



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

Tarmflora og tarmsykdom – en edruelig formaning

KRONIKK

FREDERIK EMIL JUUL

fejjuul.medisin@gmail.com

Frederik Emil Juul er lege i spesialisering ved Vestre Viken, Bærum sykehus, og forsker i forskningsgruppen Klinisk effektforskning ved Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han er med i styringsgruppene for kliniske studier på bruk av tarmflorabehandling, blant annet ved irritabel tarmsyndrom og primær *C. difficile*-infeksjon.

JOHANNES ESPOLIN ROKSUND HOV

Johannes Espolin Roksund Hov er overlege og professor ved Seksjon for fordøyelsessykdommer og Norsk senter for primær skleroserende cholangitt ved Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir at han leder en forskningsgruppe for genetikk og tarmflora ved betennelsessykdommer ved Institutt for indremedisinsk forskning, og at han har mottatt forelesningshonorar fra Amgen og Roche.

MARIUS TRØSEID

Marius Trøseid er spesialist i infeksjonssykdommer, overlege og professor ved Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonssykdommer og gruppeleder ved Institutt for indremedisinsk forskning, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PETER H. JOHNSEN

Peter H. Johnsen er ph.d. og lege i spesialisering ved Medisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge, Harstad.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir at han er med i styringsgruppene for kliniske studier på bruk av tarmflorabehandling, blant annet ved irritabel tarmsyndrom, ME/CFS, ankolyserende spondylitt og primær *C. difficile*-infeksjon.

JØRGEN VALEUR

Jørgen Valeur er ph.d., spesialist i indremedisin og fordøyelsessykdommer og overlege og leder av Unger-Vetlesens Institutt ved Lovisenberg Diakonale Sykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter

Det finnes mange spennende hypoteser om hvordan tarmen påvirker helsen vår, men pasientbehandling må være basert på solid faglig dokumentasjon.

Mage-tarm-kanalen og dens mikrobielle innbyggere – tarmfloraen – har økt i popularitet det siste tiåret. Bøker som *Sjarmen med tarmen* og medieomtale av oppsiktsvekkende forskningsresultater har gitt pasientgrupper, helsepersonell og alternativmedisinere stor tro på forstyrrelser i tarmen og tarmfloraen som årsak og behandlingsmål ved en rekke ulike tilstander (1-4).

Vi er fem leger som med stor interesse og stort engasjement forsker på tarmfloraens betydning for helse og sykdom, men som ønsker å mane til edruelighet i påstandene om hvor mye vi faktisk vet om tarmfloraen og dens påvirkning på organismen. Særlig er vi opptatt av de to begrepene *dysbiose* og *lekk tarm*, som man kan få diagnostisert og behandlet med kommersielt tilgjengelige verktøy. Disse begrepene og verktøyene mangler tilstrekkelig faglig dekning til å kunne fastslå at det er snakk om definerte sykdomstilstander, at testene evner å påvise disse, og at behandlingstiltak virker.

Hva er dysbiose i tarmen?

Begrepet dysbiose beskriver en mikrobiell ubalanse, som i tarmen kan være utgangspunkt for sykdom. For eksempel er det godt etablert at akutt dysbiose i tarmen etter antibiotikabehandling gjør det mulig for bakterien *Clostridioides difficile* å etablere seg og utløse kolitt.

Flere studier har funnet endret bakteriesammensetning i tarmfloraen hos individer med andre sykdommer, blant annet inflammatorisk tarmsykdom, irritabel tarm-syndrom og overvekt (5-7). Imidlertid varierer resultatene fra studie til studie med hensyn til *hvordan* bakteriesammensetningene er endret. I tillegg er de fleste studiene av sammenhengen mellom tarmflora og sykdom observasjonelle tverrsnittsstudier (5,7). Det betyr at vi ikke kan si noe sikkert om årsakssammenhenger: Vi vet ikke hvilke identifiserte mikroorganismer som er «forstyrrelser» i tarmfloraen og fører til sykdommen hos pasienten, eller om sykdommen i det hele tatt er utløst av endringen i tarmfloraen.

Til tross for den store usikkerheten om hvordan dysbiose skal defineres, eller dens rolle i sykdom, selger flere aktører tester som skal si noe om pasientens grad av dysbiose, som oftest ved å måle bakteriemengde eller bakteriediversitet (7). Ettersom vi ikke vet betydningen av mikrobene som identifiseres, og fordi det ikke finnes noen målrettet behandling mot eventuelle avvik i tarmfloraen sammenliknet med friske individer, mener vi den kliniske nytten av slike tester er tvilsom.

Hva er tarmflorabehandling?

Det er få behandlingsformer rettet mot tarmfloraen, for eksempel probiotika og tarmflorabehandling (eng. *fecal microbiota transplantation*), som er vist å ha effekt (8,9). Det er fortsatt slik at tilbakevendende *Clostridioides difficile*-kolitt er den eneste tilstanden hvor tarmflorabehandling er vist å gi et konsistent, positivt behandlingsresultat (10). Men det finnes lovende enkeltstudier som har vist effekt på andre tarmsykdommer, slik som ulcerøs kolitt og irritabel tarm-syndrom (11,12). Konseptuelt er det også interessant at man kan påvirke blodsukkerreguleringen ved å gi tarmflorabehandling med tarmflora fra slanke individer til overvektige individer (13).

«Pasienter tilbys en høyst upålitelig test for et molekyl med uviss betydning for sykdom som det per i dag ikke finnes noen behandling for»

Vi mener samtidig at tarmflorabehandling som terapiform må testes i randomiserte kliniske studier med klart definerte kliniske endepunkter og systematisk registrering av bivirkninger, før tarmflorabehandling kan gis som standardbehandling ved andre indikasjoner enn tilbakevendende *Clostridioides difficile*-kolitt (14).

Lekk tarm eller økt tarmpermeabilitet?

En annen tilstand som blir brukt i omtaler av tarmens betydning for helse og sykdom er såkalt *lekk tarm* eller *økt tarmpermeabilitet*, på engelsk gjerne omtalt som *intestinal barrier health*. Lekk tarm er brukt som forklaringsmodell for flere sykdommer både i og utenfor mage-tarm-kanalen, blant annet inflammatorisk tarmsykdom, irritabel tarm-syndrom, depresjon og fibromyalgi (15). Årsaksforklaringene spriker, men flere hevder at økt tarmpermeabilitet gjør det mulig for uønskede stoffer å forflytte seg ut av tarmlumen, og at det dermed fører til inflammasjon, både lokalt og systemisk. Økt tarmpermeabilitet kan for eksempel være forårsaket av en forstyrrelse i tarmfloraen. Videre har det blitt hevdet – også her i Tidsskriftet – at inflammasjonen, og dermed sykdomstilstandene, kan stoppes ved å gjenopprette tarmbarrieren (15,16).

Vi mener begreper som lekk tarm og økt tarmpermeabilitet ikke bør brukes som beskrivelser av en sykdomstilstand. For det første er begrepene svært upresise, og de blir sjelden nærmere definert. Der de blir definert, kan de blant annet omtale økt lekkasje mellom epitelcellene i tarmslimhinnen (f.eks. grunnet dysfunksjonelle tette celleforbindelser), tap av epitelceller eller slimlaget over epitelcellene, eller uspesifisert tap av tarmens barrierefunksjon mot tarmfloraen. Tarmslimhinnens barriere har egenskaper som tillater både aktiv og passiv transport – det er *ønskelig* at væske og næringsstoffer «lekker» ut av tarmlumen. Da er det uhensiktsmessig å innføre et begrep overfor pasienten som impliserer at (økt) lekkasje alltid er uønsket.

Det finnes seriøs og interessant forskning på hvordan stoffer inntatt med maten eller produsert av mikroben i tarmen kan passere tarmepitelet og bidra til sykdom (17,18), og hvordan grad av tarmpermeabilitet kan variere. Imidlertid er det høyst usikkert om tarmpermeabilitet alene kan utløse sykdom eller bidra til sykdommer utløst av andre mekanismer, som for eksempel inflammatorisk tarmsykdom. I tillegg er det, som ved dysbiose, stor usikkerhet knyttet til om eller hvordan tarmpermeabiliteten lar seg påvirke av kosthold eller annen form for intervensjon (17).

Tilsvarende som for dysbiose er det flere kommersielle tilbydere av tester for vurdering av tarmpermeabilitet, mange av dem basert på måling av serumkonsentrasjonen av biomarkøren zonulin. Testen tilbys også i Norge (19). Zonulin er et annet navn for proteinet pre-haptoglobin-2, en forløper til haptoglobin-2-molekylet (20). Molekylet er funnet å påvirke de tette bindingene mellom epitelcellene i tarmen. Observasjonsstudier har vist høye serumkonsentrasjoner av dette molekylet hos pasienter med tarmsykdom sammenliknet med friske individer (21,22).

Imidlertid er kunnskapsgrunnlaget om zonulin og dets virkningsmekanismer svakt, og nevnte observasjonsstudier kan ikke si noe om kausalitet. Videre er det vist at kommersielle tester for zonulin slår ut på mange andre proteiner (i tillegg til zonulin). Det er heller ikke samsvar mellom hvilke molekyler testene feilidentifiserer som zonulin (23, 24). Med andre ord tilbys pasienter en høyst upålitelig test for et molekyl med uviss betydning for sykdom som det per i dag ikke finnes noen behandling for.

Forskning før behandling

Det forskes intenst på tarmfloraens betydning. Man vet langt mer om direkte sammenhenger mellom tarmfloraen og sykdom nå enn bare for et tiår siden. Imidlertid er kunnskapens påvirkning på klinisk praksis foreløpig beskjeden. Som forskere innen feltet har vi et sterkt ønske om mer forskning og kunnskap om tarmen og tarmfloraens innvirkning på vår helse, og også en tro på at vi skritt for skritt vil kunne innføre «tarmfloramedisin» ved enkelte sykdomstilstander. Samtidig opplever vi at begrensningene i kunnskapsgrunnlaget ofte underkommuniseres, ikke minst gjennom påstander om hva man vet, og hva man kan teste for og behandle av tarmflorarelaterte tilstander i dag. Særlig er vi bekymret for testing eller behandling av dårlig definerte tarmfloraforstyrrelser eller sviktende barrierefunksjoner som sykdommer i seg selv. Det er viktig med hypoteser og å teste disse ut i eksperimentelle studier, men medisinsk behandling av syke mennesker må være basert på solid faglig dokumentasjon. Dokumentasjonen bør foreligge før behandlingsregimer tas i bruk, ikke omvendt.

REFERENCES

1. Askim M. Samspillet mellom tarm og hjerne må inn i psykisk helsevern. Dagens medisin 8.5.2021. <https://www.dagensmedisin.no/debatt-og-kronikk/samspillet-mellom-tarm-og-hjerne-ma-inn-i-psykisk-helsevern/467675> Lest 29.3.2023.
2. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407–15. [PubMed][CrossRef]
3. Rashid L. Norsk professor: Kan ha funnet behandling mot irriterbar tarm. VG 17.12.2021. <https://www.vg.no/forbruker/helse/i/7dyRB8/norsk-professor-kan-ha-funnet-behandling-mot-irriterbar-tarm> Lest 29.3.2023.
4. Fjeldstad E. Mikrobiomet del 4: Hva er "lekk tarm" og hva kan det komme av? <https://takkformaten.biz/2023/01/19/mikrobiomet-del-4-hva-er-lekk-tarm-og-hva-kan-det-komme-av/> Lest 29.3.2023.
5. Caruso R, Lo BC, Núñez G. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 411–26. [PubMed][CrossRef]
6. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022–3. [PubMed][CrossRef]
7. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y et al. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97–108. [PubMed][CrossRef]
8. Khanna S. Microbiota Replacement Therapies: Innovation in Gastrointestinal Care. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103: 102–11. [PubMed][CrossRef]
9. Gupta A, Saha S, Khanna S. Therapies to modulate gut microbiota: Past, present and future. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 777–88. [PubMed][CrossRef]
10. Lai CY, Sung J, Cheng F et al. Systematic review with meta-analysis: review of donor features, procedures and outcomes in 168 clinical studies of faecal microbiota transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 354–63. [PubMed][CrossRef]
11. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT et al. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohn's Colitis* 2017; 11: 1180–99. [PubMed][CrossRef]
12. Xu D, Chen VL, Steiner CA et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1043–50. [PubMed][CrossRef]
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. [PubMed][CrossRef]
14. Green JE, Davis JA, Berk M et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for the treatment of diseases other than *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes* 2020; 12: 1–25. [PubMed][CrossRef]
15. Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1075–83. [PubMed][CrossRef]
16. Zinöcker MK, Lindseth IA. Tilsetningsstoffer – er vi føre var? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0474. [PubMed][CrossRef]

17. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* 2019; 68: 1516–26. [PubMed][CrossRef]
 18. Valdes AM, Walter J, Segal E et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* 2018; 361: k2179. [PubMed][CrossRef]
 19. Lab1 - Medisinsk laboratorium. Våre analyser. <https://www.lab1.no/rekvisisjonsskjema> Lest 29.3.2023.
 20. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 16799–804. [PubMed][CrossRef]
 21. Fasano A, Not T, Wang W et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000; 355: 1518–9. [PubMed][CrossRef]
 22. Barbaro MR, Cremon C, Morselli-Labate AM et al. Serum zonulin and its diagnostic performance in non-coeliac gluten sensitivity. *Gut* 2020; 69: 1966–74. [PubMed][CrossRef]
 23. Sollid LM, Koning F. Lack of relationship of AT1001 to zonulin and prehaptoglobin-2: clinical implications. *Gut* 2021; 70: 2211–2. [PubMed][CrossRef]
 24. Scheffler L, Crane A, Heyne H et al. Widely Used Commercial ELISA Does Not Detect Precursor of Haptoglobin2, but Recognizes Properdin as a Potential Second Member of the Zonulin Family. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 22. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 26. juni 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0121

Mottatt 15.2.2023, godkjent 29.3.2023.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 5. desember 2023.