

PROBIOTICA

Buik vol bacteriën

Probiotica worden wel 'goede bacteriën' genoemd. Ze komen van nature voor in onze darmen en zitten daarnaast ook in allerlei zuivelproducten. Omdat probiotica mogelijk bijdragen aan een gezonde darmfunctie, worden speciaal geselecteerde stammen tegenwoordig in groten getale toegevoegd aan gezondheidsbevorderende zuiveldrink, zoals Yakult, Actimel en Vifit. Deze drankjes bevatten melkzuurbacteriën, een van de meest gebruikte bacteriesoorten in de bereiding van levensmiddelen.

Bij gezonde mensen kunnen deze brave bacteriën geen kwaad. Maar zijn ze ook ergens goed voor? Dat is de grote vraag, die volgens velen nog steeds beantwoord moet worden via solide studies. Zuivelproducenten zijn al wel overtuigd, gezien de gezondheidseffecten die op de verpakkingen worden gemeld. Voor dit soort claims moeten ze voortaan

wel dikke dossiers met bewijzen kunnen overleggen aan de Europese voedselautoriteit EFSA in Brussel.

Eén ding staat vast: door de opkomst van probiotica zijn we ons veel bewuster geworden van de bacteriële gemeenschap die binnen in ons leeft. Onze darmflora is cruciaal voor de vertering van voedsel en speelt een sleutelrol in de darmgezondheid. Daar moeten we met zorg mee omgaan.

In deze Chemische Feitelijkheid

- De Context: Veel bacteriële drankjes beloven een goede gezondheid. Hoe komen we aan dat idee?
- De Basis: Wat zit er allemaal in je darmen? En kunnen probiotica daar overleven?
- De Diepte: Probiotica lijken wel een tovermiddel, wetenschappers zoeken nog naar harde bewijzen.

De ontdekking dat **melkzuurbacteriën** gunstig kunnen zijn voor de gezondheid veroorzaakte een stortvloed aan bacteriële yoghurtdrinkjes. De gezondheidsclaims worden binnenkort stevig getoetst door Brussel. Jammer voor alle meelifters.

Gezonde drankjes

Al honderden jaren worden melkzuurbacteriën gebruikt om voedsel langer houdbaar te maken. Denk maar aan kaas, salami, zuurkool of yoghurt. Door fermentatie verlagen de bacteriën de zuurgraad van het voedsel en voorkomen ze dat andere ziekteverwekkende bacteriën kunnen groeien. Bovendien verrijkt dit de smaak en geur.

Aan het eind van de negentiende eeuw bedacht de Russische zoöloog en microbioloog Elie Metchnikoff (1845-1916) dat gefermenteerde melk niet alleen een goede bron is voor calcium, eiwitten en andere nutriënten, maar ook een heilzame werking zou kunnen hebben. Bij het Parijse Pasteur Instituut ontwikkelde Metchnikoff de theorie dat 'slechte' bacteriën in onze ingewanden veroudering en mentale aftakeling bevorderden. Op de Balkan werden mensen heel oud, en hij vermoedde dat dit kwam doordat ze zoveel yoghurt aten. Die yoghurt bevatte juist 'gezonde' bacteriën, zo luidde zijn hypothese. Metchnikoff noemde de melkzuurbacteriën lactobacillen en ging ze produceren in zijn bedrijf Le Ferment. Het was een tijdje in de mode, maar niet iedereen geloofde de microbioloog.



Artists impression van de probiotische bacterie *Lactobacillus paracasei*.

De Spaanse kinderarts Daniel Carasso – zelf afkomstig uit de Balkan – zag er wél wat in. Hij schreef patiëntjes die door een virusinfectie ernstige diarree hadden de Bulgaarse yoghurtdrinkjes voor die zijn vader als eerste commercieel produceerde. En met succes. Het bedrijf dat Carasso later van zijn vader overnam draagt nu nog de koosnaam die zijn ouders voor hem gebruikten: Danone.

ONGEDEERD

De echte basis voor de vele yoghurtdrinkjes met probiotica die nu in de winkels liggen, werd gelegd in Japan. De arts Minoru Shirota (1899-

1982), een bewonderaar van het werk van Metchnikoff, wist een melkzuurbacterie te selecteren die de maag ongedeerd kan passeren en dus levend de darmen kan bereiken. Deze melkzuurbacterie is naar hem vernoemd: *Lactobacillus casei Shirota*. In 1935 produceerde hij zijn eerste flesje Yakult, geïnspireerd door het woord 'Yahurto' dat yoghurt betekent in het Esperanto. In 1994 kwam Yakult op de Nederlandse markt, het eerste Europese land dat door de Japanners werd aangedaan vanwege onze sterke zuiveltraditie.

Andere zuivelfabrikanten volgden snel en inmiddels zijn er vele probioticaproducten op de markt. We kennen ze vooral als zuiveldrankjes met namen als Activia, Actimel en Vifit, maar er bestaan ook probiotica in poeder- of pilvorm. Daarin zitten meestal lactobacillen die lactose omzetten in melkzuur, of bifidobacteriën die veelal azijnzuur produceren. Van beide bacteriesoorten zijn de eigenschappen en veiligheidsaspecten goed onderzocht. Gewone yoghurt bevat eveneens melkzuurbacteriën (zoals *Lactobacillus bulgaricus* en *Streptococcus thermophilus*), maar deze gaan gewoonlijk dood voordat ze de darmen bereiken. Elke fabrikant heeft zijn eigen favoriete probioticastam geselecteerd. Meestal gaat het om één specifieke stam, soms is het een mengsel van twee soorten. Activia bevat bijvoorbeeld *Bifidus essensis*, in Actimel zit *Lactobacillus casei defensis* en Vifit bevat *Lactobacillus rhamnosus Goldin en Gorbach (LGG)*.

FUNCTIONAL FOODS

De bacteriedrankjes scharen we tegenwoordig onder de functional foods. Het zijn geen medicijnen, maar ook geen gewone voedingsmiddelen omdat verondersteld wordt dat ze een gunstig effect hebben op de gezondheid. Probiotica helpen het microbiële evenwicht in de darm

CODE VOOR GOED GEDRAG

Het Voedingscentrum heeft een gedragscode Gezondheidseffecten opgesteld. Daarin staat waaraan de wetenschappelijke onderbouwing van gezondheidsclaims van voedingsmiddelen zou moeten voldoen. Enkele producenten hebben op vrijwillige basis hun product en de geclaimde werking laten beoordelen door een onafhankelijk panel van deskundigen.



Lactobacillus casei Shirota

Kan bijdragen aan een evenwichtige darmflora door een toename van het aantal lactobacillen.



Lactobacillus rhamnosus GG

Ondersteunt de barrièrefunctie van de darm



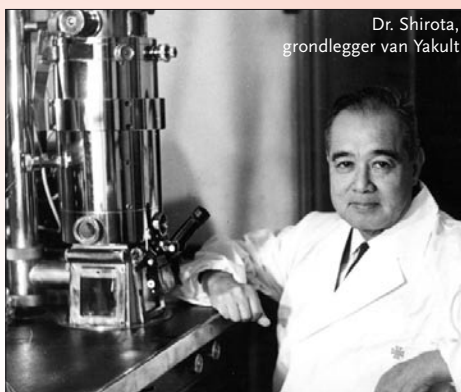
Bifidus essensis

Bevordert de darmassage bij personen met een trage stoelgang en verhoogt de hoeveelheid bifidobacteriën in de dikke darm.

BROUWEN MET BACTERIËN

Voor het bereiden van een bacteriedrankje bestaat geen vast recept. Meestal wordt eerst het yoghurtdrinkje gemaakt en daarna de probioticastam toegevoegd. Sommige probiotica groeien namelijk niet goed in yoghurt, of ze verstoren de yoghurtproductie. Vandaar dat ze gevriesdroogd of gesproeidroogd als een poeder worden toegevoegd aan de kant-en-klare zuivelproducten. Andere probiotica groeien gewoon naast de andere yoghurtbacteriën mee tijdens de fermentatie van de melk.

Bij de productie van Yakult fermenteert men de melk uitsluitend met de bacteriestam *Lactobacillus casei* Shirota. De gevriesdroogde bacteriestam van het Japanse moederbedrijf wordt daarvoor speciaal naar de productiefaciliteit in Almere gevlogen. Daar kweekt men de cultuur stapsgewijs op, totdat het volume voldoende is om de 24.000 liter grote productietanks te beënten. Na zeven dagen fermenteren zijn er voldoende bacteriën om de plastic flesjes af te vullen. Vanaf die productiedag is de cultuur in het



Dr. Shirota,
grondlegger van Yakult

flesje een maand houdbaar.

Vóór het aanvullen voegt men nog een glucosestroop toe om ervoor te zorgen dat de bacteriën levend aankomen in de darm. Bacteriën blijken in een koolhydratenmatrix beter de maag te overleven. Verder helpt de glucosestroop om de bacterie in het flesje 'fit' te houden, en niet onbelangrijk: het maskeert de lage zuurgraad, waardoor het drankje beter smaakt. |

te verbeteren en kunnen zo een positief effect hebben op de algehele gezondheid van de mens. Zolang de goede bacteriën maar in de meerderheid zijn, krijgen de slechte minder kans zich te ontwikkelen, aldus de hypothese. Daarom wordt geclaimd dat het nuttig kan zijn geregeld wat extra bacteriën in je darmen te stoppen, ook wanneer je geen gezondheidsklachten hebt. Want het evenwicht in de darm kan worden verstoord door tal van factoren, zoals stress, ouder worden, infecties, ziekten, het gebruik van antibiotica en andere medicijnen, bestraling, weinig beweging, alcohol, roken en zelfs het klimaat.

Voorlopig ontbreekt het echter nog aan hard bewijs dat probiotica nuttig zijn voor mensen zonder darmklachten. Voor een blijvende goede werking van de darmen volstaat volgens maag-lever-darmartsen een



Bifidobacteriën behoren tot de probioticastammen waarvan een gezondheidsbevorderend effect wordt geclaimd.

gezonde levensstijl. Dat betekent voldoende vocht, vezels en beweging. Maar bij gezonde mensen zijn geen ongewenste bijwerkingen gevonden van probiotica. Anders gezegd: baat het niet, dan schaadt het niet.

Als het gaat om het heilzame effect van probiotica passeren vele aandoeningen de revue: van het prikkelbare darm syndroom tot allergieën en darmkanker. Veel van deze claims zijn niet onderbouwd, maar in steeds meer gecontroleerde studies wordt gekeken naar het effect van probiotica. Ze kunnen helpen bij bepaalde darmklachten zoals verstopping, en bij diarree veroorzaakt door het gebruik van antibiotica, bij reizigersdiarree en diarree door rotavirusinfecties bij kinderen, zo meldt het Voedingscentrum. Mensen die last hebben van deze darmklachten, kunnen dus baat hebben bij een dagelijks flesje probiotica. Maar blind grijpen in de supermarkt heeft geen zin. Niet alle producten helpen namelijk even goed. Dat hangt af van de bacteriesoort die in het drankje zit.

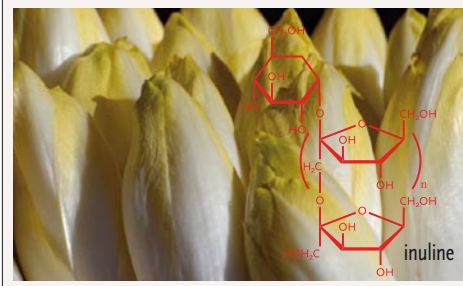
BESCHERMING

De Europese Commissie wil consumenten beter beschermen tegen onjuiste informatie en gaat de gezondheidsclaims op verpakkingen van probiotica aan strenge banden leggen. Alleen bewezen effecten mogen worden vermeld. Dat staat in de Verordening voedings- en gezondheidsclaims (2006/1924/EC) die op 1 juli 2007 officieel van kracht werd. De verordening omschrijft algemene

PREBIOTICA

Naast probiotica bestaan er ook prebiotica. Dit zijn onverteerbare voedingsvezels die de groei van bepaalde bacteriën in de dikke darm zouden stimuleren en zo een gunstig effect zouden hebben op de darmflora. Voedingsvezel is een verzamelaar voor allerlei plantaardige koolhydraten (oligosacchariden en polysacchariden) die niet door de spijsverteringsenzymen worden afgebroken en de maag en dunne darm rustig passeren. In de dikke darm worden ze door bacteriën omgezet in kortketenvetzuren (zoals azijnzuur en boterzuur) die de darmpassage versnellen.

Een voorbeeld van een prebioticum is inuline. Dit zit onder meer in uien, asperges en chichorei. Deze wortel van de witlofplant wordt gebruikt voor de productie van inuline en oligofructose en bevat liefst 15 tot 20% inuline. Niet alle koolhydraten zijn potentiële prebiotica. Het meeste zetmeel in bruinbrood wordt bijvoorbeeld gewoon afgebroken door enzymen in de dunne darm. |



gezondheidsclaims die gebaseerd zijn op breed aanvaarde kennis – bijvoorbeeld dat calcium goed is voor de botten. De claim dat probiotica de darmflora helpen verbeteren valt hier ook onder. Klinische studies moeten dan aantonen dat de darmflora plaatselijk wordt verrijkt met probiotica.

Bedrijven en brancheorganisaties in Nederland konden bij het ministerie van VWS een verzoek met onderbouwing indienen om een claim op de generieke lijst te plaatsen. De Europese Voedselveiligheidsautoriteit EFSA beoordeelt de claims en brengt advies uit aan de Europese Commissie, waarna de uiteindelijke lijst eind januari 2010 door de EU moet zijn vastgesteld. Producenten van bacteriedrankjes moeten voortaan dus dikke stapels wetenschappelijke rapporten overleggen om op hun producten een gezondheidsclaim te mogen voeren, zoals 'verbetert mogelijk de stoelgang'. De werking moet bewezen zijn bij mensen. Maar de nieuwe regels hebben ook een voordeel: de meelifters, bedrijven die *me-too's* op de markt zetten zonder onderbouwing, worden er zo uitgefilterd. |

In onze darmen gaan probiotische bacteriën de **competitie** aan met miljarden darmbacteriën. Maar eerst moeten ze de aanval overleven van enzymen, zuren en galzouten van het spijsverteringsstelsel.

Strijd in de darmen

Ons spijsverteringsstelsel loopt van mond tot kont door ons lichaam. Van boven gaat het voedsel erin en alles wat onverteerbaar is komt er van onderen weer uit. Ondertussen worden voedingsstoffen als vetten, koolhydraten, eiwitten, vitaminen en mineralen via de darmen opgenomen in ons bloed.

In de dikke darm krijgen we daarbij hulp van miljarden darmbacteriën die leven van de voedselcomponenten die we zelf niet kunnen afbreken in de dunne darm. Deze bacteriën breken onverteerbare voedingsvezels af en maken belangrijke stoffen aan, zoals vitamine K dat een essentiële rol speelt bij de bloedstolling. Bij de afbraak van onverteerde koolhydraten ontstaan nuttige korteketenvezuren zoals azijnzuur, propaanzuur en boterzuur. Boterzuur is een belangrijke energiebron voor de darmcellen in de epitheellaag en stimuleert de peristaltiek,

het samentrekken van de darm. De peristaltische beweging zorgt niet alleen voor de doorvoer van voedsel, maar ook dat bacteriën niet 'omhoog kruipen'.

De darmflora in de dikke darm ontwikkelt zich in onze eerste levensjaren. Bij de geboorte zijn onze darmen steriel, maar daarna begint al snel de invasie met bacteriën – zowel uit de directe omgeving als via de moedermelk. Deze bacteriën hechten zich aan de darmwand en zo bouwt de darmflora zich langzaam op. De darmflora is zelfs noodzakelijk voor een goede ontwikkeling van de darm en van het afweersysteem, zo blijkt onder meer uit studies met kiemvrije dieren.

Iedereen ontwikkelt zijn eigen unieke darmflora, afhankelijk van genetische factoren, bloedgroep, leefstijl, eetpatroon en leeftijd. Eenmaal volwassen blijft de samenstelling redelijk stabiel. Zelfs een antibioticakuur die zowel 'kwade' als

'goede' bacteriën uitschakelt kan daar geen blijvende verandering in brengen. Het kan een paar maanden duren, maar uiteindelijk wordt na zo'n kuur weer een samenstelling bereikt die veel lijkt op de oorspronkelijke darmflora en die in balans is met de omstandigheden in de darm.

BIJSTUREN

Die balans denken onderzoekers een beetje te kunnen bijsturen met pre- of probiotica. Hun aandacht richt zich vooral op lactobacillen in de dunne darm en bifidobacteriën in de dikke darm. Beide micro-organismen produceren zuren die de groei kunnen onderdrukken van schadelijke bacteriën die de maag hebben overleefd.

Belangrijk bij deze balans is dat er in de dikke darm beperkt plek is. Vol is vol. Waar een nuttige bacterie zit, kan geen schadelijke bacterie zitten en voedsel dat door nuttige bacteriën wordt opgegeten is op. Dus hoe meer nuttige darmbacteriën hoe beter, want als de schadelijke bacteriën de overhand krijgen worden we ziek, bijvoorbeeld door een voedselvergiftiging of een buikgriep. Of in het ergste geval door darmziekten als ontstekingen, zweren en kanker.

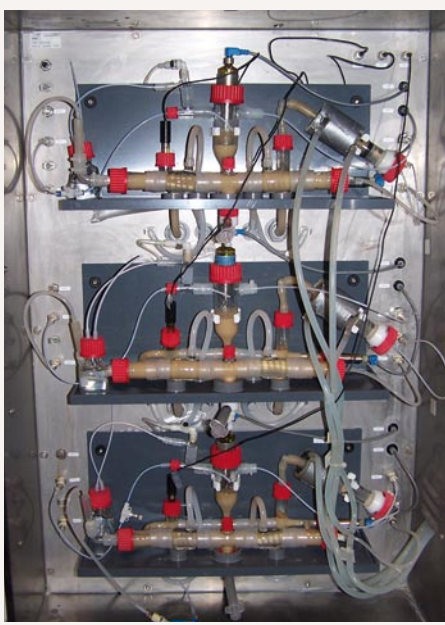
HINDERNISSEN

Om een rol te kunnen spelen in de darmen moeten probiotica uit een zuiveldrankje wel eerst een paar hindernissen overleven. Hun overlevingsrace begint gelijk al na het doorslikken. Het zure maagsap dat nodig is voor de vertering van voedsel is ook de eerste verdediging tegen schadelijke indringers. Bacteriën worden gewoonlijk door het maagzuur uitgeschakeld. Probiotica zijn er daarom op geselecteerd dat ze de zure omgeving van de maag zo goed mogelijk

KUNSTDARM ALS MODEL

Zowel voeding als geneesmiddelen hebben effect op de gezondheid van de darm. Hoe dat precies werkt en of het om een positief of negatief effect gaat is niet makkelijk *in vivo* te onderzoeken. En wachten tot de feces de darmen verlaat heeft niet veel zin. Tussen inname en analyse zit dan een te groot tijdsverschil, dat kan oplopen tot wel 36 uur. In die tijd zijn de meeste stoffen die door de darmbacteriën worden geproduceerd al opgenomen en valt er in de feces weinig meer te meten.

Daarom heeft TNO een *in vitro* model ontwikkeld van het maagdarmkanaal: het *TNO Intestinal Model*, kortweg TIM. Via TIM kan men op de plek van de fermentatie monsters nemen. Dit maakt het mogelijk het effect te bestuderen van pre- en probiotica. Het TNO-model wordt gebruikt om voorspellingen te doen vóórdat men experimenten gaat doen bij proefpersonen.



DARMFEITEN

Strikt genomen is darmflora een achterhaalde term, omdat *flora* verwijst naar planten terwijl het om bacteriën gaat. Om die reden spreken onderzoekers tegenwoordig van de *microbiota*. Enkele saillante feiten op een rij:

- ✓ de darmflora beslaat 30-50 procent van het volume van de dikke darm
- ✓ bevat 10^{14} bacteriën (honderdduizend miljard), dit is tienmaal zoveel als het aantal lichaamscellen (10^{13})
- ✓ bestaat uit 500-1000 verschillende soorten bacteriën, zowel 'goede' als 'slechte'
- ✓ weegt in totaal 0,5 tot 1 kilo
- ✓ is individueel verschillend, net als een vingerafdruk
- ✓ ongeveer 50 procent van wat we elke keer in het toilet deponeren bestaat uit bacteriën
- ✓ als je alle bacteriën uit je darmen achter elkaar zou leggen krijg je een lint dat liefst twee keer de wereld rondgaat.



kunnen trotseren. In de dunne darm krijgen ze een tweede klap door de hoge concentratie aan galzouten en spijsverteringsenzymen van de alvleesklier. Ze worden geknipt en geschoren door proteases. De eiwitten die door de celmembranen uitsteken worden afgeknipt waardoor het oppervlak van de bacteriën verandert, zo liet een *in vitro* studie met een darmmodel van TNO zien. Dit kan invloed hebben op de interactie en de hechting met darmwandcellen.

Vanwege de veldslag in de maag bevat de dunne darm in het begin van nature weinig bacteriën, slechts honderd per gram. Dit loopt op tot zo'n een tot tien miljoen aan het eind van de darm. Dit aantal is vergelijkbaar met de hoeveelheden die in probioticadrinkjes zitten. In de dunne darm kunnen probiotica – en dan met name de lactobacillen – het meeste effect behalen, zo verwachten wetenschappers.

Samen met de onverteerbare voedselresten komen de probiotica tussen de vele bacteriën in de dikke darm terecht. Hier

wordt water en zout door de darm onttrokken, waardoor de ontlasting indikt. In de dikke darm kan een probioticum met bifidobacteriën een gunstige uitwerking hebben, of een prebioticum dat de aanwezige bifidobacteriën kan stimuleren. Probiotica voor een betere stoelgang zijn over het algemeen ook meer actief in de dikke darm. De kans dat een probioticum in de dikke darm lang effect heeft is helaas een stuk kleiner. Om de microbiotische samenstelling te beïnvloeden moet het zijn eigen plekje weten te veroveren. De competitie is echter groot: de dikke darm bevat circa honderd miljard bacteriën per gram. Alle bacteriën die niet aan de darmwand kunnen hechten, verdwijnen weer langs de natuurlijke weg.

OVERLEVING

TNO heeft via het darmmodel onderzocht of de bacteriën levend en wel de dikke darm bereiken. Deze studies laten zien dat gemiddeld circa 10 procent van de lactobacillen en zo'n 25 procent van de bifidobacteriën uit een probiotisch drankje de dikke darm weet te bereiken. Dit is afhankelijk van de gevoeligheid van de bacteriestam. Van de ene bacteriestam blijft slechts 0,01 procent over, van een andere stam 35 procent. Het grootste deel overleeft de aanval van het maagzuur en gal niet. Daarom moeten er ook zoveel bacteriën in een portie zitten.

Door dagelijks probiotica in te nemen, neemt het aantal bacteriën gedurende de eerste twee weken toe. Dit kan oplopen tot 2 procent van de darmflora. Het effect is echter niet blijvend. Zodra je stopt met het innemen van het probioticum neemt dit aantal weer langzaam af tot

DIK DOOR DE DARMEN?

Dikke mensen blijken een andere darmflora te hebben dan slanke mensen. Of dit een kwestie is van oorzaak of gevolg is helaas niet duidelijk. Wel hebben onderzoekers ontdekt dat er een verband is tussen micro-organismen in de darm en (over)gewicht. Muizen die geen bacteriën in hun darm hebben (kiemvrij) worden een stuk moeilijker dik dan muizen die wel darmbacteriën hebben. En breng je de bacteriën die leven in de darmen van dikke muizen over naar de darmen van slanke muizen, dan worden de dunne muizen dik. De vraag is of deze mensen ook slank(er) worden wanneer je ze de goede darmflora geeft van gezonde, slanke mensen. De afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van het AMC in Amsterdam doet hier onderzoek naar.



Het AMC werkt ook aan een bijzondere poepstudie die positief lijkt uit te werken voor patiënten met een ernstige chronische diarree als gevolg van eerdere behandeling met bepaalde antibiotica. Zij hebben last van een ontsteking van de dikke darm (*pseudomembraneuze colitis*) door een overmaat van bepaalde *Clostridium*-stammen. Als remedie krijgen de patiënten via een sonde in hun dunne darm de feces van gezonde familieleden. Het idee van deze fecesdonatie komt uit Denemarken, waar de methode al dertig jaar wordt gebruikt.

nul. Na één tot drie weken zijn ze weer uit het lichaam verdwenen. Het probioticum blijkt het uiteindelijk altijd te verliezen van de rest van de darmflora; vandaar dat je het moet blijven gebruiken.

Om zoveel mogelijk bacteriën levend aan je darmflora toe te voegen, kun je dat het beste doen tijdens of na het ontbijt. Vóór het ontbijt is niet zo handig, want het zuurgraad van een nuchtere maag is erg laag. Veel bacteriën sterven dan af. Een volle maag heeft door de hoeveelheid voedsel een vrij hoge pH, die pas geleidelijk steeds zuurder wordt. Ook kun je het beste een zo vers mogelijk bacteriedrankje drinken. Het aantal levende bacteriën in een potje dat in de koelkast staat te wachten, daalt per dag.

WELKE, WAAR EN HOEVEEL

- | |
|--|
| <p>maag: $10^1 - 10^3$ cfu/ml</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactobacillen • Streptococci • Enterobacteriën • Bacteroides-, Prevotella-, Porphyromonas Groep |
| <p>dunne darm: $10^3 - 10^7$ cfu/ml</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactobacillen • Streptococci • Enterobacteriën • Bacteroides-, Prevotella-, Porphyromonas Groep |
| <p>dikke darm: $10^9 - 10^{12}$ cfu/ml</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bifidobacteriën • Bacteroides-, Prevotella-, Porphyromonas Groep • Enterobacteriën • Enterococci • Lactobacillen • Clostridia • Fusobacteriën • Veillonella • Staphylococci en andere |

cfu = kolonievormende eenheden

Probiotica zijn geen onzin, ze doen echt iets. Maar hoe? Wetenschappers tasten nog in het duister over de wisselwerking tussen probiotica met de darmflora en de darmwand. **Nieuwe studies** moeten uitkomst brengen.

Verlangen naar bewijs

De darmflora is lang verwaarloosd gebleven als onderzoeksgebied, onder andere doordat het zo lastig te onderzoeken valt. Maar geen arts of wetenschapper twijfelt er meer aan dat de darmflora een belangrijke rol speelt voor onze gezondheid. Minder helder is hoeveel probiotica daaraan bijdragen, laat staan hoe dat precies in zijn werk gaat. De effecten van probiotica bestuderen en daaruit onweerlegbare conclusies trekken is geen sinecure, want onze darmen zijn complexe ecosystemen die verschillen van individu tot individu. Veel bewijzen over de werking van probiotica zijn nog anekdotisch van aard, en de studies naar gezondheidseffecten ontberen vaak voldoende kwaliteit.

Ook de meta-analyses van de Cochrane Collaboration, waarbij de effecten van meerdere klinische trials worden gepoold, laten in veel gevallen geen overtuigende resultaten zien. Er is bijvoorbeeld gekeken naar het effect van probiotica op de vermindering van darmaandoeningen zoals de ziekte van Crohn, dikkedarm-

ontsteking, allergieën bij kinderen, en *Clostridium difficile*-geassocieerde darmontsteking, maar de conclusie is veelal hetzelfde: ook al is het resultaat soms licht positief, méér en beter onderzoek blijft nodig.

Zelfs bij de meest overtuigende meta-analyses, die aangeven dat probiotica de duur verkorten van acute diarree door infecties of antibioticagebruik, zijn kanttekeningen te plaatsen. Bij de analyse worden de resultaten op één hoop gegooid van *Lactobacilli spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.* of *Saccharomyces boulardii* die apart of in combinatie en met verschillende doseringen werden gebruikt. De vraag is of dat wel mag. Het ene probioticum is het andere niet, zoveel is inmiddels wel duidelijk. Een effect gevonden bij *Lactobacillus GG* mag niet generaliseerd worden naar bijvoorbeeld een *Lactobacillus reuteri* of een bifidobacterie. Bij mengsels van bacteriën is het helemaal afwachten hoe dat uitpakt – hoe goed je het ook eerst in het lab hebt getest.

KLINISCH RELEVANT?

Een goede ontwikkeling is dat inmiddels veel – en goed opgezet – onderzoek loopt in de medische sector. Wel bestaat er nog een groot gebrek aan onderzoek dat de verschillende bacteriestammen onderling vergelijkt. Welk probioticum werkt het beste? En wat is dan de dosis-effect relatie? Daar is nog niet naar gekeken, concludeerden probioticaonderzoekers in 2008 tijdens het TNO-congres *Beneficial Microbes*. En wanneer een effect statistisch significant is, is de volgende vraag of het ook klinisch relevant is. Is het effect zodanig dat een arts zijn patiënten dagelijks probiotica wil voorschrijven?

Het effect van probiotica op diarree is wel makkelijk te meten: het stopt of het stopt niet. Daarbij kun je kijken naar de duur en ernst van de diarree en naar de soort. Is het veroorzaakt door gebruik van antibiotica of is het een reizigersziekte opgelopen tijdens een vakantie in verre oorden? Probiotica kunnen in dat geval helpen de darmflora sneller te laten herstellen. Een gezondheidsclaim als 'kan bijdragen aan een evenwichtige darmflora door een toename van het aantal lactobacillen' lijkt dan plausibel.

De bewering dat probiotica de weerstand van gezonde mensen helpt verhogen is lastig te bewijzen. Want wat is weerstand precies? Daar bestaat geen hard klinische eindpunt voor, zoals een verhoging van het titergehalte van antistoffen in bloed.

MOLECULAIRE VERKLARING

Antonien dat iemand die geen klachten heeft nóg gezonder kan worden, is erg lastig. Toch hebben Nederlandse onderzoekers van het Topinstituut Food & Nutrition en van de universiteiten in Maastricht, Wageningen en Nijmegen



Via ELISA-studies kan in het laboratorium onderzoek worden gedaan naar eiwitten van probiotische bacteriën.

GIST UIT DE TROPEN

Gisten hebben een plek verworven in de lijst met probiotica, met name de tropische giststam *Saccharomyces boulardii*, een familielid van de bekende bakkergist *Saccharomyces cerevisiae*. De Franse wetenschapper Henri Boulard ontdekte in 1923 bij toeval de positieve werking van deze gist nadat hij inwoners van Zuidoost-Azië zag kauwen op lycheeschillen om de symptomen van cholera te verminderen. De gist hielp de natuurlijke darmflora op een effectieve manier te herstellen. De werking wordt toegeschreven aan verschillende mechanismen. Zo scheidt de gist een protease uit dat toxines kan afbreken van ziekteverwekkers zoals *Clostridium difficile*. Of de gist verhindert dat pathogenen zoals *Escherichia coli* en *Salmonella typhimurium* (die acute diarree kunnen veroorzaken) zich hechten aan de darmwand, doordat de bacteriën sterker hechten aan de suikermoleculen aan de buitenkant van de gistcel. De ongewenste indringers verdwijnen vervolgens met de rest van de voedselresten uit



de darmen. Belgische onderzoekers van de Vrije Universiteit Brussel vonden dat *S. boulardii* niet alleen bepaalde bacteriële toxines aanpakt, maar ook een gunstig effect heeft bij het behandelen van acute gastro-enteritis en bij de preventie van antibioticageassocieerde diarree.

een eerste poging gewaagd door op moleculair niveau de interactie te onderzoeken tussen de melkzuurbacterie *Lactobacillus plantarum* en de menselijke darmwand. Daartoe keken ze naar duizenden genen in darmepitheelcellen na het slikken van bacteriedrankjes. En dit geheel volgens de kunst van het medisch onderzoek: gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd en cross-over. Cross-over omdat alle interventies zijn uitgevoerd op gezonde, niet-rokende proefpersonen. Dit is belangrijk om responsverschillen beter te kunnen vergelijken. Elk individu is immers anders. Het verschil in levensstijl, eetpatroon en genetische opbouw geeft een ander basisniveau van immunactiviteit en genexpressie.

Een aantal uur na inname van het probiotische drankje nam een gastroenteroloog wat weefsel af van het bovenste deel van de dunne darm. Op die plek werd het meeste effect verwacht, omdat het begin van de dunne darm van nature arm is aan natuurlijke bewoners. Op moleculair niveau reageerde het darmslijmvlies van gezonde proefpersonen op dezelfde manier: het afweersysteem werd na het bacteriedrankje in een verhoogde staat van paraatheid gebracht. Dit is voor te stellen als een soort 'code oranje': de beveiliging staat paraat, maar doet verder nog niks. De probiotica worden verder net als de normale darmbacteriën getolereerd en het afweersysteem laat ze ongemoeid.

Een andere opvallende uitkomst was dat

het uitmaakt in welke groeifase de probiotica zich bevinden. Bacteriën die waren uitgegroeid (deze zitten in de yoghurt-drinkjes) hadden een veel groter effect op het immuunsysteem dan bacteriën die nog druk aan het delen waren. Dit kan komen door het verschil in samenstelling van de bacteriële celwand tijdens de verschillende groeifasen. De celwand van de bacterie is het eerste waarmee het darmweefsel in contact komt.

ONBEANTWOORD

De vraag of dit parate afweersysteem ook beter en sneller in staat is om ziekteverwekkers te bestrijden, is nog niet beantwoord. Ook niet of dit wel gewenst is, gezien de kans op autoimmuunziekten. Dit zal nog veel onderzoek vergen met grotere groepen en bij voorkeur met een klinisch eindpunt. Verder gaan de wetenschappers op zoek naar de bacteriële moleculen die de immunreactie veroorzaken. Op die manier hopen ze een algemeen interactiemechanisme te kunnen achterhalen.

Daarnaast willen de betrokken microbiologen aan de slag met nieuwe genetische technieken (*bacterial metagenomics*) om de genetica in de darmen in kaart te brengen. Want wanneer je weet hoe het daarbinnen geregeld is, kun je ook meer zeggen over de afwijkingen die je aantreft bij mensen. En dat niet alleen: ook hoe je die afwijkingen zou kunnen beïnvloeden. Misschien wel met probiotica.

DRAMA IN DE DARM

Begin 2008 bracht het UMC Utrecht het nieuws naar buiten dat een onderzoek met probiotica was uitgelopen op een dramatische mislukking. Het ging om de PROPATRIA-studie, acroniem voor 'probiotica in pancreatitis trial'. Via deze landelijke klinische studie werd het effect van probiotica onderzocht bij patiënten die op de Intensive Care lagen met *pancreatitis*, een acute ontsteking van de alvleesklier. Alleen al in ons land krijgen jaarlijks circa 3000 mensen deze onbehandelbare aandoening; tien procent van hen overlijdt. Tijdens het door het UMCU gecoördineerde onderzoek werd de helft van de deelnemers behandeld met een placebo, de andere helft ontving een cocktail met zes verschillende probiotische bacteriestammen: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. lactis*, *B. bifidum* en *B. lactis*, die overigens afwijken van de bacteriën in de gezondheidsbevorderende drankjes in de supermarkt.

Tegen alle verwachtingen in wist deze bacteriemix het aantal ontstekingen niet te verminderen. Sterker nog, de sterfte onder patiënten die probiotica toegediend kregen bleek ruim 2,5 keer zo hoog als in de controlegroep: 16 procent tegenover 6 procent. Acht van de patiënten die probiotica kregen overleden door een ernstige doorbloedingsstoornis van de dunne darm, waardoor een deel van hun darm afstierf. In de controlegroep kwam deze aandoening niet voor.



Omdat voor de gehele patiëntengroep het sterftepercentage bijna uitkwam op het gebruikelijke gemiddelde van tien procent, opperden verschillende deskundigen en statistici dat de resultaten op toeval berustten. Het kon zijn dat de dobbelsteen relatief wat vaker de meest doodzieke mensen in de behandelgroep heeft gestopt. Volgens de onderzoekers zelf gaat deze vlieger helaas niet op. Zij wijten de doodsoorzaak aan de probioticamix. Om uit te zoeken hoe dit kon gebeuren, gaat de Utrechtse groep twee hypothesen verder bestuderen: of de bacteriën in de darm hebben een lokale ontsteking veroorzaakt, of de toegevoegde microben hebben zuurstof aan de darm ontnomen. Beide mechanismen kunnen afsterving veroorzaken.

Meer weten

AANBEVOLEN LITERATUUR

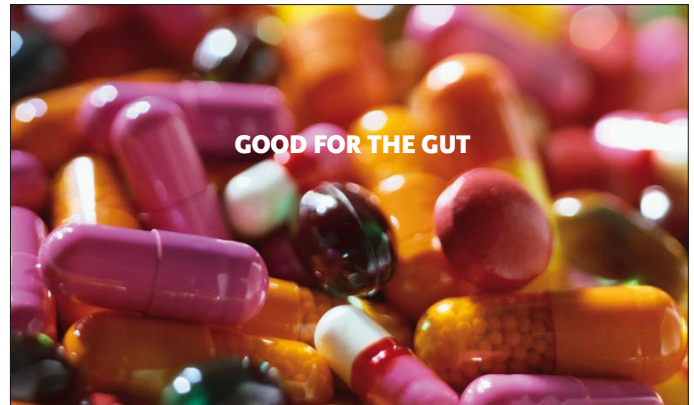
- Stichting Biowetenschappen en Maatschappij. Darmflora, samen leven met bacteriën, Den Haag, 2006.
- Huffnagle G, Wernick S. De probiotica revolutie, Uitgeverij Thoris, Amsterdam, 2007.
- Chemische Feitelijkeid Hooikoorts, M. van Zundert, nr 242, 2008.
- Chemische Feitelijkeid Functionele voedingsmiddelen, C. Schlax, nr 187, 2001.
- De balans. Functionele aspecten van de darmflora. Yakult Europe, 2001.
- Katan MB. De probiotische yoghurt Activia: versnelde darm-passage wel aangetoond, maar bevordering van de stoelgang niet. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 2008;152:727-30.

AANBEVOLEN WEBSITES

- www.gutflora.org: de Gut Flora Foundation geeft informatie over de geschiedenis, de werking, de naamgeving en de veiligheid van probiotica.
- <http://probiotica.startpagina.nl>: startpagina voor probiotica.
- www.voedingscentrum.nl: site van het voedingscentrum, zoek op probiotica.
- www.kennislink.nl: zoek op termen als darmflora, probiotica, darmgezondheid.
- www.cochrane.org: de Cochrane Collaboration maakt systematische reviews van de effecten van behandelingen in de gezondheidszorg gebaseerd op evaluatie van klinische trials.
- www.yakult.nl: website van Japans-Nederlandse producent van probiotische drank.

VOOR OP SCHOOL

1. Noem vier factoren die het evenwicht in de darmen kunnen verstoren. Geef bij elk een toelichting.
2. Noem twee overeenkomsten en twee verschillen tussen probiotica en prebiotica.



Synbiotica zijn producten die zowel probiotica als prebiotica bevatten. De prebiotica bevorderen de groei van de probiotica en hebben zo een synergetisch effect.

3. Noem vijf levensmiddelen waarvoor bij de bereiding gebruik wordt gemaakt van micro-organismen. Noem ook de micro-organismen.
4. Lactobacillen zetten lactose om in melkzuur. Geef de structuurformules van het disaccharide lactose en van rechtsdraaiend melkzuur. Uit welke monosachariden bestaat lactose?
5. Mensen met lactose-intolerantie krijgen na consumptie van melk last van diarree. Wat is de oorzaak van deze intolerantie?
6. Inuline is een oligosaccharide dat bestaat uit vijf tot zestig fructofuranose-ringen en een glucopyranose-ring. Geef een uitgebreide beschrijving van inuline aan de hand van de structuurformule.
7. Noem drie functies van de glucosestroop in Yakult en andere probiotica-producten.
8. Wat zijn proteases? Hoe knippen deze enzymen eiwitketens van de wand van bacteriën?
9. Hoe beïnvloedt het verwijderen van eiwitketens de hechting van bacteriën aan de darmwand?
10. Hoe verandert de pH van de maag tijdens het eten? Zoek op het web. Zoektermen: food, digestion, stomach, pH, gradient.

COLOFON

Chemische Feitelijkeheden: actuele encyclopedie over moleculen, mensen, materialen en milieu. Losbladige uitgave van de KNCV, verschijnt driemaal per jaar met in totaal tien onderwerpen.

Redactie:
Arno van 't Hoog (C2W)
Marian van Opstal (Bèta Communicaties)
Arthur van Zuylen (Bèta Communicaties)
Gerard Stout (Noordelijke Hogeschool Leeuwarden)

Basisontwerp: Menno Landstra

Redactie en realisatie:
Bèta Communicaties
tel. 070-306 07 26
betacom@planet.nl

Fotoverantwoording:
Foto's zonder bronvermelding zijn afkomstig van www.istockphoto.com

Uitgever:
Roeland Dobbelaer, Bèta Publishers
Postbus 249, 2260 AE Leidschendam
tel. 070-444 06 00, info@betapublishers.nl

Abonnementen:
Abonnementenland, Antwoordnummer 1822
1910 VB Uitgeest
tel. 0900-226 52 63 (€ 0,10/minuut)
vanwebsite@aboland.nl

Abonnementen kunnen elk moment ingaan en worden jaarlijks stilzwijgend verlengd tenzij voor 1 december van het lopende jaar een schriftelijke opzegging is ontvangen.

Een abonnement op Chemische Feitelijkeheden geeft via de website toegang tot 10 nieuwe edities per jaar en het totale online archief. Daarnaast ontvangen abonnees in drie zendingen per jaar de losbladige edities.

Voor particulieren:
Online toegang met inlogcode en papieren editie (inclusief verzamelmap): € 78,-.
Leden van KNCV, KVVC en NVON krijgen € 10,- korting.

Voor bedrijven en (onderwijs-)instellingen:
Onbeperkt toegang tot de digitale edities op basis van IP-adres en papieren editie in drievoud (inclusief verzamelmappen): € 234,-.

Kijk voor meer informatie op
www.chemischefeitelijkenheden.nl

PROBIOTICA

editie 59
nummer 255
juni 2009

Met dank aan:

- Prof.dr. Michiel Kleerebezem NIZO Food Research BV michiel.kleerebezem@nizo.nl
- Dr. Koen Venema TNO Kwaliteit van Leven koen.venema@tno.nl
- Dr. Hans van Schijndel Yakult Nederland hvanschijndel@yakult.nl
- Prof.dr. Lisbeth Mathus-Vliegen AMC, Amsterdam e.mathus-vliegen@amc.uva.nl