

Tarmfloraen synes å spille en rolle ved en rekke sykdomstilstander. Kanskje kan «tarmprofil» og «tarmcocktail» bli standard undersøkelse og behandling i den kliniske hverdagen

Persontilpasset tarmfloramedisin?

I den nye nasjonale rapporten om persontilpasset medisin (1) er mikrobiomikk, altså studier av normalfloraen og dens gener, viet beskjeden plass på grunn av lite kunnskapsgrunnlag. Det antydes imidlertid at feltet vil få klinisk betydning. Hvilken form kan dette få?

Tarmfloraen varierer i stor grad og har en betydelig metabolsk aktivitet. Bakteriene utgjør et manipulerbart organ og er derfor et mulig mål for behandling. Etter hvert som flere sykdomstilstander knyttes til tarmfloraforstyrrelser, kommer mange av oss til å bli stilt overfor spørsmål om tarmflorarettet diagnostikk eller terapi.

I tverrsnittstudier har man funnet forskjeller mellom syke og friske når det gjelder tarmfloraens sammensetning, for eksempel ved type 2-diabetes (2). Hvorvidt det er enkeltbakterier eller hele tarmmiljøet som spiller inn eller om vi kun ser endringer sekundært til sykdom, er uklart. Studiene viser imidlertid at tarmfloraprofilen i seg selv har potensial som diagnostisk prøve og kan bli klinisk relevant.

Ved bedret forståelse av sammenhengen mellom tarmfloraen og sykdom kan individuelt tilpasset terapi gis. Ved aterosklerose er trimetylamin-N-oksider (TMAO), et produkt av bakteriell metabolisme av kolin og karmin (i egg og kjøtt), direkte engasjert i prosessen og dessuten en markør for kardiovaskulære hendelser (3). Vi har nylig vist at plasmanivået av dette oksidet også er relatert til overlevelse ved hjertesvikt (4). Funn av slike spesifikke miljø-tarmflora-interaksjoner kan lede til nye terapianbefalinger og livsstilsråd, enten basert på tarmfloraprofil eller på bakterierelaterte metabolitter.

Effekt og toksisitet av medikamenter påvirkes av tarmfloraen. Eksempelvis inaktiveres digoksin hos 10 % av oss av bakterien *Eggerthella lenta*, mens bivirkninger av cytostatika kan reduseres av bakterielle enzymer (5). Farmakomikrobiomikk kan derfor bli en del av persontilpasset medisin.

Den tilstanden hvor man er kommet lengst, er *Clostridium difficile*-kolitt. Her kan fecestransplantasjon ved residiverende sykdom betraktes som etablert (6). Nylig viste en nederlandsk gruppe at fecestransplantasjon bedret insulinsensitiviteten ved metabolsk syndrom (7). Slike data gir håp om at målrettet behandling av tarmfloraen kan gi en helsegevinst også ved tilstander utenfor tarmen.

Det har i norske miljøer over tid vært arbeidet med tarmbakterier og helse (8). Tarmfloraer er blitt et stort forskningsfelt internasjonalt, drevet frem av nye genetiske metoder som tillater dyrkningsuavhengige analyser av tarmfloraen, og av offentlig finansierte prosjekter i Europa (MetaHIT) og i USA (the Human Microbiome project). I tillegg har banebrytende arbeider i bakteriefrie mus koblet tarmfloraens sammensetning direkte til blant annet overvekt og atferd (9, 10).

Det er mange utfordringer før begreper som «tarmfloramedisin» eller «tarmflorasykdom» kan bli integrert i klinisk praksis. Tarmfloraen påvirkes av mange kjente og ukjente konfunderende faktorer, inkludert kosthold og alder. Metodestandardisering er viktig, da tekniske forhold har stor betydning. Undersøkellesmetodene er i begrenset grad etablert her i landet. En utfordring er at fasiliteter for forskning på bakteriefrie dyremodeller mangler.

Hvem skal eie det nye organet? Gastroenterologene vil ha en unik posisjon, med endoskopisk tilgang til diagnostikk og behandling, men

det er vanskelig å se for seg utvikling av en moderne tarmfloramedisin uten mikrobiologer og infeksjonsmedisinere. For å gjøre gode studier på tilstander som fedme, diabetes og revmatiske sykdommer, for å nevne noen, er tverrfaglig samarbeid en forutsetning. Skritt i den retningen var den første nasjonale mikrobiotakonferansen, som ble avholdt i 2014, og stiftelsen av en norsk mikrobiotaforening.

Litt nøkternhet er på sin plass. Vi trenger god kunnskap om tarmfloraen ved forskjellige sykdommer, og kliniske studier må til før implementering i praksis. Risikoen for overføring av smittsomme sykdommer og en mer teoretisk risiko for overføring av en uheldig flora må monitoreres og veies opp mot antatt helsegevinst. Vi vet lite om for eksempel probiotika har positive effekter på lang sikt, slik at man med fordel kan avstå fra slik behandling der den ikke er dokumentert. Alt i alt er det likevel berettiget grunn til optimisme. Med god vitenskap kan vi ved å undersøke tarmfloraen oppnå bedre sykdomsforståelse, diagnostikk og behandling på en persontilpasset måte.

Johannes Espolin Roksund Hov

j.e.r.hov@medisin.uio.no

Marius Trøseid

Johannes Espolin Roksund Hov (f. 1977), ph.d., er lege i spesialisering ved Seksjon for fordøyelsessykdommer og postdoktor ved Norsk senter for primær skleroserende cholangitt ved Oslo universitetssykehus og Universitet i Oslo. Han leder en forskningsgruppe for genetik og tarmflora ved betennelsessykdommer ved Institutt for indremedisinsk forskning. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Marius Trøseid (f. 1972), ph.d., er spesialist i infeksjonssykdommer og overlege ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Hans forskningsfokus er betydningen av inflammasjon og tarmflora ved hivinfeksjon og kardiovaskulær sykdom. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Persontilpasset medisin i helsetjenesten. Rapport fra nasjonal utredning 2013/2014. Hamar: Helse Sør-Øst, 2014. www.helse-sorost.no/fagfolk/forskning/persontilpasset-medisin/Documents/rapport_persontilpasset%20medisin.pdf [13.2.2015].
2. Qin J, Li Y, Cai Z et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55–60.
3. Tang WH, Wang Z, Levison BS et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575–84.
4. Trøseid M, Ueland T, Hov JR et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med* 2014. E-publisert 8.11.
5. Haider HJ, Seim KL, Balskus EP et al. Mechanistic insight into digoxin inactivation by *Eggerthella lenta* augments our understanding of its pharmacokinetics. *Gut Microbes* 2014; 5: 233–8.
6. 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.
7. 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.
8. Vateur J, Berstad A, Midtvedt T. Intestinal autointoksikasjon – fortsatt aktuell sykdomsmekanisme? *Tidsskr Nor Legeforen* 2011; 131: 1875–6.
9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–31.
10. Bercik P, Denou E, Collins J et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 599–609. e1–3.



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no