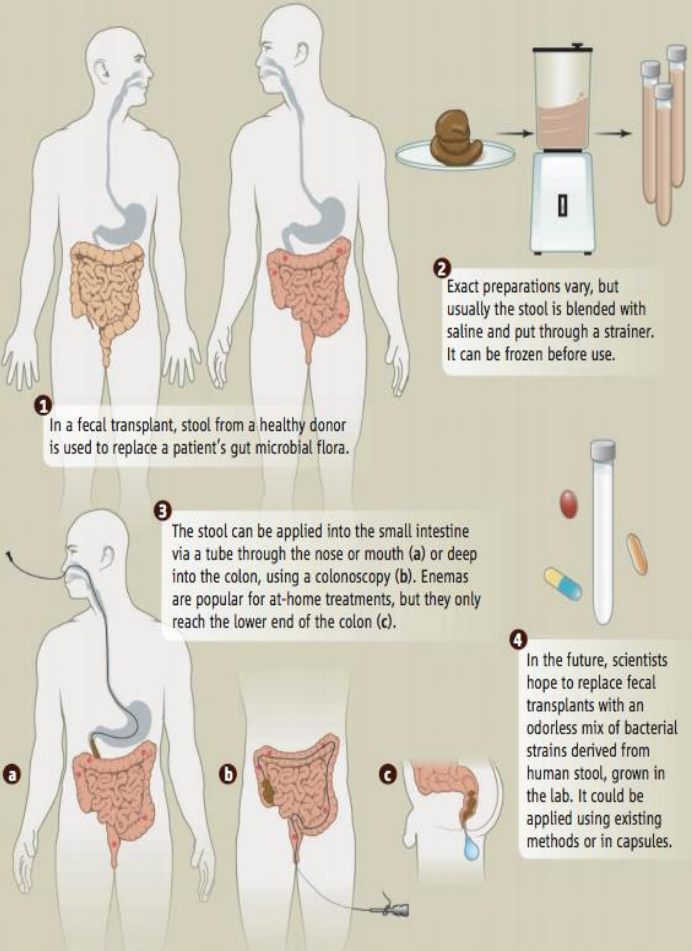


2008 eerste FMT in AMC

4th 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.



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

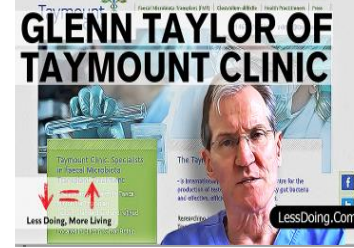
Founded by Richard C. Cabot

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

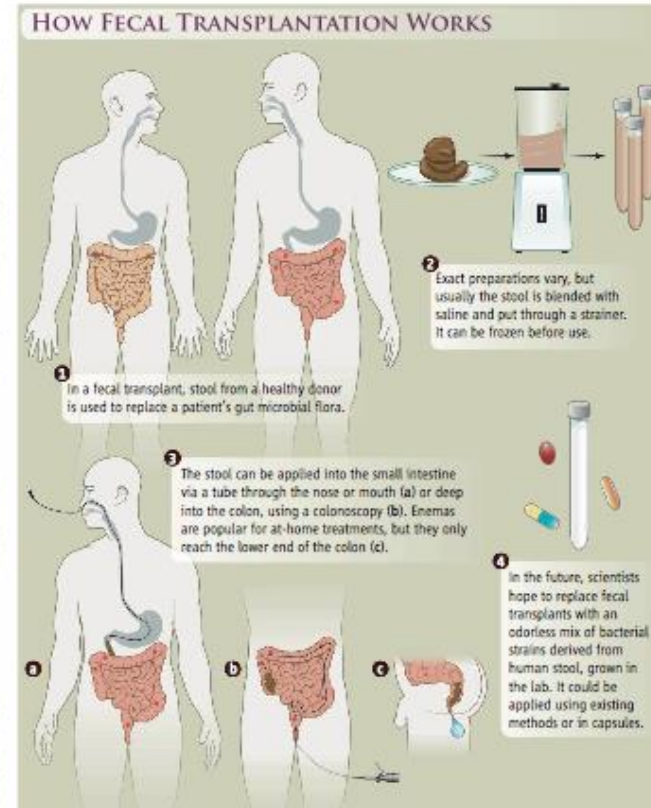
10 implant treatments over 2 weeks and 2 additional implants to take away with you and use at home.

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

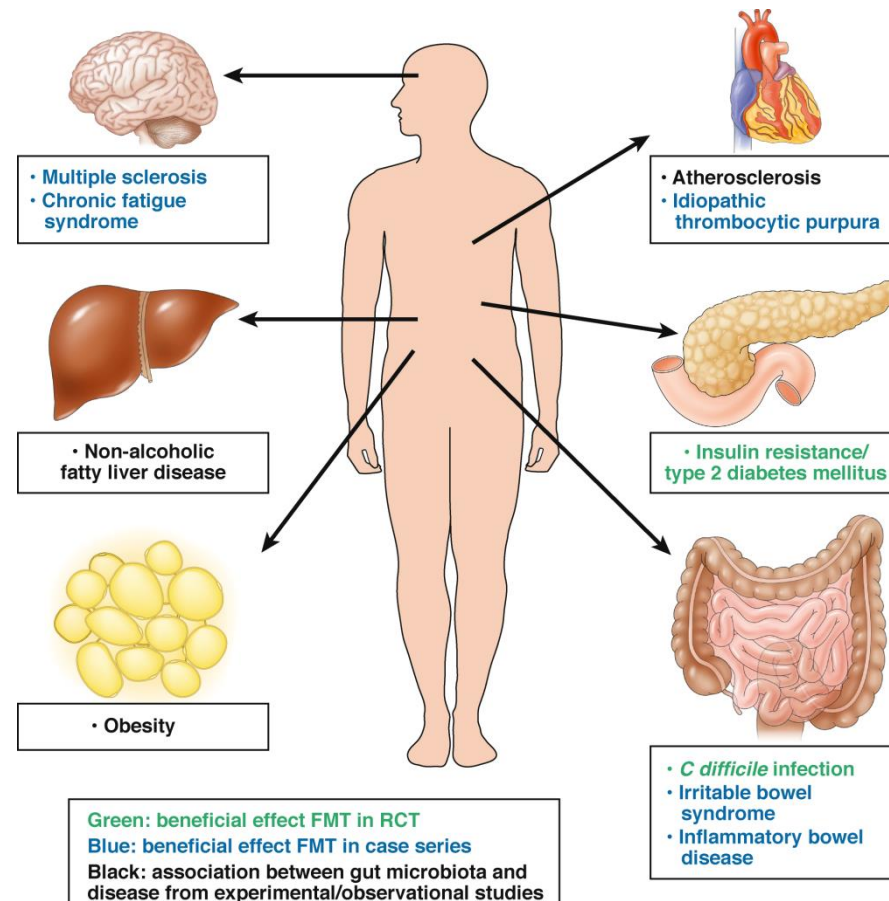
Open Forum Infectious Diseases, Volume 4, Issue 4, 1 October 2017, ofx243, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx243>

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

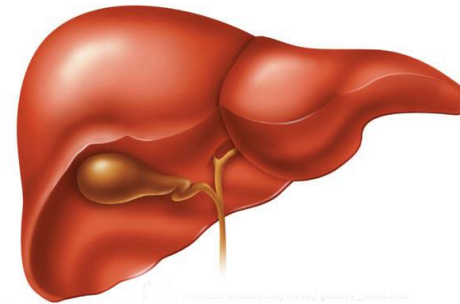
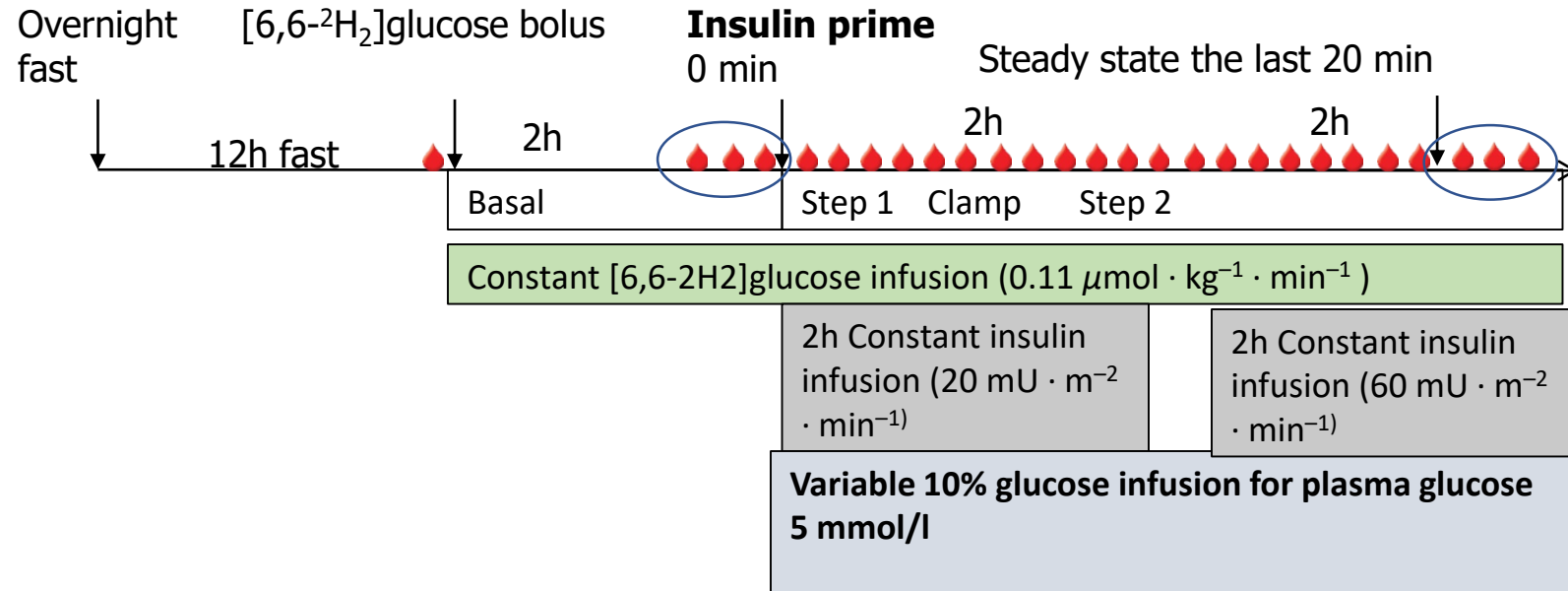
Geen (longterm)adverse events

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

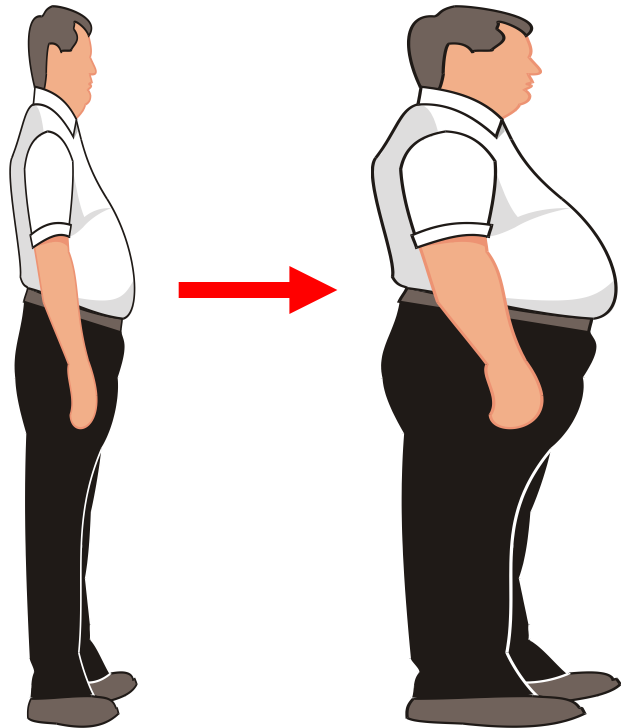
Hyperinsulinemic euglycemic clamp

Endogenous (hepatic) glucose production and (peripheral) glucose utilization

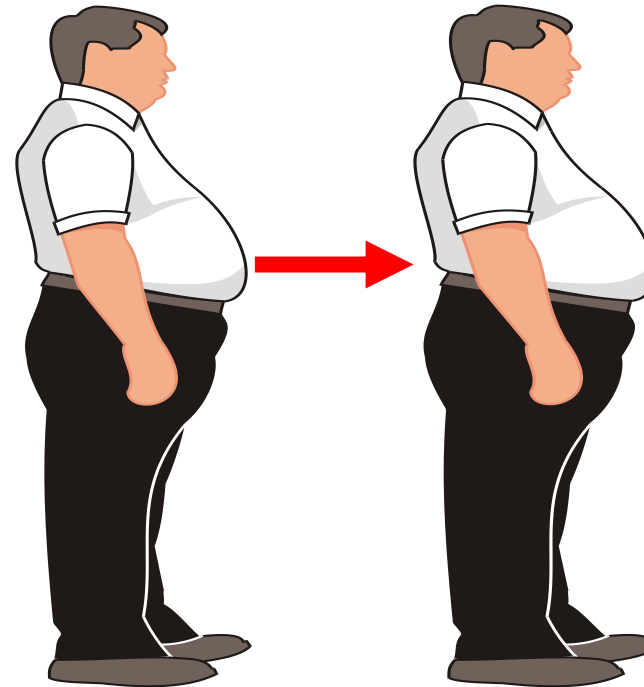


Gunstig effect dunne donor FMT op insuline gevoeligheid in patiënten met metabool syndroom

Lean to metsyn (Allogenic)



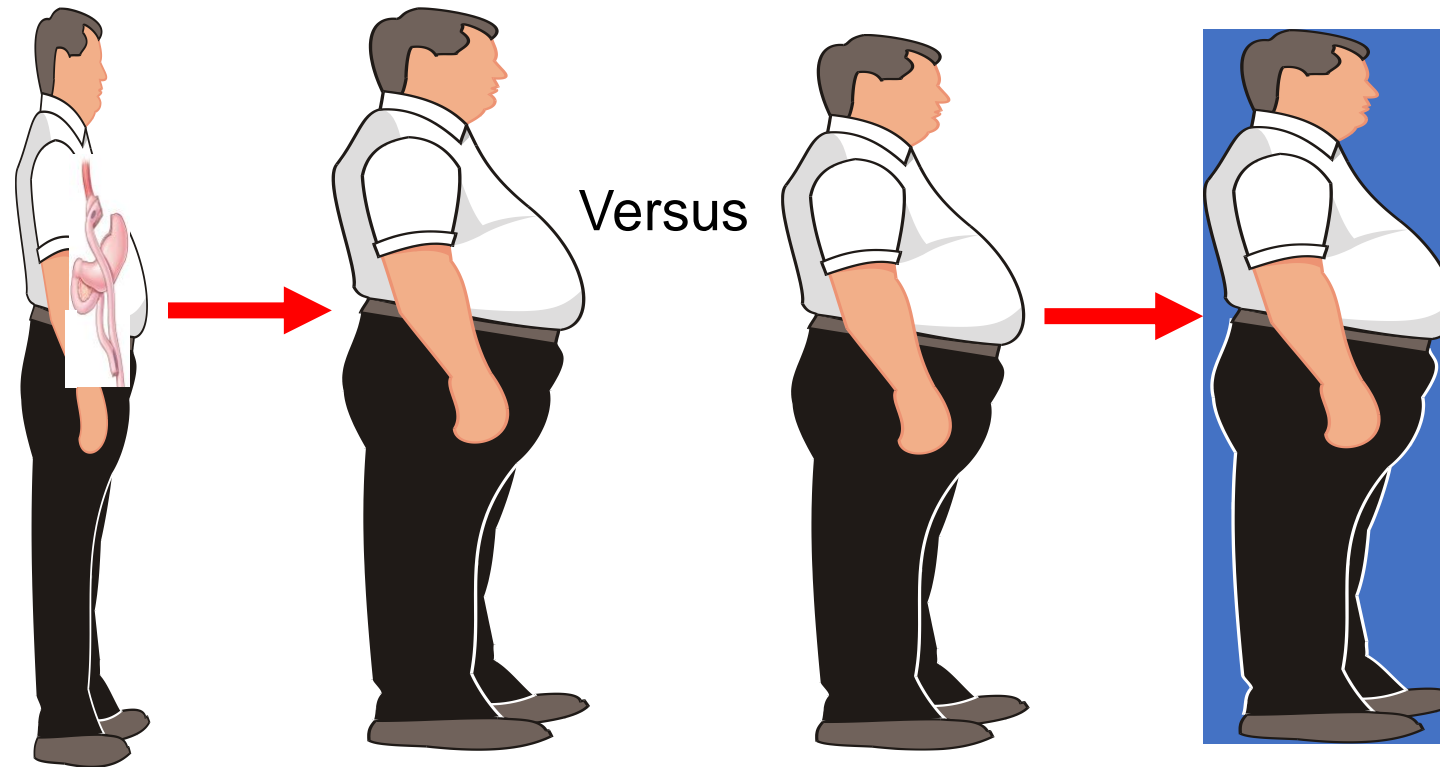
Own feces (Autologous)



Versus

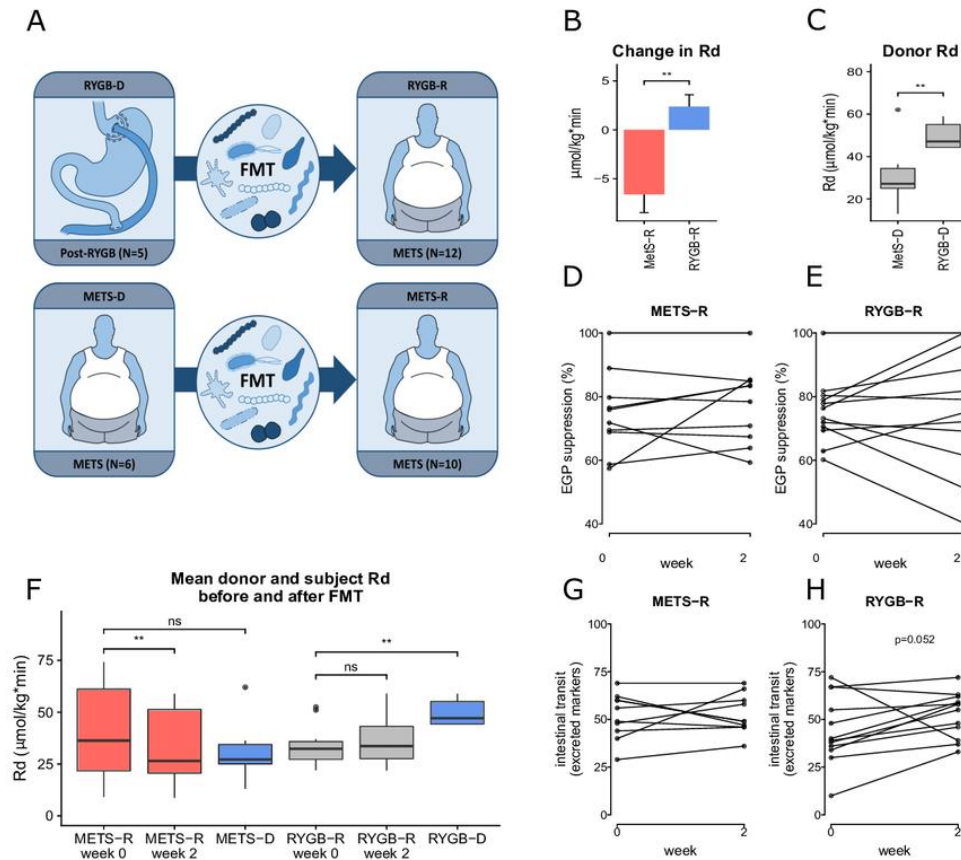
Donor feces infusie van ene metabool syndroom patiënt naar andere beïnvloedt suikerhuishouding negatief

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



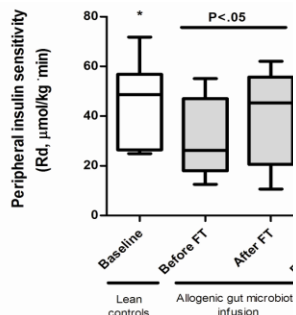
Metsyn 1 to. Metsyn 2

Fecal transplant met feces van mensen na bariatrische chirurgie met fors gewichtsverlies heeft geen effect op metabolisme van dikke mensen

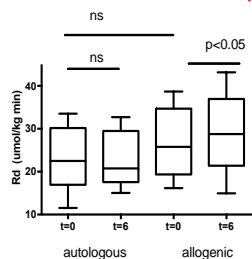


Dunne donor FMT heeft vergelijkbaar effect op insuline gevoeligheid als orale diabetes medicatie

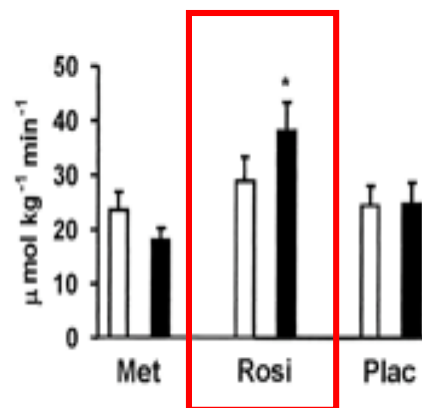
Lean donor FMT:
insuline gevoeligheid (Rd)
toename 23% (FATLOSE1)



Insuline gevoeligheid (Rd)
Toename 15% (FATLOSE2)

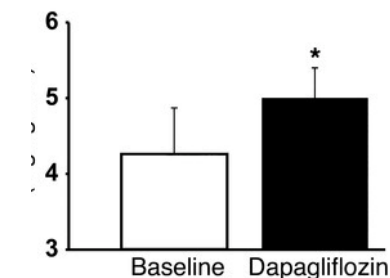


PPARgamma agonist:
insuline gevoeligheid (Rd)
Toename 18%



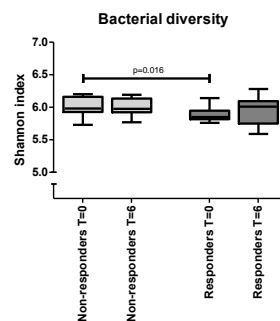
Karlsson, Diabetes. 2005;54(5):1459-67

SGLT2 inhibitors:
Insuline gevoeligheid (Rd)
Toename 22%



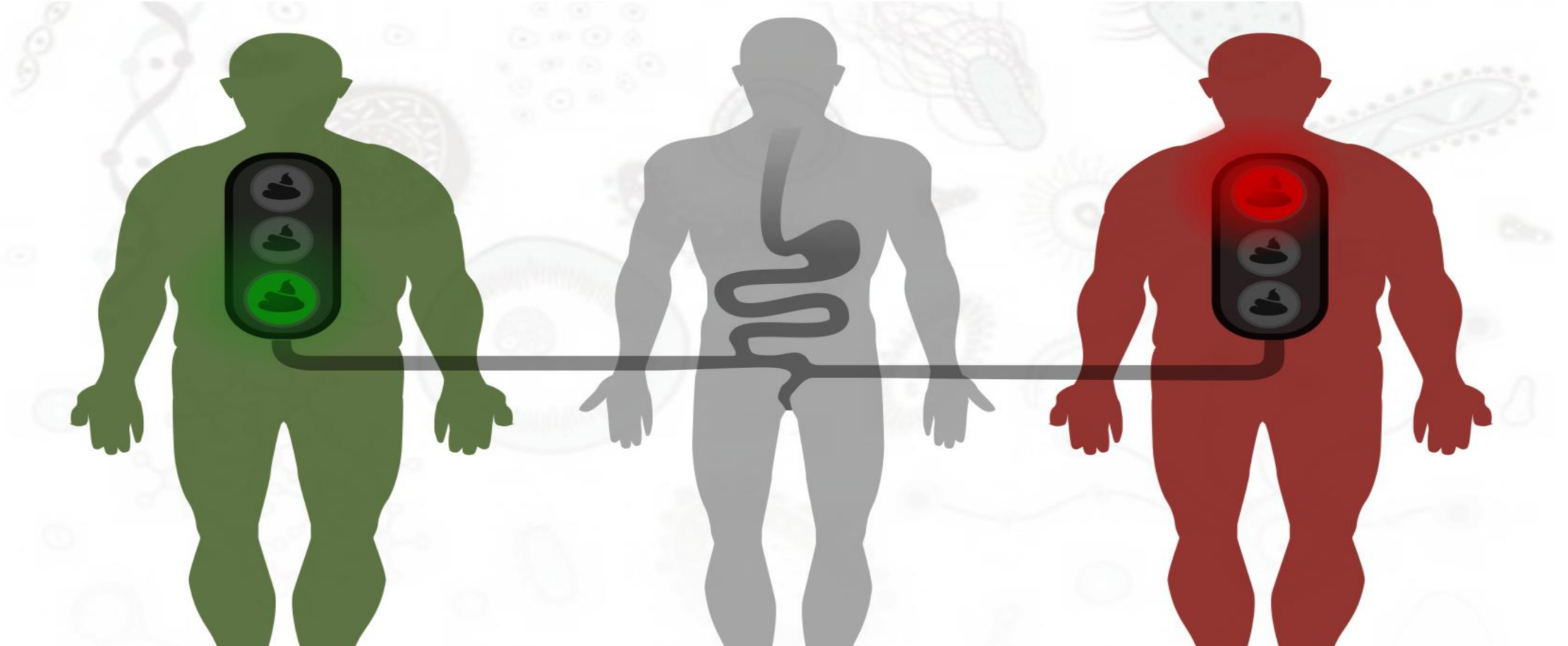
Merovci A, J Clin Invest. 2014;124(2):509-14

Grootste klinisch effect
Bij lage baseline
Microbiom diversiteit

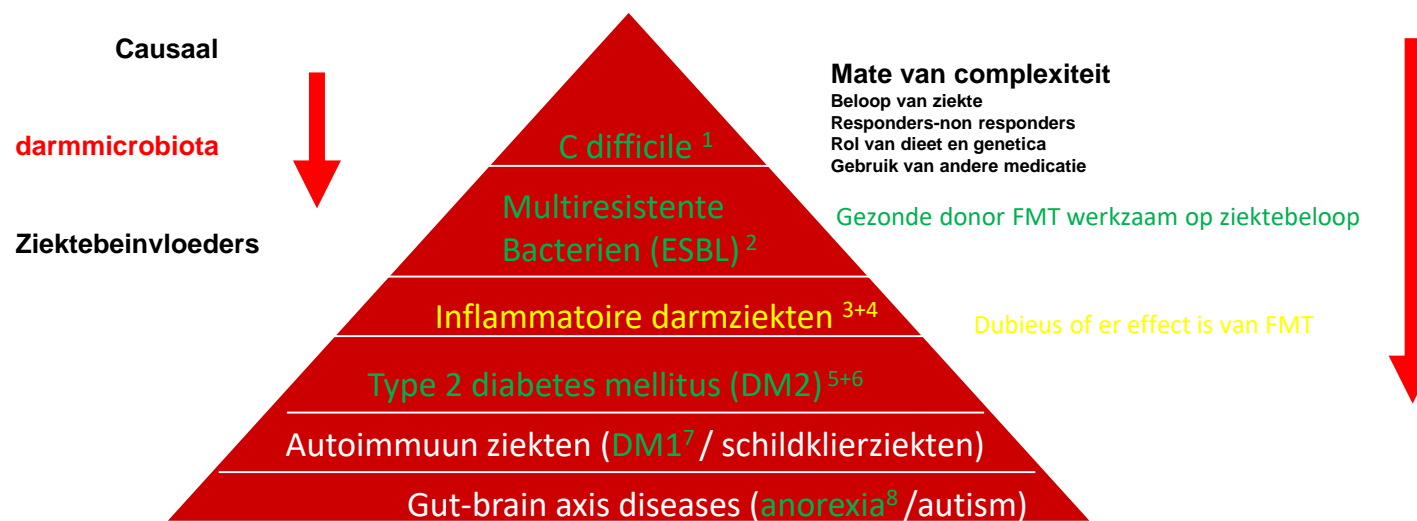


Vrieze, Gastroenterology 2012; Kootte, Cell Metabolism 2017

En er zijn responders en non responders



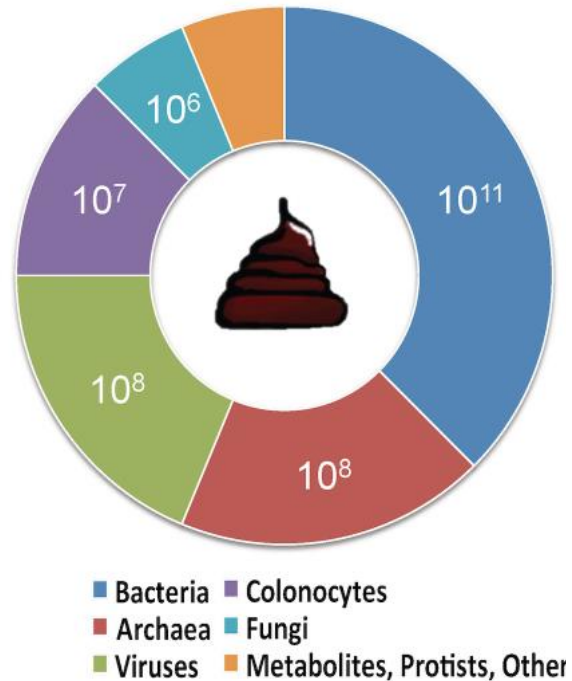
Darm microbiom samenstelling speelt niet in alle ziekten een even belangrijke rol, relatie tussen darmbacteriën en humane ziekten is en blijft complex



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 30-09-19 221

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

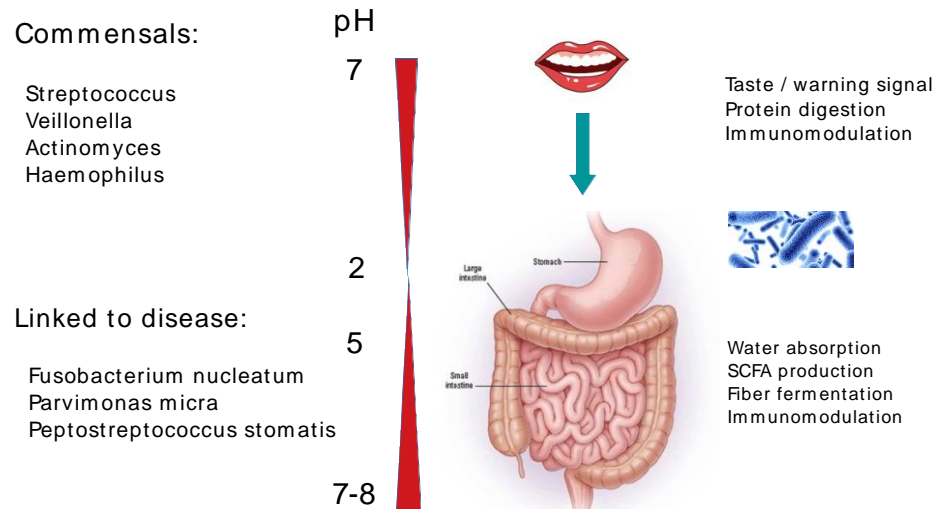
The Food and Drug Administration (FDA) is informing health care providers and patients of the potential risk of serious or life-threatening infections with the use of fecal microbiota for transplantation (FMT). The agency is now aware of bacterial infections caused by multi-drug resistant organisms (MDROs)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

Summary of the Issue

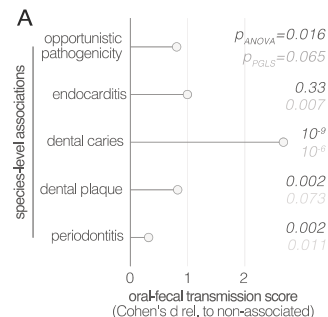
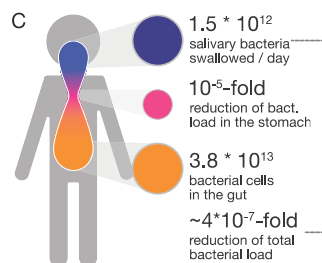
- Two immunocompromised adults who received investigational FMT developed invasive infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* (*E.coli*). One of the individuals died.
- FMT used in these two individuals were prepared from stool obtained from the same donor.
- 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.



Wat is het belang van fecal microbiom/ FMT voor dietisten en mondhygienisten (voor wie vnl oraal microbiom relevant is)?



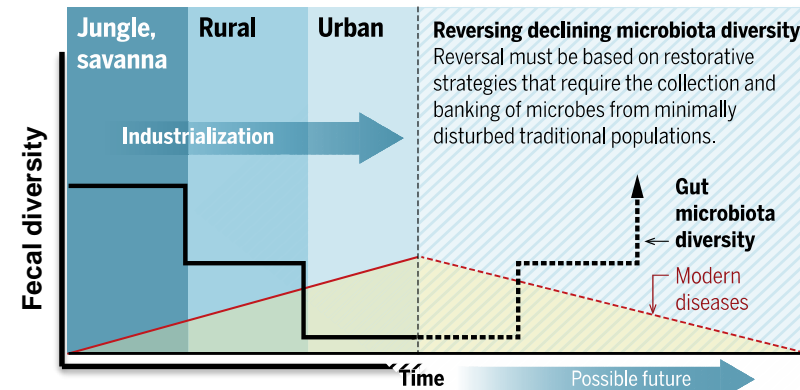
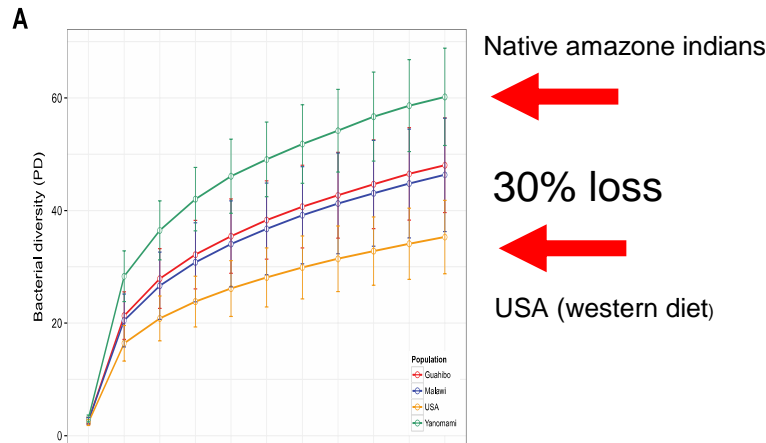
- Mond is een endogeen reservoir voor intestinale darmbacterien
- Orale-fecale transmissie (en vice versa!) belangrijk voor homeostase in gezondheid en ziekte



Bork, Elife 2019

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?)



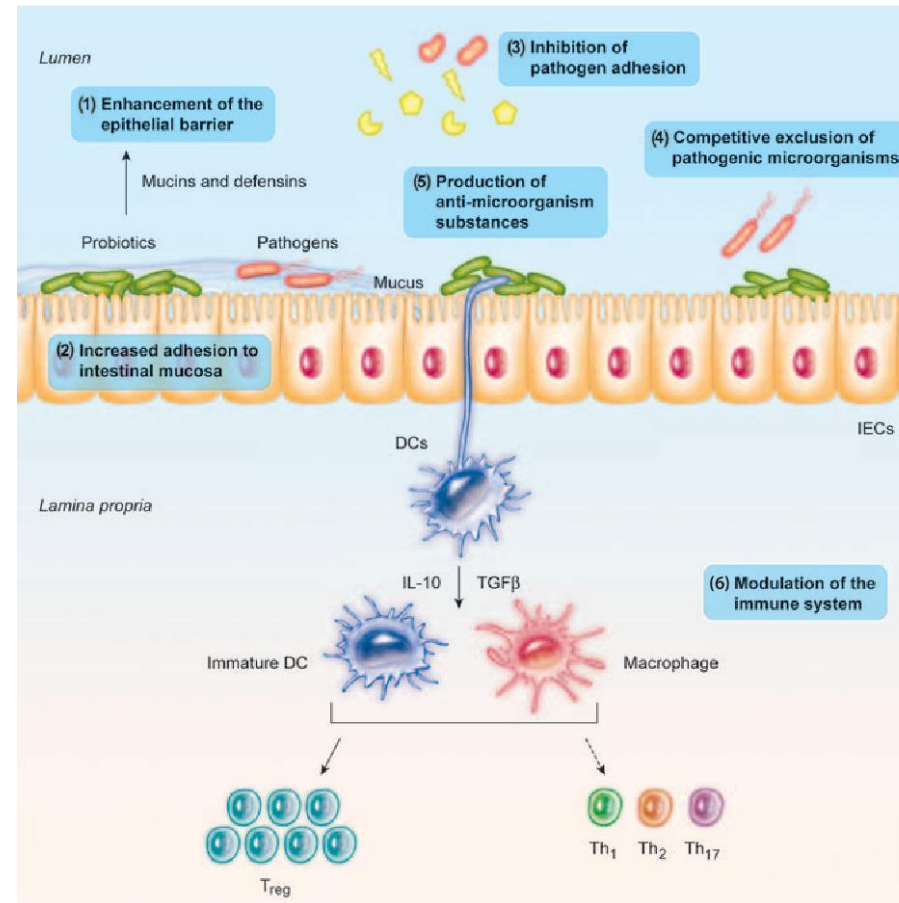
Opsporen: Microbioom diagnostiek in NL

- <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

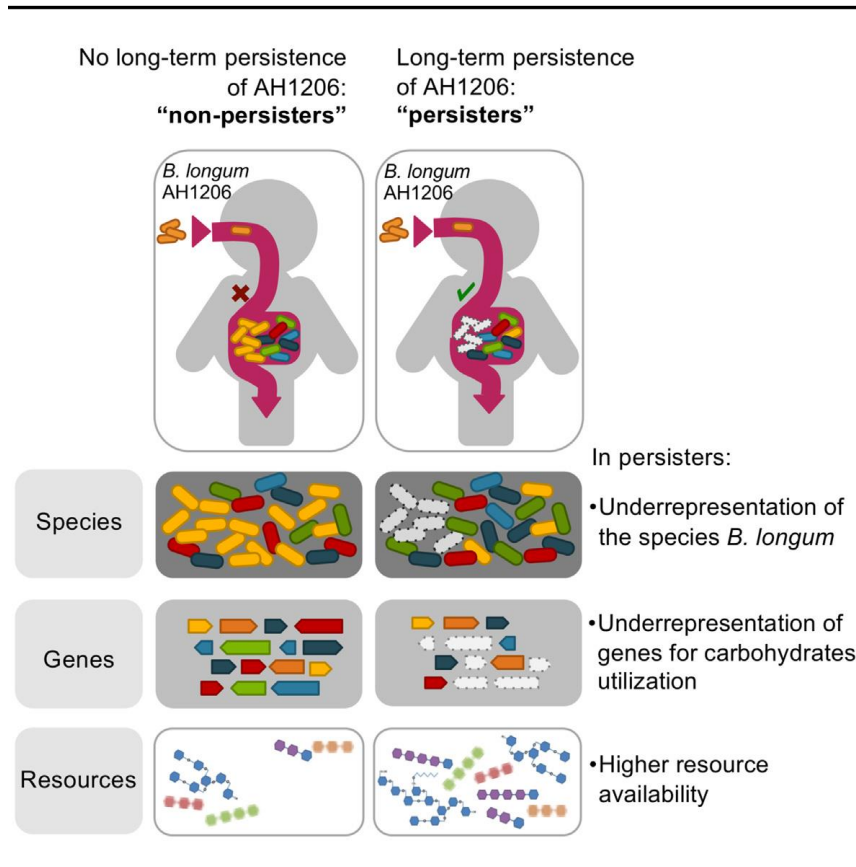
Publicatie Nationale Gids voor probiotica bij antibiotica een feit

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

Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide

Jason C. Sniffen, Lynne V. McFarland, Charlesnika T. Evans, Ellie J. C. Goldstein

Published: December 26, 2018 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209205>

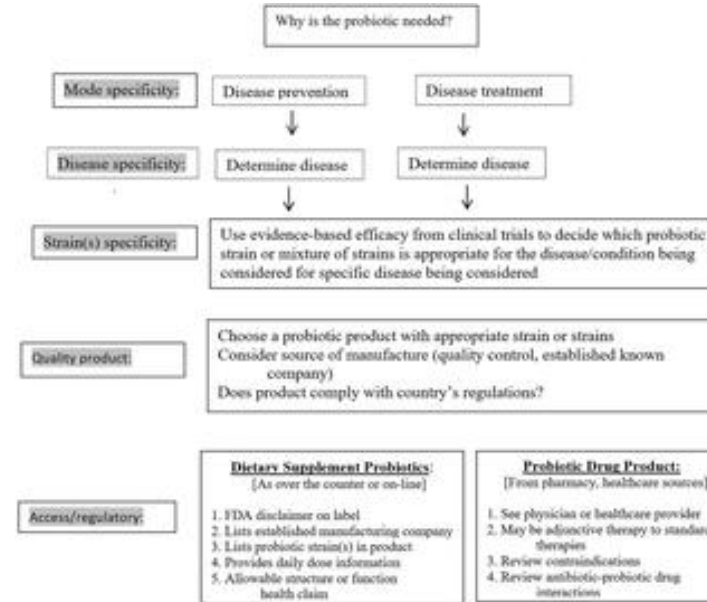
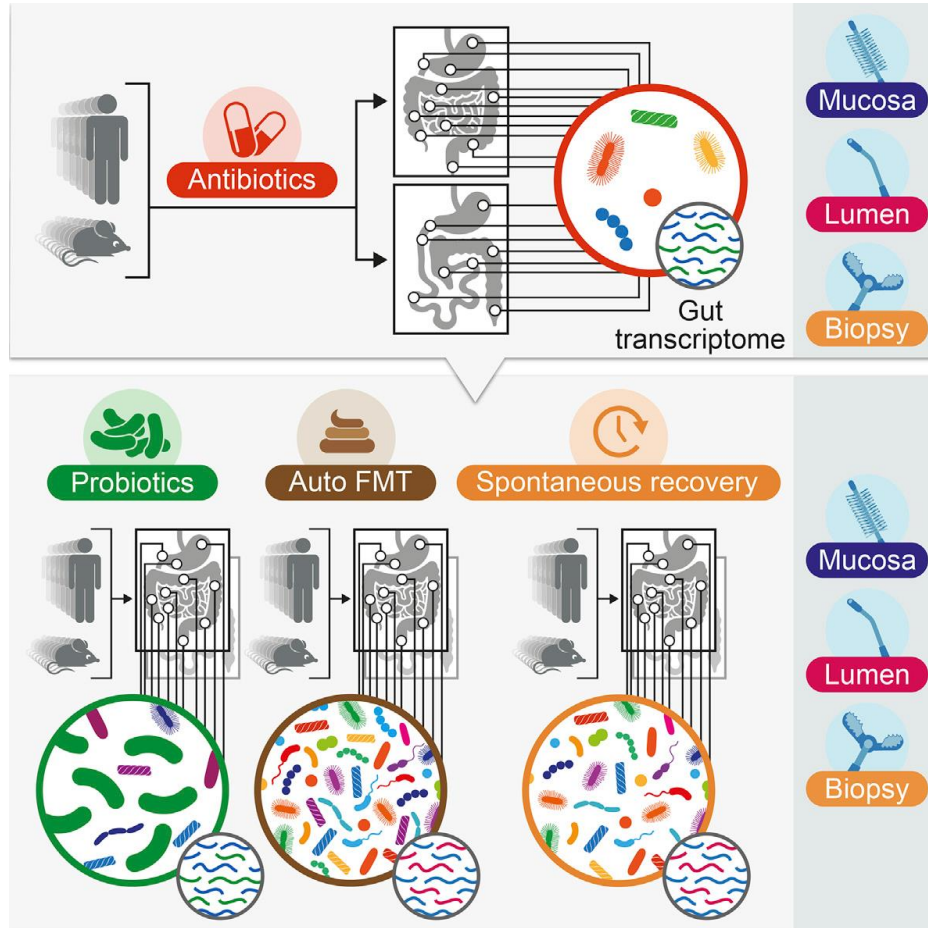
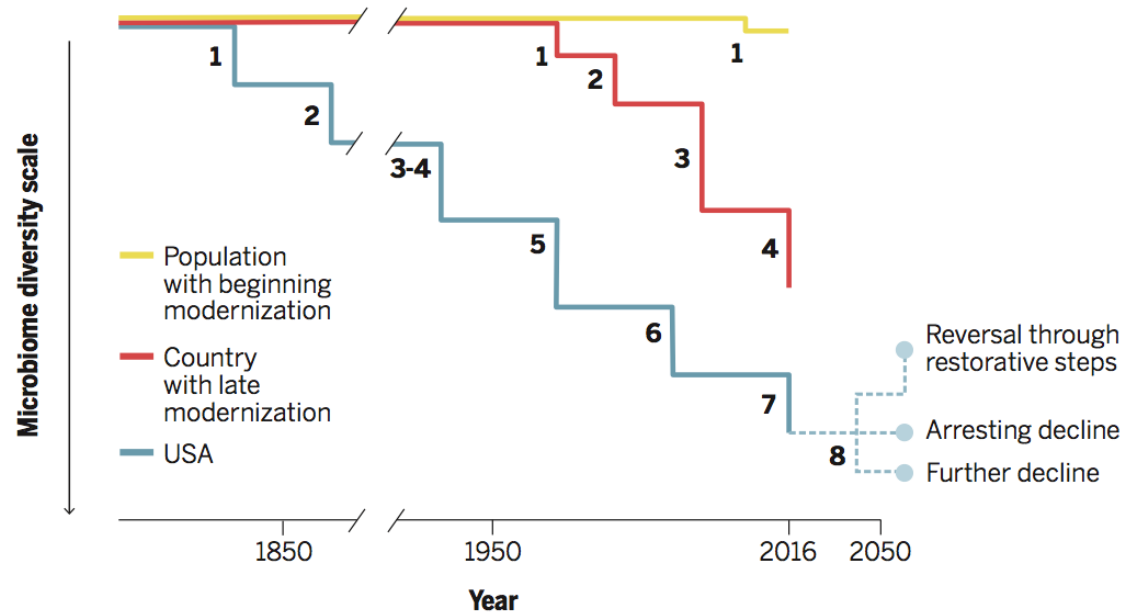


Fig 2. Clinical decision algorithm for choosing an appropriate probiotic product.

Probiotics might perturb rather than aid in microbiota recovery back to baseline after antibiotic treatment in sick humans

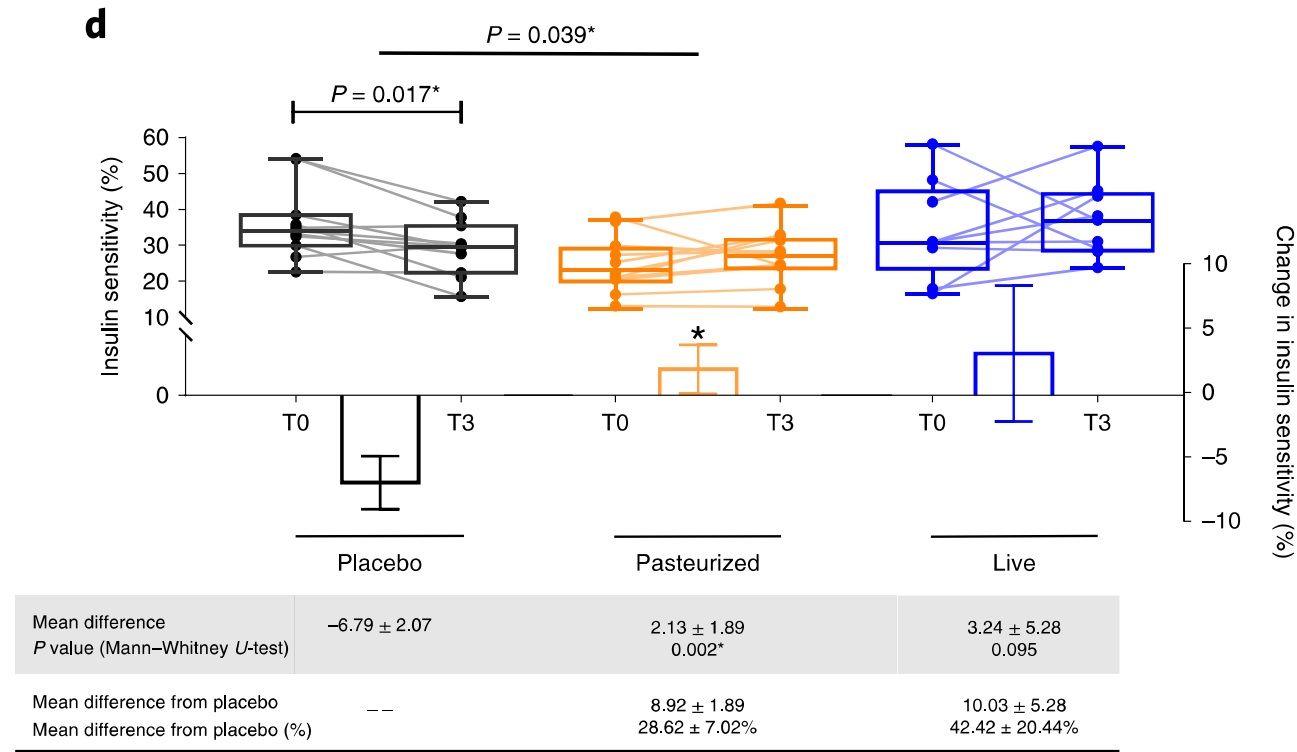
Replenish bacterial strains missing in the gut microbiota to cure human disease

Should further clinical experience substantiate the beneficial effect of fecal enemas in the treatment of pseudomembranous enterocolitis,⁵ 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.



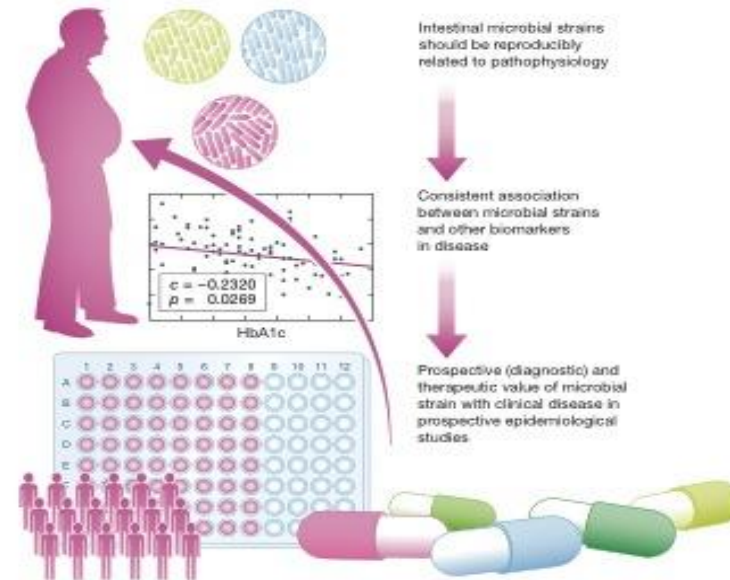
Eiseman (Surgery 1958)

Eerste RCT met nieuwe generatie probioticum Akkermansia mucinophilia liet zien dat het veilig is, maar geen klinisch effect heeft



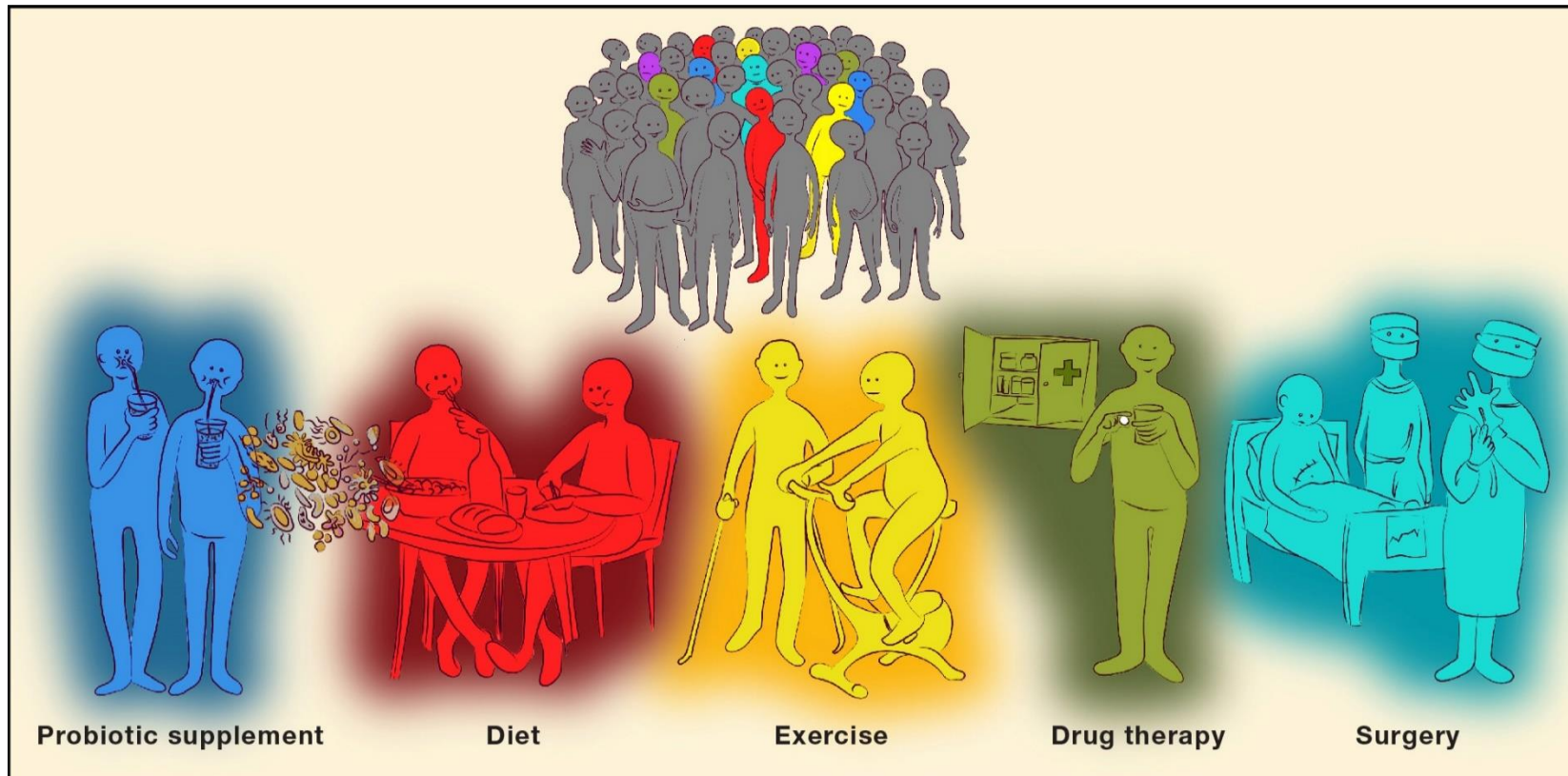
Maar hoe moeten we dan die gekweekte multiple bacteriele stammen goed verkrijgen?

- (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 opeenvolgend?)
- 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)



Einddoel

Vooraf aan bariatrische chirurgie operatie of dieet kunnen voorspellen wie baat heeft van de operatie en wie niet (of mogelijk kans van slagen vergroten door combinatie chirurgie met specifiek dieet)



Take home message

- Darmbacterie samenstelling veranderd na bariatrische chirurgie, **geassocieerd** met metabole veranderingen
- 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 (nieuwe probiotica) als behandeling voor humane ziekten is nog een lange weg te gaan.
- Orale-fecale transmissie (en vice versa!) belangrijk voor homeostase in gezondheid en ziekte
-

Vragen?

