

Het microbiom als medicijn

James Kinross



UITGEVERIJ NIEUWEZIJD

Oorspronkelijke titel: *Dark matter. The New Science of the Microbiome*. London, Penguin Life, een imprint van Penguin General, 2023. Penguin General is onderdeel van de Penguin Random House groep.

Uitgegeven door: Uitgeverij Nieuwezijds, Amsterdam

Vertaling: Ellen Hosmar, Groningen

Zetwerk: Holland Graphics, Amsterdam

Omslag: Buro Blikgoed, Haarlem

© Dr James Kinross, 2023

© Nederlandse vertaling, Uitgeverij Nieuwezijds, 2023

ISBN 978 90 5712 577 5

NUR 860



Bij de productie van dit boek is gebruikgemaakt van papier dat het keurmerk van de Forest Stewardship Council (fsc) mag dragen. Bij dit papier is het zeker dat de productie niet tot bosvernietiging heeft geleid.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm, geluidsband, elektronisch of op welke andere wijze ook en evenmin in een retrieval system worden opgeslagen zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Hoewel dit boek met veel zorg is samengesteld, aanvaarden schrijver(s) noch uitgever enige aansprakelijkheid voor schade ontstaan door eventuele fouten en/of onvolkomenheden in dit boek.

INHOUD

Proloog: Handen wassen	9
Inleiding: Goede sh*t	15
DEEL EEN: Het microbioom	25
1 Een bibliotheek van het microbiële universum	27
2 Midlifecrisis	43
3 Hoe microben ons vermoorden	63
4 Ontsteking	79
5 Seks, microben en hormonen	97
6 De oerknal	117
7 Symbiotisch bewustzijn	133
8 Zo word je honderd	149
DEEL TWEE: Het exposoom	169
9 Het wereldmicrobiom	171
10 De 'war on bugs'	185
11 Een biotisch leven	201
12 'The drugs don't work'	219
13 Het microbiomrestaurant	235
DEEL DRIE: De metamens	263
14 Extreme fenotypes	265
15 De symbiont hacken	285
16 Het biljoenenproduct	299
Epiloog: Hoe kunnen we het microbiom redden	305
Noten	309
Woordenlijst	337
Dankwoord	341
Index	343

PROLOOG

Handen wassen

11 september 2001, 12.46 uur: ik had zojuist mijn eerste blindedarmoperatie uitgevoerd, in operatiekamer drie van het St Mary's Hospital in Londen, en ik was dolgelukkig. Na zes lange jaren geneeskunde te hebben gestudeerd deed ik eindelijk iets nuttigs. Ik had nog geen idee dat ik de komende twintig jaar avondenlang zou rondwroeten in de donkere krochten van de onderbuik van ontelbare mensen, op zoek naar de mysterieuze oorzaak van hun pijn. Nog geen idee dat ik geobsedeerd zou raken door de bacteriën in de darmen, die van cruciaal belang zijn voor de werking van ons kwetsbare lichaam. En nog geen idee dat er in de carrière van iedere chirurg een moment komt waarop hij zich realiseert dat het voor iedereen beter zou zijn als er helemaal geen operatie nodig was.

Misschien is jouw appendix ook verwijderd door een chirurg als ik, en misschien heb je toen te horen gekregen dat het een orgaan zonder functie is – niet meer dan een voetnoot in de evolutie. Het klopt dat je prima zonder appendix kunt leven, maar hij is zeker niet nutteloos. Al onze organen, hoe raar ze er ook uitzien of klinken of voelen, zijn met een goede reden geëvolueerd en bij ons gebleven. Het is niet louter toeval of pech dat mensen bij wie als kind de appendix is verwijderd een grotere kans hebben op inflammatoire darmziekten, *Clostridium difficile*-infecties, darmkanker en zelfs prikkelbaredarmsyndroom (PDS).¹ Omdat we nog niet hebben kunnen achterhalen wat zijn functie is, nemen we domweg aan dat hij die niet heeft. Maar in die nietige appendix leeft een groot aantal microscopische organismen die we tot voor kort helemaal niet kenden. Dat ze zijn ontdekt, betekent dat dit grote mysterie in de moderne wetenschap nu misschien eindelijk opgehelderd zal worden.

Op die dinsdag in 2001 liep ik de operatiekamer uit en ging naar de koffieruimte op de vierde verdieping van het ziekenhuis. Daar stapte ik

om 13.03 uur binnen, precies op het moment dat het tweede vliegtuig zich in de South Tower van het World Trade Center in New York boorde. De wereld stond stil en we keken zwijgend toe hoe 2996 mensen werden vermoord. Het ziekenhuis ligt op de vliegroute naar Heathrow Airport. Die avond stond ik op de afdeling uit het raam te staren. Ik verwonderde me over de lege lucht en voelde de angst die als een deken over de stad lag. Niemand had kunnen bedenken hoe bloedig de wraak voor deze gruweldaad zou zijn. De *war on terror* kostte 900.000 mensenlevens en 8 biljoen dollar; 38 miljoen mensen en hun microben werden op de vlucht gejaagd.² De supersized, kant-en-klare, direct bezorgde, digitale, twee-voor-de-prijs-van-één-cultuur die in het kielzog van het wereldwijde militaire offensief de wereld overspoelde, homogeniseerde het voedingspatroon en leven van mensen die daar niet om hadden gevraagd. Het was een destructieve versnelde verspreiding van een geglobaliseerde levensstijl die in de Tweede Wereldoorlog was begonnen en een microbiologische chaos creëerde.

Een chirurg uit de negentiende eeuw die in mijn operatiekamer een blindedarmoperatie zou moeten uitvoeren, zou versteld staan van de veranderde cultuur en technologie – en de verbeterde overlevingskansen van de patiënten. Maar de operatie op zich zou hij wel herkennen, want onze eenentwintigste-eeuwse werkwijze is grotendeels gebaseerd op negentiende-eeuwse wetenschappelijke principes. Duizenden jaren lang waren infecties de voornaamste oorzaak van operatieve sterfte, en dat is nog steeds zo. Maar dankzij grote doorbraken en innovaties op het gebied van antisepsis en antibiotica in de negentiende en twintigste eeuw zijn de uitkomsten van chirurgische ingrepen drastisch veranderd. In mijn beroep is het ontsmetten van de handen nog steeds een overgangsrite en performancekunst. Het geeft je de tijd om na te denken, je mentaal voor te bereiden en, soms, in paniek te raken. Het is een van de belangrijkste handelingen van een chirurg: bacteriën zijn de vijand en met deze choreografische dans verwijder ik ze van mijn handen. Ik heb het grootste deel van mijn carrière strijd gevoerd tegen micro-organismen, en de medische wereld heeft zo veel en zo roekeloos antibiotica voorgeschreven dat bacteriën nu resistent zijn tegen deze belangrijke medicijnen. Het griezelige is dat we geen nieuwe medicijnen hebben om ze te vervangen.

De mensheid heeft in onze tijd bijzonder veel vooruitgang geboekt in alle sectoren van de gezondheidszorg; zo is de kans dat je kanker overleeft

in slechts vijftig jaar tijd toegenomen met 50 procent. Maar we hebben nog niet alle problemen opgelost en worstelen momenteel met een schrikbarende toename van welvaartsziekten en -aandoeningen, die vaak met de letter a beginnen, zoals astma,³ allergieën,⁴ auto-immuunziekten⁵ en zelfs autisme.⁶ Hoe de toename van deze aandoeningen in verschillende bevolkingsgroepen verloopt, hangt af van factoren als postcode, gezondheid en beschikbaarheid van steeds betere opsporingsmogelijkheden. De gestage en onmiskenbare wereldwijde toename van deze aandoeningen zijn echter niet te verklaren door genetische verschillen of een veranderde diagnostiek. Een groot deel treft onevenredig veel jonge en hoogbejaarde mensen: in 2019 hadden naar schatting 38,2 miljoen kinderen onder de vijf jaar overgewicht of obesitas en dit aantal neemt gestaag toe, wat betekent dat ze als volwassenen onevenredig vaak lijden aan diabetes en hart- en vaatziekten, wereldwijd doodsoorzaak nummer een.⁷ Generatie z heeft ook een vier keer zo groot risico op darmkanker dan iemand die in de jaren zestig is geboren.⁸ De prevalentie van alzheimer en dementie stijgt zo hard in onze snel vergrijzende bevolking dat rond 2050 wereldwijd 151 miljoen mensen hun eigen familieleden niet meer herkennen.⁹

Het is verontrustend dat de meeste medicijnen om deze aandoeningen te behandelen bij het gros van de mensen niet werken, en dat de pijplijnen van de farmaceutische industrie, waaruit nieuwe behandelingen voor onze zieke lichamen zouden moeten stromen, droog komen te staan. Mijn beroepsgroep heeft zich daarom moeten aanpassen; behalve nieuwe procedures hebben we ook nieuwe chirurgische specialiteiten ontwikkeld. Bariatrische chirurgie was bijvoorbeeld nog geen subspecialisme toen ik afstudeerde; tegenwoordig worden er alleen al in de vs jaarlijks meer dan 250.000 operaties uitgevoerd om mensen te laten afvallen.

Door de eenentwintigste-eeuwse levensstijl raken onze luchtwegen verstopt, schilfert onze huid, zwellen onze gewrichten op, bloeden onze darmen, slibben onze aderen dicht en lopen onze hersenen vast. De wereldwijde verspreiding van niet-besmettelijke ziekten zou weleens een grotere bedreiging voor de mensheid kunnen zijn dan welke pandemie ook. De gezondheidszorg kan de behandelingen van deze aandoeningen nauwelijks meer aan. Als we echt willen begrijpen hoe en waarom we in deze crisis zijn beland – en hoe we er weer uit komen – moeten we hoog nodig onze relatie met onze microben onder de loep nemen.

Tijdens mijn carrière als chirurg en klinisch wetenschapper raakte ik steeds meer gefascineerd door deze vraag: als de microben die in ons lichaam leven zo slecht voor ons zijn, waarom zijn ze er dan? Waarom hebben ze ons als hun gastheer gekozen en waarom worden ze zo gemakkelijk door ons geaccepteerd?

Sommige microben zijn schadelijk of zelfs dodelijk, maar hoe zit het met de rest? Zou het kunnen dat ze ons helpen genezen en groeien, of zelfs denken en voelen? Zou het kunnen dat ze communiceren met ons immuunsysteem – en zou dat verklaren waarom ziekten die samenhangen met het immuunsysteem steeds vaker voorkomen? Of waarom we kanker krijgen, wat de appendix doet en zelfs waarom sommige geneesmiddelen werken en andere niet? Om deze vragen te beantwoorden heb ik in operatiekamer drie bijna twintig jaar lang monsters genomen van het microbioom van patiënten die daarvoor toestemming gaven. Ik heb ook het werk van collega's van over de hele wereld gevolgd en bevindingen en ideeën met hen uitgewisseld. De antwoorden verrasten ons meer dan we ooit hadden kunnen denken.

Tegenwoordig word ik gedreven door het idee dat de toename van het aantal ontwrichtende chronische ziekten in slechts tachtig jaar tijd is veroorzaakt door een extreme verstoring van de kolonies van micro-organismen die in ons en om ons heen leven. En dat we, met onze pogingen om besmettelijke ziekten uit te bannen, onbedoeld een nieuwe wereldwijde verspreiding van niet-besmettelijke ziekten hebben gecreëerd. In dit boek wil ik laten zien hoe ik tot deze conclusies ben gekomen, en ik hoop hiermee een gesprek op gang te brengen over hoe we een ander soort geneeskunde kunnen ontwikkelen. De ware belofte van microbioomonderzoek is het voorkomen van ziekten.

In maart 2020 stond ik in diezelfde operatiekamer te kijken naar jonge, voorheen gezonde patiënten die werden beademd vanwege COVID-19, de ziekte die wordt veroorzaakt door het SARS-cov-2-virus. Ze lagen in de operatiekamer omdat we geen plek meer hadden op de intensivereafdeling en we hen simpelweg nergens anders kwijt konden. Het was de bedoeling dat de chirurg hielp om deze in coma gebrachte patiënten op hun buik te draaien, om zo het vocht in de longen te herverdelen en hen gemakkelijker te laten ademen. Het was vreselijk werk. Het ziekenhuis kon de toestroom van patiënten niet aan en in de weken daarna werkten we

ons in het zweet in onze hopeloos ontoereikende persoonlijke beschermingsmiddelen, terwijl meer dan vierhonderd patiënten en personeelsleden overleden aan het coronavirus. Duizenden anderen leden onnodig onder de schrijnende omstandigheden van de gedwongen isolatie, terwijl de regering feestjes organiseerde en alcohol dronk. Op het moment van schrijven zijn er wereldwijd meer dan 670 miljoen ziektegevallen en 6,8 miljoen doden door het SARS-cov-2-pathogeen gerapporteerd, wat de angst voor dodelijke microben alleen maar heeft verergerd. De pandemie heeft de *war on bugs* nieuw leven ingeblazen, een oorlog die 150 jaar geleden begon met de kiemtheorie en uitgroeide tot een toxische mysofobie (een irrationele angst voor ziektekiemen en besmetting).

De microscopische organismen die de scepter zwaaien over onze gezondheid en ons welbevinden raken steeds meer gefrustreerd door de gevolgen van de hyperglobalisering – en ze hebben een geducht moleculair arsenaal om hun ongenoegen te uiten. Het gevolg is dat we weliswaar langer leven dan ooit tevoren, maar niet gelukkiger zijn. De geneeskunde heeft niet altijd een antwoord op deze paradox. In reactie daarop grijpen sommige van mijn patiënten terug op oude methoden om hun moderne kwalen te behandelen ...

INLEIDING

Goede sh*t

Jullie Engelsen boffen maar dat jullie de wc zo amusant vinden. Voor ons is het een alledaags en functioneel voorwerp. Voor jullie is het de basis van een hele cultuur.

BARON VON RICHTHOFEN, *Blackadder Goes Forth*

Na een chirurgische opleiding van twee decennia heb ik me gespecialiseerd in de behandeling van darmkanker. Een groot gedeelte van mijn werkdag praat ik met patiënten over hun stoelgang, en velen van hen raken daar niet over uitgepraat. Wij Britten hebben een obsessie met onze stoelgang, vooral nu die ongezonder is dan ooit tevoren. Maar de fascinatie voor het spijsverteringssysteem gaat nog dieper; de darmen zijn een nationale bron van humor die ons sinds mensenheugenis door elke crisis heen helpt. ‘Shit’ is een belangrijk en alomtegenwoordig woord dat als zelfstandig naamwoord, werkwoord en bijvoeglijk naamwoord wordt gebruikt en daarmee de hele Engelse taal overeind houdt. Dit wonderlijke woord is tegelijkertijd een vloek en een term om iets van hoge kwaliteit aan te duiden en wordt te pas en te onpas gebruikt in ons dagelijks leven en zelfs in mijn operatiekamer. ‘Shit! Wat is dat?’

De walging die we voelen als we met menselijke uitwerpselen worden geconfronteerd (of er alleen maar aan denken) is, deels, een reactie op hoe ze eruitzien en ruiken. De bruine kleur is afkomstig van een pigment genaamd stercobilinogeen, een bijproduct van de omzetting door darmbacteriën van bloed, of om precies te zijn van heem, het ijzerhoudende molecuul dat zuurstof bindt in hemoglobine, en de vieze geur wordt veroorzaakt door de reactieproducten van de gisting in de darmen. Maar de walging is ook een psychologische reflex, ingeprent door

zindelijkheidsstraining en sociaal stigma. De afkeer is een belangrijk veiligheidsmechanisme: handen wassen en rioolstelsels voorkomen de verspreiding van ziekten die miljoenen mensen het leven hebben gekost.

Maar wat als ik je vertel dat uitwerpselen geen giftige afvalstoffen zijn en het geheim van gezondheid in zich dragen?

Zou je ze eten, als je leven ervan afhing?

Wat als ze werden omgedoopt tot poeptransplantatie (*fecale-microbiota-transplantatie*, of FMT) of beter gezegd, een fecale milkshake die via een slangetje door de neus naar de maag gaat? Je kunt ze zelfs in de vorm van een capsule – of ‘kaksule’ – innemen, als je wilt.

Om te laten zien dat dit helemaal niet zo'n slecht idee is, zal ik je het verhaal van een patiënt vertellen. Raymond had vanaf zijn twintigste als buschauffeur op lijn 7 tussen Oxford Circus en East Acton in Londen gewerkt en ging met prepensioen toen hij halverwege de veertig was. Nadat zijn broer op veel te jonge leeftijd overleed aan een hartaanval, ontdekte Ray dat hijzelf ook hartproblemen had die, zo werd hem verteld, erfelijk waren. Hij stopte op aanraden van de dokter met werken en verdiepte zich in computers.

Net als jij en ik, en iedereen op deze planeet, was Ray een gastheer van biljoenen microben – de benaming voor alle levende organismen die alleen onder een microscoop te zien zijn – die in en op zijn lichaam leefden. Van onze eerste ademhaling tot onze laatste, en daarna, zijn microben onze onafscheidelijke metgezellen. Ze nestelen zich op verschillende plekken in het lichaam, maar zijn vooral dol op – en massaal aanwezig in – de hoekjes en gaatjes van onze darmen. Met de term ‘darmmicrobioom’ beschrijven we niet alleen de zeer diverse verzameling microben die daar leven, maar ook wat er gebeurt als ze een interactie aangaan met elkaar en met ons lichaam. Met andere woorden: het is een ecosysteem dat bestaat uit biljoenen micro-organismen die in ons lichaam hun ding doen terwijl wij óns ding doen. Sinds een jaar of twintig maken wetenschappers van over de hele wereld gebruik van de nieuwe kennis van het microbioom om onze kijk op gezondheid te veranderen.

Gedurende Rays leven is zijn darmmicrobioom voortdurend met hem mee veranderd. In zijn jeugd hielp het met de ontwikkeling van zijn hersenen, instrueerde het zijn immuunsysteem en voorzag het hem van alles wat hij nodig had om volwassen te worden. Maar na verloop van tijd gingen zijn genen en zijn darmmicrobioom de strijd met elkaar aan, met

meerdere chronische ziekten tot gevolg. Zijn dokter schreef hem steeds meer medicijnen voor. Uiteindelijk kreeg Ray een vorm van leukemie die hem ernstig verzwakte. Hij moest worden verzorgd door zijn vrouw Heather, die als verpleegkundige in het Great Ormond Street Hospital in Londen werkte.

Ondanks zijn gezondheidsproblemen redden Ray en Heather zich aardig, totdat Ray een longontsteking opliep. Hij werd ernstig ziek. Toen hij ademhalingsproblemen kreeg, werd hij opgenomen in het St Mary's Hospital in de Londense wijk Paddington, waar hij via een infuus antibiotica kreeg toegediend. Zonder die medicijnen had hij het niet overleefd; met die medicijnen was de infectie behandeld en mocht hij binnen een week naar huis. Maar op dat moment stak er een verschrikkelijke antibiotica-storm op in zijn darmen.

Stel je de ergste vorm van diarree voor die je maar kunt krijgen: meer dan tien keer per dag je darmen legen, kotsmisselijk zijn en hevige kramp in je buik hebben zodat je niet kunt slapen. En stel je dan voor dat je verzwakt bent, dat je hart op 40 procent van zijn normale functie werkt en dat je longen vol met vocht zitten. Je kunt niet ademen. Door artritis kun je niet op tijd bij het toilet komen. Je hebt het koud, voelt je klam en bent ernstig uitgedroogd, maar je kunt niet voldoende drinken om je dorst te lessen. Je bent vies, maar te dicht bij de dood om je daar druk om te maken.

Drie dagen nadat Ray was thuisgekomen, liet zijn zoon een ambulance komen. De doodzieke Ray werd weer opgenomen in St Mary's en kreeg al snel de diagnose *Clostridium difficile*-infectie (deze bacterie wordt nu officieel *Clostridioides* genoemd). Deze 'ziekenhuisinfectie' is een complicatie van de twintigste-eeuwse geneeskunde en een onbedoeld gevolg van Alexander Flemings ontdekking van penicilline, het eerste werkzame, in massa geproduceerde antibioticum, in 1928. Het is een wereldwijd probleem dat jaarlijks 500.000 mensen in de vs treft en 29.000 van hen het leven kost.¹

Je zou *C. difficile* kunnen zien als een slapende terroristische cel die in de darm ligt te wachten op instructies van zijn antibiotische leiders. In Rays geval werd de inheemse bacteriegemeenschap verwoest door de antibioticabehandeling, wat leidde tot een overgroei van *C. difficile* in de darmen die uitmondde in orgaanfalen in het hele lichaam.

C. difficile verzwakt zijn gastheer – de mens – doordat het twee gifstoffen (enterotoxine A en cytotoxine B) aanmaakt die ontstekingen

veroorzaken en de darmwand beschadigen. Als je de darmen onderzoekt met een flexibele camera, zie je een apocalyptisch tafereel: een enorme verwoesting van de structuur van de dikke darm, die er rauw en bloederig bij ligt. De specifieke stam van *C. difficile* in Raymonds darmen was ontwikkeld in een moleculaire oorlog en voerde een agressieve veldtocht uit. Rays persoonlijke verzameling darmmicroben, volkomen uniek en met zorg samengesteld sinds zijn geboorte en gevoed tijdens zijn lunches op buslijn zeven, was verdwenen. Zijn darmen functioneerden niet meer en hij was stervende.

De artsen in het St Mary's onderzochten zijn ontlasting op de aanwezigheid van de gifstoffen die *C. difficile* aanmaakt en nadat ze de diagnose hadden gesteld, schreven ze Ray nog meer antibiotica voor. Dit klinkt tegenstrijdig, maar is geheel volgens de medische richtlijn. Helaas geven bacteriën zich niet zomaar gewonnen. *C. difficile* heeft een trucje achter de hand: de bacterie maakt antibioticaresistente sporen aan die niet meteen ontkiemen, maar geduldig blijven wachten. Raymond kreeg het antibioticum vancomycine. Veel patiënten reageren daarop, maar ongeveer een kwart krijgt een terugval. En 45 procent van die mensen krijgt nog een terugval. Dat zijn de patiënten die over het algemeen baat hebben bij een FMT, of 'poeptransplantatie'.

Dr. Ben Mullish, klinisch wetenschapper aan het Imperial College London, was bezig met een trial bij patiënten met een *C. difficile*-infectie. Ray was zo ziek dat dr. Mullish hem de behandeling aanbood. Heather wist dat er goede en slechte bacteriën bestaan en raadde haar man aan het aanbod aan te nemen, maar Ray wilde er niets van weten. Hij kon het idee dat hij andermans poep binnenkreeg niet aan en weigerde. Drie dagen later, toen zijn toestand ondanks de vancomycine nog slechter was geworden, had hij geen keus meer. Dr. Mullish kreeg zijn toestemming en begon met de voorbereiding van de transplantatie.

Een FMT heeft heel wat voeten in de aarde. Er moeten fecesdonoren worden gevonden, wat lastiger is dan het lijkt. De meeste mensen poepen niet graag in een potje en poepen op commando is sowieso lastig. In sommige onderzoeken wordt gebruikgemaakt van vrienden en familieleden, in andere van personeelsleden, vrijwilligers of 'gemengde poep' van verschillende donoren. Omdat poeptransplantaties zo complex en gewild zijn, is er een hele industrie omheen ontstaan. Tegenwoordig zijn er bevroren donorfeces te koop bij biobanken. Net als bij orgaandonaties

moeten de donoren streng gescreend worden om te controleren of ze geen overdraagbare ziekten of parasieten hebben. Kandidaat-donoren vullen een uitgebreide vragenlijst in en krijgen een medisch vraaggesprek en onderzoek, gevolgd door een bloed- en ontlastingsonderzoek. En dan zijn er nog de praktische zaken. Verse poep moet zo snel mogelijk na de productie in ontvangst worden genomen, waarna die wordt verdund met een steriele zoutoplossing, geroerd, gezeefd en in een steriele fles wordt geschonken. Dr. Mullish' werk is af en toe verre van glamoureuus.

Zodra de poepcocktail was gemixt (shaken, not stirred), kreeg Ray de suspensie tijdens een colonoscopie toegediend. Bij deze procedure brengt de arts via de anus een flexibele slang, de colonscoop, in de dikke darm, waarna de darm voorzichtig wordt bedekt met een kalmerende balsem van microben, die hij met een injectiespuit door de colonscoop spuit.

FMT klinkt misschien nieuw, maar de procedure is al heel oud. Poep wordt al sinds de vierde eeuw gedronken als 'gele soep' ter behandeling van infectieuze diarree. In 1958 diende een innovatieve chirurg, dr. Ben Eiseman, in Denver, Colorado, fecale klysma's toe aan zijn patiënten met ernstige, terugkerende *C. difficile*-infecties. Dat bleek verrassend goed te werken, maar zoals bij alle belangrijke medische ontdekkingen werd er aanvankelijk nauwelijks aandacht besteed aan deze ingreep. Meer dan een halve eeuw later verdeelden de Nederlandse gastro-enteroloog Josbert Keller en zijn team in het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam patiënten met terugkerende *C. difficile*-infecties willekeurig in drie groepen. De eerste groep kreeg vancomycine, een spoeling van de dikke darm met een sterk laxermiddel en een poeptransplantatie. De tweede groep kreeg vancomycine en een darmspoeling, en de derde groep kreeg alleen vancomycine. De FMT-groep deed het zoveel beter dan de andere twee groepen dat het onderzoek voortijdig werd stopgezet, omdat het onethisch zou zijn om ermee door te gaan; 93 procent van de patiënten die een FMT kregen werd beter, tegenover slechts 31 procent die alleen vancomycine kregen en 23 procent die vancomycine en een darmspoeling kregen.²

Inmiddels wordt volop onderzocht hoe FMT werkt. We weten dat het zorgt voor een herstel van de metabolisering van gal (een groene spijsverteringsvloeistof die wordt uitgescheiden door de lever en wordt opgeslagen in de galblaas), die wordt gecometaboliseerd door bacteriën, en dit verhindert op zijn beurt de ontkieming van *C. difficile* en houdt de

infectieziekte in bedwang. Het is ook waarschijnlijk dat er een proces genaamd bioremediatie plaatsvindt, waarbij de donormicro-organismen gifstoffen in de darmen van de ontvanger opeten en afbreken. Er zijn echter biljoenen organismen die een gigantisch aantal bioactieve moleculen produceren, en elke ziekte heeft een ander microbioom. Daarom is het misschien wel net zoiets als een computer uit- en weer aanzetten; het is een volledige reset van de immunologiesoftware van de darmen.

Het blijkt ook dat samples van sommige donoren veel beter werken dan die van andere. Deze mensen worden superdonoren genoemd. Het lijkt erop dat hun poep een magisch ingrediënt bevat waardoor ze buitengewoon effectief zijn. Voordat je je superheldenkostuum aantrekt en naar je plaatselijke poepdonorbank vliegt, moet je weten dat we geen idee hebben waarom dit zo is en wie de meest werkzame poep heeft. Hoe dan ook, FMT wordt nu met wisselend succes onderzocht in honderden trials over de hele wereld. Er wordt onderzoek gedaan naar inflammatoire bowel disease (inflammatoire darmziekten, IBD), PDS, obesitas, acute ondervoeding, diabetes, artritis, hepatische encefalopathie (geestelijke achteruitgang bij ernstige leverziekten), levertransplantaties, huidkanker, auto-immuunziekten, alzheimer, neurobiologische ontwikkelingsstoornissen, bipolaire stoornis, haaruitval, depressie, neurodegeneratieve ziekten, terugkerende urineweginfecties en nog veel meer.

Sommige onderzoeken zijn bijzonder hoopvol en bieden mogelijkheden voor aandoeningen waarvoor nog maar een paar effectieve medische behandelingen zijn. FMT lijkt bijvoorbeeld een veelbelovende behandeling voor het prikkelbaredarmsyndroom te zijn en uit recent onderzoek blijkt dat de voordelen vele jaren duren: 125 patiënten werden willekeurig ingedeeld in groepen en kregen ofwel 30 of 60 gram poep van dezelfde donor, ofwel een placebotransplantatie met hun eigen poep. De onderzoekers ontdekten niet alleen dat de FMT de symptomen verminderde, maar ook dat de gunstige uitwerking drie jaar duurde.³ Bij de 60 gram-groep nam de ernst van de symptomen met 71,8 procent af, vergeleken met 27 procent in de placebogroep, zonder bijwerkingen op de lange termijn.

Anders dan bij *C. difficile*-infecties, waarbij sprake is van een ernstige en acute klinische verandering veroorzaakt door een specifieke ziekteverwekker, is het effect van FMT minder duidelijk bij chronische ziektebeelden, waarbij nog niet is aangetoond dat bacteriën de boosdoener zijn of waarbij we niet precies hebben vastgesteld hoe de ziekte verloopt.

Daarom is terugkerende *C. difficile*-infectie in het vk en de vs op het moment van schrijven de enige klinische aandoening waarbij het gebruik van FMT officieel is goedgekeurd. De bottomline (ja, dit is een bewuste woordspeling) is dat we niet genoeg kennis hebben van de manier waarop FMT werkt en wat de risico's op de lange termijn zijn om deze ingreep op grote schaal toe te passen. Maar omdat het nieuws over de geweldige mogelijkheden zich snel verspreidt, is er een zorgwekkende toename van enthousiastelingen die illegale FMT-'kuren' verkopen op internet. Ik hoop dat dit voor zich spreekt: doe dit alsjeblieft niet zelf.

Rays reactie op zijn FMT-behandeling ging precies zoals beschreven staat in de onderzoeksliteratuur. Binnen drie dagen na de microbiota-transplantatie was hij uit bed. Heather beschreef het als een wonder.

Misschien voel je je inmiddels een beetje ongemakkelijk omdat het al zo lang over poep gaat, maar daar is een goede reden voor, want FMT maakt duidelijk hoe belangrijk het darmmicrobioom voor onze gezondheid is. Omdat FMT bij sommige patiënten zo goed werkt, staat de medische wereld nu open voor het idee dat onze microben een belangrijke rol kunnen spelen bij het ontstaan en de behandeling van ziekten waarbij hun betrokkenheid haaks staat op de medische wetenschap.

Het is een gigantische klus. Alleen al de bacteriën in de darmen wegen bijna 1,5 kilogram, bestaan uit ongeveer 100.000.000.000.000 bacteriële cellen (dat is 100 biljoen) – net zoveel als het totale aantal menselijke cellen in ons lichaam – en spreken miljoenen moleculaire talen.

Een andere grote uitdaging is het bestuderen van het microbioom zoals het verspreid is door het lichaam. Het microbioom bevindt zich op verschillende plekken in het lichaam, en op die plekken leven verschillende aantallen microben. Het is allereerst belangrijk dat we duidelijke anatomische definities aanhouden. Het maag-darmstelsel is een lange buis die begint met de mond, waar het totale bacteriegehalte ongeveer 10^{11} cellen is (honderd miljard, dus). Het gaat verder met de maag (10^7), de twaalfvingerige darm (10^7), 2 meter nuchtere darm (jejunum, 10^7), 3 meter kronkeldarm (ileum, 10^{11}) en 1,5 meter karteldarm (10^{14} of 100 biljoen bacteriën), en eindigt met de endeldarm (rectum) en de anus.

De dikke darm is een grote vergistingsmachine die de complexere voedingsstoffen verteert die niet zijn opgenomen door de dunne darm. En als ik 'dikke darm' zeg, bedoel ik de karteldarm (colon), want daar zijn de

meeste microben, tenzij ik een ander specifiek gebied noem. Omdat de dunne darm bekleed is met miljoenen microscopische vingerachtige uitstulpingen, darmvlokken of 'villi' genaamd, is het totale oppervlak 32 vierkante meter. De microben aan de uiteinden van de darmvlokken die op de intestinale golven deinen, zijn anders dan die aan de onderkant leven, en die zijn op hun beurt weer anders dan de microben die in poep leven. Het is een chaotisch, druk gebied dat bruist van leven. We zijn nog maar net begonnen met het in kaart brengen van al het microbiële leven in dit enorme ecosysteem – en weten nauwelijks hoe het ons verbindt met de wereld om ons heen.

In dit niemandsland is poep uitgegroeid tot een behandeling om ons kwetsbare inwendige ecosysteem te herstellen, dat net zo snel verdwijnt als het ontdekt wordt. Ondanks de opzienbarende ontwikkelingen in de biologie, metagenomica en bio-informatica (computerbiologie) lukt het ons misschien niet om alle nuttige micro-organismen in ons lichaam te tellen en te benoemen voordat ze uitsterven, muteren of tot iets heel anders evolueren.

Dit boek is geen historisch verhaal over poeptransplantatie. Het gaat over hoe we de moleculaire taal van het menselijk microbioom ontcijferen, een van de grootste uitdagingen van de moderne geneeskunde. Poeptransplantatie is een cruciaal en fascinerend instrument om deze geheimen te ontsluiten.

Omdat het microbioom bijna elk aspect van ons leven beïnvloedt, vertel ik dit verhaal in drie delen. In het eerste deel gaan we terug in de tijd, naar de geboorte van onze planeet, en ontdekken we hoe microben onze biologische eigenschappen hebben gevormd en hoe deze hechte evolutionaire relatie met ons microbioom ons verbindt met onze huidige leefwereld. Het gaat over het microbiële universum in ons lichaam, de microbiële oerknal van onze geboorte – toen we voor het eerst werden gekoloniseerd door enorme hoeveelheden microscopische organismen – en hoe onze microben vervolgens ons immuunsysteem, ons seksuele gedrag, onze hersenen, onze gemoedstoestanden en gevoelens, onze jeugd en onze dood beïnvloeden. Het legt uit waarom onze kijk op gezondheid nog steeds wordt bepaald door de doorbraken in de microbiologie van de negentiende en twintigste eeuw, en waarom die kaders in de nieuwe wereld van het microbioom niet langer geschikt zijn.

In het tweede deel van dit verhaal leg ik uit hoe omgevingsfactoren

buiten ons lichaam voortdurend communiceren met onze microben. Dit gesprek is in de afgelopen eeuw drastisch veranderd; het wordt steeds heftiger en gestrester. Waar we wonen, de lucht die we inademen, het voedsel dat we eten, de medicijnen die we innemen – al deze factoren beïnvloeden de samenstelling van ons microbioom, ten goede of ten kwade. Het is een mondiaal verhaal over biopolitiek, conflicten, antibiotica en medicijnen die ons microbioom ernstig hebben aangetast.

Het laatste deel van dit verhaal gaat over de manier waarop het microbioom onze gezondheid in de toekomst beïnvloedt. Nu big tech en big pharma zich steeds meer bewust worden van – en investeren in – het buitengewone potentieel van het microbioom, is het nog belangrijker dat we de microben in ons lichaam beter leren begrijpen.

We beginnen nog maar net te bevatten hoe, wanneer en waar het microbioom ons risico op ziekte bepaalt, maar ook hoe, wanneer en waar het ons welbevinden en geluk in stand houdt. Het menselijk microbioom is het belangrijkste nieuwe therapeutische doel dat we hebben om de grootste bedreigingen voor het menselijk leven in de eenentwintigste eeuw het hoofd te bieden en om toekomstige wereldwijde uitbraken van ziekteverwekkers te voorkomen. Dit was niet alleen belangrijk voor Ray; het is cruciaal voor ons allemaal: zonder een stabiel en divers microbioom zouden we weleens ons verstand kunnen verliezen.

Dit boek is geschreven in operatiekamer drie tijdens een wereldwijde uitbraak van een infectieziekte om een simpele boodschap over te brengen: *microben zijn niet de vijand*.

DEEL EEN

Het microbioom

1

Een bibliotheek van het microbiële universum

De York Gospels zijn een van de weinige oude evangelieboeken van voor 1066 die de Reformatie hebben overleefd. Ze werden rond de eerste millenniumwisseling geschreven in het scriptorium van St Augustine's Abbey in Canterbury en rond 1020 door aartsbisschop Wulfstan naar York gebracht. Met genetische sequencing van de microben die op de York Gospels leven, is vastgesteld dat tussen de bladzijden ervan populaties leven van eeuwenoude bacteriën, die deels afkomstig zijn van de huid van de Angelsaksische monniken die deze religieuze teksten schreven en lazen. Ook werden schadelijke bacteriën van het geslacht *Saccharopolyspora* aangetroffen. Deze bacteriën veroorzaken mazelen-achtige plekken op perkament, die dit kostbare historische manuscript aantasten.¹

Terwijl je de bladzijden van dit boek omslaat, worden er honderden microben – de benaming voor alle levende organismen die te klein zijn om met het blote oog te zien – uitgewisseld tussen je huid en het papier. De bacteriën, schimmels of virussen die je achterlaat, zijn blijvende herinneringen aan je interactie met het papier, samengeperst als microscopische bloemen in winterslaap. Dit is gebeurd bij alle boeken die je ooit hebt gelezen. De hoeveelheid en diversiteit aan micro-organismen die op de bladzijden van dit boek terechtkomen, zijn afhankelijk van hoe vaak je het open- en dichtslaat, laat vallen, uitleent of ergens laat liggen. Boeken worden op verschillende manieren behandeld, en daardoor huisvesten ze verschillende combinaties van microben die voornamelijk op mensenhanden en -lichamen voorkomen. Bijbels worden vaak gekust en kunnen mondbacteriën bevatten, terwijl academische teksten vol bloed, zweet en tranen zitten. Heel oude boeken zijn gebonden in dierenhuid en dragen daardoor DNA en bacteriën van verschillende soorten dieren bij zich, terwijl digitale boeken op e-readers en tablets hun eigen verzameling

micro-organismen hebben, die overgedragen worden op iedereen die met zijn vinger over het scherm swipet.²

Met methoden als microscopie, kweek en chemische kleuring ontdekten slimme achttiende- en negentiende-eeuwse wetenschappers dat onze handen twee dominante bacteriepopulaties kennen die in een boek terecht kunnen komen. ‘Residente’ micro-organismen leven doorgaans op het huidoppervlak of vlak onder de opperhuid, in stabiele kolonies die zich op voorspelbare wijze reproduceren. ‘Transiënte’ microbiota koloniseren alleen de bovenste lagen van de huid en vermenigvuldigen zich zelden. Dit zijn de beestjes die je verwijderd wanneer je je handen wast – het zijn de micro-organismen die infecties kunnen veroorzaken of kostbare manuscripten kunnen aantasten.

De klassieke microbiologie heeft ons laten zien hoe microben die pathogenen worden genoemd besmettelijke ziekten veroorzaken, maar niet hoe complexe gemeenschappen van microben van verschillende soorten of rijken samenwerken om ons ziek te maken of gezond te houden. Met andere woorden: de klassieke microbiologie leert ons niet hoe bacteriën, schimmels en virussen *met elkaar* of *met jou* communiceren om je huid gezond te houden, of hoe de dynamiek van deze populaties verandert onder invloed van de omgeving, bijvoorbeeld als je zeep gebruikt, handschoenen draagt of een huisdier aait. We geven jaarlijks miljarden uit aan desinfecterende handgel. En hoewel daardoor minder ziekteverwekkers worden overgedragen, leidt het tot diepgaande, zij het nog onvoldoende begrepen veranderingen in de gezondheid van ons huidmicrobiom.

MICROBIOLOGIE MAAKT PLAATS VOOR MICROBIOOMONDERZOEK

Als elk stuk papier een eigen microscopische levende geschiedenis heeft, die indirect informatie geeft over het gedrag en de gezondheid van mensen, heeft elk boek ook een eigen microbiom: een levend ecosysteem dat wordt bepaald door de genen van combinaties van bacteriën, gisten en virussen, en de omgevingsfactoren die ze nodig hebben om te overleven. Elke bladzijde van een boek heeft haar eigen niche van microbiële soorten, aangebracht door de handen van de lezer, besmet door microben die tijdens het eten of aanraken zijn opgepikt en afkomstig uit het deel van de wereld waar het boek werd gelezen. Iets om bij stil te

staan als je een roman op het vliegveld koopt en ergens in een ver land achterlaat.

Wetenschappelijk microbioomonderzoek is anders dan de klassieke microbiologie. Het wil begrijpen hoe gemeenschappen van microbiële organismen het menselijk leven ondersteunen of ziekten veroorzaken. Door de genomen, habitats en omgevingsfactoren van alle levende micro-organismen die zich in een bepaalde tijd in een niche bevinden te bestuderen, biedt het inzicht in de collectieve werking van deze interactieve gemeenschappen. Een microbioomonderzoeker kijkt naar een bibliotheek en ziet een enorme ecologische tijdscapsule, waarin bacteriën van de huid van vroegere handen en monden nog aanwezig zijn op de omslagen en bladzijden van de boeken, waardoor we meer te weten komen over de mensen die die boeken schreven en lasen. Zo bezien is je boekenplank een uniek ecosysteem. De keuze van de titels is beïnvloed door je economische, sociale, etnische en biologische status, en diezelfde krachtige factoren hebben ook invloed op het microbioom dat zich in je collectie bevindt. Het microbioom is te bestuderen op het niveau van de bibliotheek, de boekenplank, het boek of de bladzijde.

Ook mensen hebben een aantal ecologische niches, of microbiomen. Deze liggen verspreid over ons anatomische landschap en organen als de longen, de huid en het urogenitaal stelsel. De grootste verzameling microben leeft in onze darmen; het zijn er net zoveel als het totale aantal menselijke cellen in ons lichaam. Geen enkel plekje van het lichaam is altijd steriel, en net als op de huid kunnen de kolonies microben in onze belangrijkste organen transiënt of resident zijn. De functie van onze verschillende microbiomen kan, afhankelijk van de omgevingsfactoren, ook veranderen. In het algemeen zijn onze symbiotische bacteriën (bacteriën die in een hechte, voor beide partijen gunstige relatie met ons samenleven) belangrijk voor onze gezondheid, maar het is lastig te bepalen hoe belangrijk ze zijn. We weten dat we ze niet altijd allemaal nodig hebben – we gaan niet dood als we naar het toilet gaan, en patiënten die als gevolg van een operatie hun dikke darm kwijtraken, kunnen nog steeds een goed leven leiden. Maar een echte microbiële niche impliceert een complexe wederzijdse afhankelijkheid tussen microbe en mens, in een voor beiden gunstige relatie die zich in de loop van de evolutie heeft ontwikkeld. Dat betekent dat sommige organen zich hebben aangepast om deze piepkleine bewoners te huisvesten, en dat onze microbiomen invloed