

Probiotica bij maagaandoeningen

woensdag 20 maart 2013 15:02

Tags: no tags Categories: Maagaandoeningen

Probiotica

De belangrijkste functie van het spijsverteringskanaal (van mond tot anus) is de inname en vertering van voedsel, de absorptie van voedingsstoffen en het uitscheiden van afvalstoffen. Daarnaast huisvest het maag-darmkanaal een belangrijk deel van het immuunsysteem (GALT, gut-associated lymphoïde weefsel). Het maag-darmkanaal (met een contactoppervlak van 300 tot 400 m²) wordt bevolkt door meer dan 2000 soorten aërobe en anaërobe bacteriën, gisten en schimmels met een gezamenlijk gewicht van 1 tot 1,5 kilogram.⁽¹⁾ De term microbiom verwijst naar een complete collectie van micro-organismen, inclusief genetisch materiaal (genoom) en interacties met de omgeving, in dit geval de mens.

In dit artikel vindt u meer informatie over probiotica bij maagaandoeningen.



Humane intestinale microbiom

Het microbiom in ons maag-darmstelsel (intestinale microbiota, microbiële flora of darmflora) is van groot belang voor onze gezondheid.⁽²⁾ De microbiële flora is belangrijk voor de voedselvertering en heeft invloed op allerlei fysiologische, immunologische en neurologische processen. Verstoring van het normale evenwicht tussen de verschillende micro-organismen (dysbiose), al dan niet veroorzaakt door een infectie (het binnendringen en zich vermenigvuldigen van ziekteverwekkende micro-organismen), kan uiteenlopende gezondheidsklachten veroorzaken.^(2,3)

Dysbiose

Het intestinale microbiom bestaat voornamelijk uit permanente bewoners (residente flora), met daarnaast micro-organismen die het maag-darmkanaal binnenkomen en deze na verloop van tijd weer verlaten (transiënte flora). Een gezonde microbiële flora (zie tabel 1) kenmerkt zich door een goede balans tussen symbionten (micro-organismen met gezondheidsbevorderende eigenschappen zoals *Lactobacillus* en *Bifidobacterium*), commensalen (micro-organismen die goed noch slecht zijn voor de gezondheid van de gastheer) en pathobionten (potentiële ziekteverwekkers zoals *Clostridium*).^(1,4) Bij dysbiose is sprake van afname van de hoeveelheid symbionten en/of toename van de hoeveelheid pathobionten; dit leidt onder meer tot verstoring van de spijsvertering en activering van het immuunsysteem (zie figuur 1, zie pdf). De darmflora vormt zich in de eerste levensjaren en is vrijwel stabiel vanaf het tweede tot derde levensjaar; in die periode kan (chronische) dysbiose ontstaan, bijvoorbeeld doordat een kind met de keizersnede is geboren.

In tabel 2 (zie pdf) worden een aantal factoren genoemd die (acute) dysbiose bevorderen. Dysbiose kan gepaard gaan met (maag-darm)klachten zoals runderigheid, een opgeblazen gevoel, buikpijn, krampen, constipatie, diarree, candidiasis en halitose (slechte adem). Dysbiose kan de barrièrefunctie van de darmwand verminderen (verhoging darmpermeabiliteit of leaky gut) en de weerstand tegen infecties verlagen. Dysbiose is geassocieerd met meer dan 25 (chronische) aandoeningen: de associatie is sterk voor inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa), PDS (prikkelbare darm syndroom), (recidiverende) *Clostridium difficile* infectie, colorectalkanker, allergie/atopie, coeliakie, diabetes type 1 en type 2 en obesitas.⁽²⁾ Andere aandoeningen waarbij een mogelijk verband bestaat met afwijkingen van het intestinale microbiom zijn de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson, ADHD, autisme, depressie, angststoornis, chronisch vermoeidheidssyndroom, hart- en vaatziekten, diverticulose, fragiliteit bij ouderen, afstoting na transplantatie, multiple sclerose, niet-alcoholische leververvetting/steatohepatitis, borstkanker, reumatoïde artritis, de ziekte van Bechterew (ankylosing spondylitis) en polio- en retrovirusinfecties.^(1,2,5-7) Of dysbiose bijdraagt aan het ontstaan en de progressie van een aandoening of eerder het gevolg is ervan, is niet altijd duidelijk. Onderzoek naar mogelijke causale verbanden is in volle gang. Daarbij is het definiëren van een (on)evenwichtige microbiële flora al een enorme opgave.⁽²⁾

Probiotica

Probiotica bevorderen een gezonde intestinale microbiële flora.⁽³⁾ De Wereldgezondheidsorganisatie definieert probiotica ('voor het leven') als levende micro-organismen die - in voldoende hoeveelheid ingenomen - de gezondheid van de gastheer ten goede komen. Meestal gaat het om melkzuurbacteriën die behoren tot het bacteriegeslacht *Lactobacillus* of *Bifidobacterium*; ze zijn geïsoleerd uit het intestinale microbiom van gezonde mensen of worden van oudsher gebruikt voor de productie van gefermenteerde zuivel. Probiotica verblijven over het algemeen tijdelijk (maximaal enkele weken) in het maag-darmkanaal; het zijn transiënte symbionten die zelf (specifieke) gezondheidseffecten hebben en die de activiteit van residente symbionten kunnen beïnvloeden en deze in staat stellen terrein terug te winnen op pathobionten.^(3,8-10) Een voedings-supplement met intestinale symbionten (probioticum) dient langere tijd te worden ingenomen als een langdurig effect gewenst is.⁽¹⁰⁾

Effecten probiotica stamspecifiek

Het is belangrijk precies te weten uit welke bacteriestam(men) een probioticum bestaat. De werkzaamheid en gezondheidsbevorderende eigenschappen van een probioticum zijn grotendeels stamspecifiek.^(3,8) Bijvoorbeeld, van de bacteriën die worden gerekend tot de bacteriegroep melkzuurbacteriën, bacteriegeslacht (genus) *Lactobacillus* en bacteriesoort (species) *rhamnosus*, is maar een beperkt aantal stammen geschikt voor gebruik als probioticum; de belangrijkste is *Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG®.⁽¹¹⁾ In dit artikel komen vijf probiotische bacteriestammen aan bod: *Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG®; *Lactobacillus acidophilus*, LA-5®; *Bifidobacterium*, BB-12® (*B. lactis*); *Lactobacillus rhamnosus*, GR-1® en *Lactobacillus reuteri*, RC-14®.* Deze bacteriestammen zijn al tientallen jaren op de markt, worden wereldwijd door veel mensen gebruikt en hebben wetenschappelijk aangetoonde gezondheidseffecten.

De bacteriestammen voldoen aan belangrijke criteria voor probiotica:^(1,3,9,12-16)

- Ze zijn stabiel in een voedings-supplement (mits volgens voorschrift bewaard) en bereiken na orale inname levend het maag-darmkanaal (ze zijn ongevoelig voor maagzuur, pancreasenzymen en galvloeistof), alwaar ze zich hechten aan darmepitheel en zich vermeerderen;
- Hun werkzaamheid is aangetoond in vele (honderden) preklinische en klinische studies, die voor een belangrijk deel zijn gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. Maar weinig andere stammen hebben een dergelijke uitgebreide onderbouwing;
- Ze hebben geen pathogene eigenschappen en zijn veilig in het gebruik.

Eigenschappen probiotica

Probiotica hebben uiteenlopende eigenschappen:^(1,3,5,6,8-11,17,18)

- Ze verbeteren het intestinale microbiële evenwicht en verlagen de kans op kolonisatie door ziekteverwekkers door competitie met voedingsstoffen en/of bindingsplaatsen aan darmepitheel en door productie van stoffen (waaronder organische zuren, bacteriocines, korte keten vetzuren, stikstofoxide, waterstofperoxide) die ongewenste (transiënte) micro-organismen weren of doden. De bacteriestammen LGG, LA-5 en BB-12 hebben aangetoonde antimicrobiële effecten en hebben een positieve invloed op de samenstelling van de darmflora.^(8,9,17,19-21)

Van de bacteriestam LGG is aangetoond dat deze beschikt over zogenaamde pili (haarachtige structuren), waarmee deze bacteriën zich hechten aan het darmslijmvlies en zo de competitie aangaan met pathogenen wat betreft bindingsplaatsen.⁽¹³⁵⁾ Niet alle stammen beschikken over pili, wat een mogelijke verklaring zou kunnen zijn voor het verschil in bindingscapaciteit en verblijfsduur in de darm tussen bacteriestammen onderling.

- Ze verbeteren de mucosale barrièrefunctie en helpen bij het voorkomen van bacteriële translocatie (hierbij passeren levende micro-organismen en hun toxische metabolieten het darmepitheel en migreren naar lymfklieren en andere plaatsen in het lichaam, waar ze ontstekingen veroorzaken), onder meer door

stimuleren van de productie van slijm, secretair IgA en antimicrobiële peptiden (defensines) door darmepitheelcellen.

- Ze moduleren het (lokale) immuunsysteem (verbeteren balans tussen pro- en anti-inflammatoire cytokines, stimuleren aangeboren en verworven weerstand, bevorderen orale tolerantie voor voedselantigenen) en gaan mogelijk immunosenescentie (leeftijdsgelateerde achteruitgang van het immuunsysteem) tegen.⁽²²⁻²⁵⁾
- BB-12 en LGG hebben weerstandsverhogende, immunomodulerende en ontstekingsremmende eigenschappen.^(3,8,26)
- BB-12 produceert ontstekingsremmende en antimutagene metabolieten, waaronder polyamines.^(13-15,27-29) In een dierstudie was suppletie met BB-12 geassocieerd met een toegenomen levensverwachting, mogelijk door remming van chronische laaggradige ontsteking in de dikke darm.⁽³⁰⁾
- Ze ondersteunen de voedselvertering (waaronder lactose) en opname van voedingsstoffen (waaronder mineralen) en stimuleren de darmpéristaltiek.
- Ze produceren (kleine hoeveelheden) vitamines (vitamine K, B-vitamines) korte keten vetzuren en polyamines die de gezondheid ten goede komen; korte keten vetzuren bijvoorbeeld stimuleren de deling van darmepitheelcellen, stimuleren de productie van slijm door darmepitheel en de excretie van pancreasenzymen en bevorderen de darmpéristaltiek.⁽³⁾ De stam LGG produceert twee proteïnes die de normale groei en levensduur van de darmepitheelcellen ondersteunen.⁽¹³⁶⁾
- Ze helpen bij het onschadelijk maken van toxines; probiotica hebben antimutagene en anticarcinogene eigenschappen (door binding en afbraak procarcinogenen, productie antimutagene stoffen, ontstekingsremming, modulatie procarcinogene enzymen in het maagdarmkanaal, remming tumoren door immunomodulatie) en verlagen mogelijk de kans op colorectalkanker.^(1,2,21,31)
- Ze beïnvloeden de energiebalans en remmen reabsorptie van cholesterol.

Dosering en veiligheid

Wetenschappers geven aan dat probiotica in het algemeen in een voldoende hoge dosering ingenomen dienen te worden, willen deze effect sorteren.^(8,16,32) Gangbare doseringen in onderzoeken liggen tussen de 1 en 10 miljard. Hogere doseringen zijn mogelijk nog effectiever en zijn veilig. Er zijn studies gedaan met doseringen tot wel 75 miljard cfu per dag of zelfs 2 biljoen (10^{12}) cfu per dag waarbij geen negatieve effecten werden waargenomen.^(137,138) En in verhouding tot de grote hoeveelheden micro-organismen die ons maagdarmstelsel bevolken (zie tabel 1) zijn doseringen van vele miljarden zeker niet te hoog te noemen. Strikt genomen dient voor elke bacteriestam te worden bepaald, in welke dosering (en bij welke doelgroep en welke behandelduur) deze een bepaald therapeutisch effect heeft.⁽³³⁾ Ondanks dat bekend is dat probiotica een groter effect hebben als ze in een hogere dosis worden ingenomen, zijn er nog weinig dosis-respons studies gedaan met afzonderlijke bacteriestammen.⁽⁸⁾ Ook zijn individuele factoren (pH maag, darmpéristaltiek, bestaande darmflora, voedingspatroon) bepalend voor het effect van suppletie.

De bacteriestammen LGG, BB-12 en LA-5 zijn veel onderzocht in de vorm van een probiotische yoghurt of gefermenteerde melk, maar ze zijn natuurlijk ook werkzaam in de vorm van een voedingssupplement.⁽³³⁾ Voor de werkzaamheid van lactobacillen zoals LGG en LA-5 maakt de toedieningsvorm niet uit: bifidobacteriën zoals BB-12 hebben mogelijk een iets groter effect als ze in de vorm van een probiotische yoghurt worden toegediend.^(33,34) Lactobacillen zoals LGG verhogen de effectiviteit van suppletie met BB-12 (met toename van binding aan darmepitheel en mucus).⁽³⁵⁾

Een probioticum kan een kortere periode (enkele weken tot maanden) worden ingenomen, bijvoorbeeld naar aanleiding van een antibioticakuur, maar kan ook langdurig worden gebruikt bij chronische gezondheidsklachten. Probiotica hebben het predicaat 'generally recognized as safe' (GRAS) en zijn eveneens veilig voor kinderen, zwangeren en ouderen.^(3,8,32,36) Bij ernstig zieke mensen kan voorzichtigheid echter geboden zijn. De verreweg belangrijkste reden om van probioticagebruik af te zien is (ernstige) immunodeficiëntie.^(1,3,8,37) Het gebruik van LGG tijdens zwangerschap of het geven van borstvoeding was geassocieerd met een significant kleinere kans op vroegtijdige weeën, respectievelijk een toegenomen immunoprotectieve activiteit van moedermelk.^(36,38,39) In Finland is de consumptie van LGG sinds de introductie in 1990 enorm gestegen; het (zeer kleine) aantal meldingen van bacteriëmie met lactobacillen is desondanks niet toegenomen.^(8,32,39)

Infectieuze diarree

Acute gastro-enteritis

Acute diarree ontstaat meestal door een plotselinge maagdarminfectie met virussen, bacteriën of parasieten. Probiotica zijn uitvoerig getest voor de preventie en behandeling van diarree, met name bij kinderen. Een meta-analyse van 63 klinische studies die zijn uitgevoerd sinds 1980 onderschrijft dat het zinvol is probiotica te geven bij acute infectieuze diarree.⁽³⁾ Het best onderzochte en meest effectieve probioticum bij acute diarree is zonder twijfel LGG.^(10,21,45,46) Een meta-analyse van 8 studies (988 deelnemers) naar de werkzaamheid van LGG (1-10 miljard cfu/dag) bij acute infectieuze diarree bij kinderen (1-36 maanden) laat zien dat LGG de periode van diarree significant bekort met een dag, vooral als deze door het rotavirus wordt veroorzaakt.^(45,47) In verschillende (gerandomiseerde, placebocontroleerde) studies halveerde LGG de duur van (rotavirus) diarree bij kinderen.⁽²¹⁾ Behandeling met LGG is geassocieerd met toename van de productie van rotavirusspecifieke IgA antilichamen, wat suggereert dat LGG de immuunrespons tegen rotavirus verbetert en de kans op herinfectie verlaagt.^(18,21) In een studie was bij 90% van de kinderen met acute diarree die LGG kregen, een significante toename te zien van IgA specifieke antilichaamproducerende cellen tegenover 46% in de placebogroep.^(1,48) Momenteel beveelt de American Academy of Pediatrics LGG aan voor de behandeling van acute infectieuze diarree bij kinderen.⁽⁴⁹⁾

Preventiestudies met een duur tot 1 jaar laten zien dat LGG-suppletie de kans op acute infectieuze diarree iets verlaagt; ook deze studies zijn voornamelijk gedaan met kinderen.^(10,11,21) Bij kinderen in de kinderopvang kon per 7 kinderen 1 geval van rotavirusdiarree worden voorkomen door preventieve suppletie met LGG.^(10,50) Veel studies naar het preventieve en therapeutische effect van LGG bij acute diarree adviseren een dosis van 10 miljard cfu per dag.⁽¹⁰⁾ Maar er worden soms ook hogere doseringen ingezet zoals tot wel 2 biljoen (10^{12}) cfu per dag (bij kinderen ouder dan 1 jaar).⁽¹³⁸⁾ Dergelijke hoge doseringen bleken geen aanleiding te geven tot bijwerkingen en complicaties en werden veilig bevonden. Een dosering van 2 biljoen cfu per dag bleek in deze studie echter even effectief te zijn als een dosering van 20 miljard cfu per dag.

LGG heeft onder meer antimicrobiële activiteit tegen Salmonella, een belangrijke oorzaak van voedselvergiftiging, en Shigella, veroorzaker van dysenterie.⁽¹⁷⁾ In klinisch onderzoek is aangetoond dat LGG een gunstige invloed heeft op het beloop van Shigella-infecties; of LGG ook effectief is bij Salmonellabesmettingen is nog niet goed onderzocht.⁽¹⁷⁾ Een meta-analyse naar het therapeutische effect van lactobacillen bij acute diarree suggereert dat er sprake is van een dosis-respons effect.⁽⁵¹⁾ Een probioticum met BB-12 (en LA-5) kan ook worden ingezet voor de preventie en behandeling van acute diarree.^(21,51) Verschillende studies hebben aangetoond dat suppletie met BB-12 de duur van acute (rotavirus) diarree bij kinderen significant bekort.⁽¹⁷⁾ LGG heeft hier echter de voorkeur vanwege de uitgebreidere wetenschappelijke onderbouwing.

Antibiotica

Antibiotica hebben een negatieve invloed op de hoeveelheid en diversiteit van micro-organismen in het maagdarmkanaal, ook bij afwezigheid van maagdarmklachten zoals diarree of constipatie. Suppletie met een probioticum tijdens en na een antibioticakuur is daarom altijd aan te raden om het microbiële evenwicht te helpen herstellen en zo maagdarmklachten of andere bezwaren zoals een verminderde weerstand tegen te gaan. Het probioticum wordt dan bij voorkeur op een ander tijdstip van de dag ingenomen (minimaal 2 uur gescheiden van de inname van het antibioticum).

Ongeveer 20 tot 30% van de mensen die antibiotica gebruiken, krijgt last van diarree. Vermeerdering van de Clostridium difficile bacterie is de oorzaak van antibiotica-geassocieerde diarree in 25% van de gevallen.⁽³⁾ Diverse placebocontroleerde klinische studies hebben aangetoond dat probiotica helpen om antibiotica-geassocieerde (inclusief clostridium-geassocieerde) diarree te voorkomen bij kinderen en volwassenen.^(2,3,11,53,54) Reden voor de American Academy of Pediatrics om probiotica te adviseren voor de preventie van antibiotica-geassocieerde diarree.⁽⁴⁹⁾ Van de onderzochte probiotica is LGG het effectiefst.^(10,12,55-57) Wel is een voldoende hoge dosis LGG (minimaal 10 miljard cfu/dag bij volwassenen, 1-10 miljard cfu/dag bij kleine kinderen) nodig om de kans op diarree significant te verlagen.^(10,21,55)

Een probioticum met BB-12 en LA-5 verlaagt mogelijk ook de kans op antibiotica-geassocieerde diarree (waaronder clostridium-geassocieerde diarree) door het stimuleren van de weerstand en door toename van het aantal beschermende symbionten.^(17,20,21,58) Bij een groep gezonde vrijwilligers, die een antibioticum innamen (500 mg ampicilline per dag), zorgde suppletie met BB-12 en LA-5 (4 miljard cfu/dag) voor een significant snellere en betere herkolonisatie van het maagdarmkanaal met melkzuurbacteriën dan placebo.^(21,58)

Langdurig gebruik van antibiotica (meer dan 2 weken) en het gelijktijdige gebruik van meerdere antibiotica vergroot de kans op (recidiverende) Clostridium difficile-geassocieerde diarree aanzienlijk, vooral als iemand in een ziekenhuis verblijft. Deze vorm van (recidiverende) diarree, waarbij de samenstelling van de darmflora sterk afwijkend is, vooral als de diarree geregeld terugkomt, is moeilijk te behandelen met antibiotica en/of probiotica.⁽³⁾ Desondanks zijn er aanwijzingen dat LGG in enige mate helpt bij Clostridium difficile colitis.⁽²¹⁾ Primaire preventie van clostridium-geassocieerde diarree is uitermate belangrijk; een review van 25 gerandomiseerde studies suggereert dat effectieve bescherming met probiotica (vooral LGG) mogelijk is in een dosis van minimaal 10

miljard cfu/dag.⁽⁵⁹⁾

Zweren van maag of twaalfvingerige darm

De belangrijkste oorzaak van een zweer in maag of duodenum is de *Helicobacter pylori* bacterie, een gramnegatieve bacterie die in het zure milieu van de maag kan overleven. Ongeveer een vijfde van de mensen die besmet zijn met de bacterie (vaak al op kinderleeftijd) krijgt een maag- of duodenumzweer. De standaardbehandeling tegen *H. pylori* bestaat uit twee antibiotica en een maagzuurremmer (triple therapie). Deze behandeling is effectief in circa 80% van de gevallen, maar werkt bij minder dan 60% van de mensen die zijn besmet met een clarithromycine-resistente *H. pylori*. Verschillende probiotica (waaronder *Lactobacillus* spp. en *Bifidobacterium* spp.) kunnen in aanvulling op de triple therapie het succespercentage van de behandeling verhogen en bijwerkingen van antibiotica verminderen.⁽⁶³⁻⁶⁵⁾ Daarnaast verbeteren probiotica (mede door hun antioxidatieve en ontstekingsremmende werking) de barrièrefunctie van de maagwand en remmen ze ontsteking van het maagslijmvlies.⁽⁶⁵⁾

In een pilotstudie kregen 120 met *Helicobacter* besmette proefpersonen gedurende 7 dagen de triple therapie, de helft van hen kreeg daarnaast gedurende 14 dagen een probioticum met LGG.⁽⁶⁶⁾ Bijwerkingen van de triple therapie (vooral opgeblazen gevoel, diarree, veranderde smaak) traden significant minder op in de LGG-groep, vergeleken met de controlegroep. Dezelfde onderzoeksgroep publiceerde een tweede studie met 60 proefpersonen, van wie de helft naast de triple therapie twee weken LGG innam (tweemaal daags 6 miljard cfu na ontbijt en avondeten) en de andere helft een placebo.⁽¹²⁾ LGG zorgde in deze studie eveneens voor significante afname van bijwerkingen van de triple therapie. Een derde studie, waarin twee verschillende probiotica en een probioticum-combinatie met elkaar werden vergeleken, bevestigde opnieuw dat LGG-suppletie leidt tot een betere verdraagbaarheid van de triple therapie.⁽⁶⁷⁾ Er zijn vooraansnog geen aanwijzingen dat LGG de effectiviteit van de triple therapie verhoogt.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

Suppletie met LA-5 en BB-12 (10 miljard cfu/dag gedurende 4-6 weken) helpt eveneens tegen bijwerkingen van de triple therapie en zorgde in onderzoek voor verbetering van de therapietrouw.^(68,69) Suppletie met LA-5 en BB-12 verlicht de maagontsteking en verhoogt de effectiviteit van de triple therapie waarschijnlijk wel.^(65,68,69) Hierbij is BB-12 verantwoordelijk voor groeiremming van *H. pylori*.⁽⁶⁹⁾ Als de triple therapie niet effectief is tegen de *H. pylori*, wordt de quadruple therapie (met 4 medicijnen) ingezet. Deze quadruple therapie heeft meer kans van slagen als voorafgaande aan deze behandeling gedurende 4 weken een (hooggedoseerd) supplement met LA-5 en BB-12 wordt gebruikt.⁽⁷⁰⁾

Een andere oorzaak van zweren van maag of twaalfvingerige darm is het gebruik van NSAID's. Bij gezonde vrijwilligers is vastgesteld dat (preventieve) inname van LGG (2,4 miljard cfu/dag) het maagslijmvlies significant beschermt tegen beschadiging (en verhoging van de permeabiliteit) door de NSAID indomethacine.⁽⁷¹⁾ LGG beschermde de ingewanden niet; mogelijk was de dosering daarvoor te laag. De beschermende werking van LGG kan te maken hebben met toename van slijmvorming door de maagwand, afname van bacteriële overgroei, stimulering van de lokale immuunrespons en toename van de antioxidantcapaciteit; deze factoren zijn veranderd bij NSAID-geassocieerde gastro-enteropathie en kunnen worden beïnvloed door LGG.⁽⁶⁵⁾