



# Advisering van Probiotica: evidence en praktische overwegingen

Dr. Nicole M. de Roos  
Docent Humane Voeding, Wageningen  
Universiteit

# Verkrijgbaarheid van probiotica in NL

- zuivelproducten (bijv. Vifit)
- supplementen (bijv. BioFlora)
  - poeders
  - capsules
- Claims:
  - geen medische claims toegestaan (voorkomen of behandelen van ziekte)
  - wel gezondheidsclaims, mits onderbouwd

# Enkele zuivelproducten met probiotica

<b>Merknaam</b>	<b>Fabrikant</b>	<b>Geslacht, Soort, Stam</b>
Actimel	Danone	<i>Lactobacillus casei defensis</i>
Activia	Danone	<i>Bifidus animalis</i> DN-173 010 <i>ActiRegularis</i> (voorheen <i>Bifidus essensis</i> )
Vifit	Campina	LGG = <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Goldin en Gorbach
Yakult	Yakult	LCS = <i>Lactobacillus casei shirota</i>
Bifiene	Yakult	<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult
Fristi Xtra	Friesland Foods	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 en <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5

# Probiotica in supplementvorm

inventarisatie bij supermarkten, drogisterijen en apotheek

- etiket vermeldt *vrijwel nooit* om welke stam het gaat
  - dus: Lactobacillus acidophilus (gelacht, soort, maar stam?)
  - ook niet-wetenschappelijke benamingen worden gebruikt
- meest voorkomende claims: bevordert de stoelgang en verhoogt de weerstand
- onderbouwing vaak niet na te gaan in bijv Pubmed
- overzicht: zie reader

# Goed onderzochte bacteriën

bron: [www.food-info.net](http://www.food-info.net)

- *Lactobacillus casei* Shirota (nu LCS), Yakult.
- *Lactobacillus rhamnosus* LGG, Vifit en vele buitenlandse producten
- *Lactobacillus acidophilus* LA7, m.n. in buitenlandse producten
- *Lactobacillus acidophilus* LA5, veel gebruikt, m.n. in poeders en pillen
- *Lactobacillus acidophilus* DDS, m.n. in poeders en pillen
- *Lactobacillus reuteri*, niet in Nederland
- *Bifidobacterium lactis*, BB12, een veel gebruikte bifidobacterie (ook nog wel als *B. bifidum* aangeduid, waaraan de stam zeer nauw verwant is)
- *Bifidobacterium longum* BB536, in diverse producten
- *Lactobacillus johnsonii* La1 (ook LC1), Nestlé
- *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (Bifidus Essentis), Danone

# Bij welke aandoeningen of klachten kunnen probiotica nuttig zijn?

- bij diverse darmklachten
  - constipatie, diarree, pijn, ontstekingen
- bij allergische klachten
- bij hoog risico op infectie
- bij ontstekingen
- hoog serum cholesterol > nee
- bij kanker > nee (nauwelijks studies)
- obesitas > alleen theorie darmflora

# Populaties of patiëntengroepen die baat kunnen hebben bij probiotica

- ouderen (geriatrie)
- cystic fibrosis
- patiënten met gastroenterologische ziekten
  - prikkelbare darm syndroom (IBS)
  - crohn, colitis
- zuigelingen
- allergiepatiënten
- peri-operatief traject
- bij antibiotica-gebruik

# Onderwerpen

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties

- toegespitst op commerciële producten die in NL verkrijgbaar zijn
- literatuurbronnen worden genoemd in presentatie en/of in artikel CF-nieuws

# Effecten op de darmwerking

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties

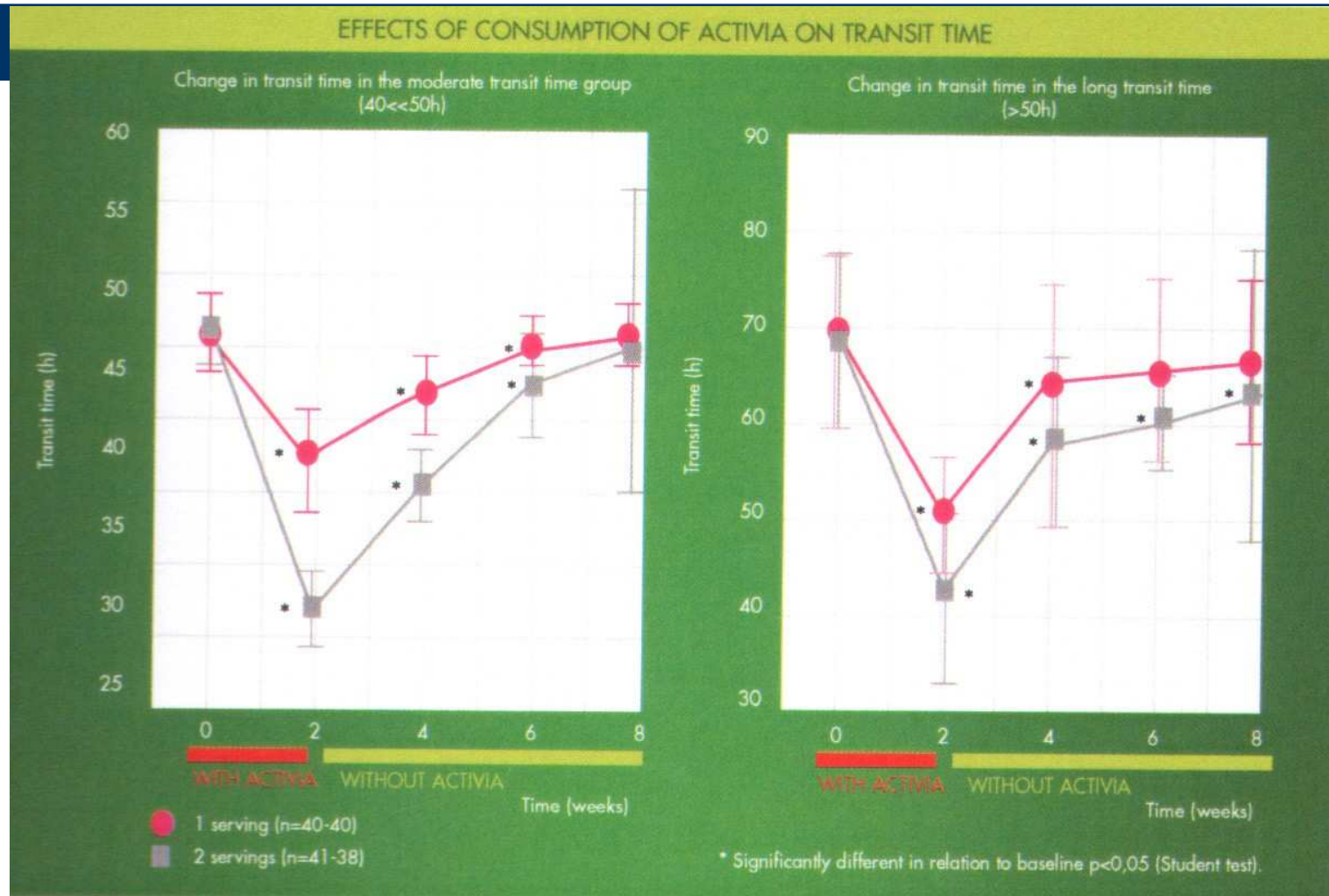
- prevalentie (NL)
  - volwassenen 2-28% (afhankelijk van strengheid definitie)
  - kinderen 20.000-50.000 per jaar
- neemt toe met de leeftijd, meer bij vrouwen
- onderzoek met probiotica
  - meest consistent: *Bifidus essensis* (Activia)
  - *Lactobacillus casei* Shirota (Yakult)
  - LGG (Vifit) > lijkt niet effectief

## Onderbouwing van commercieel verkrijgbare producten: **Activia (Danone)**

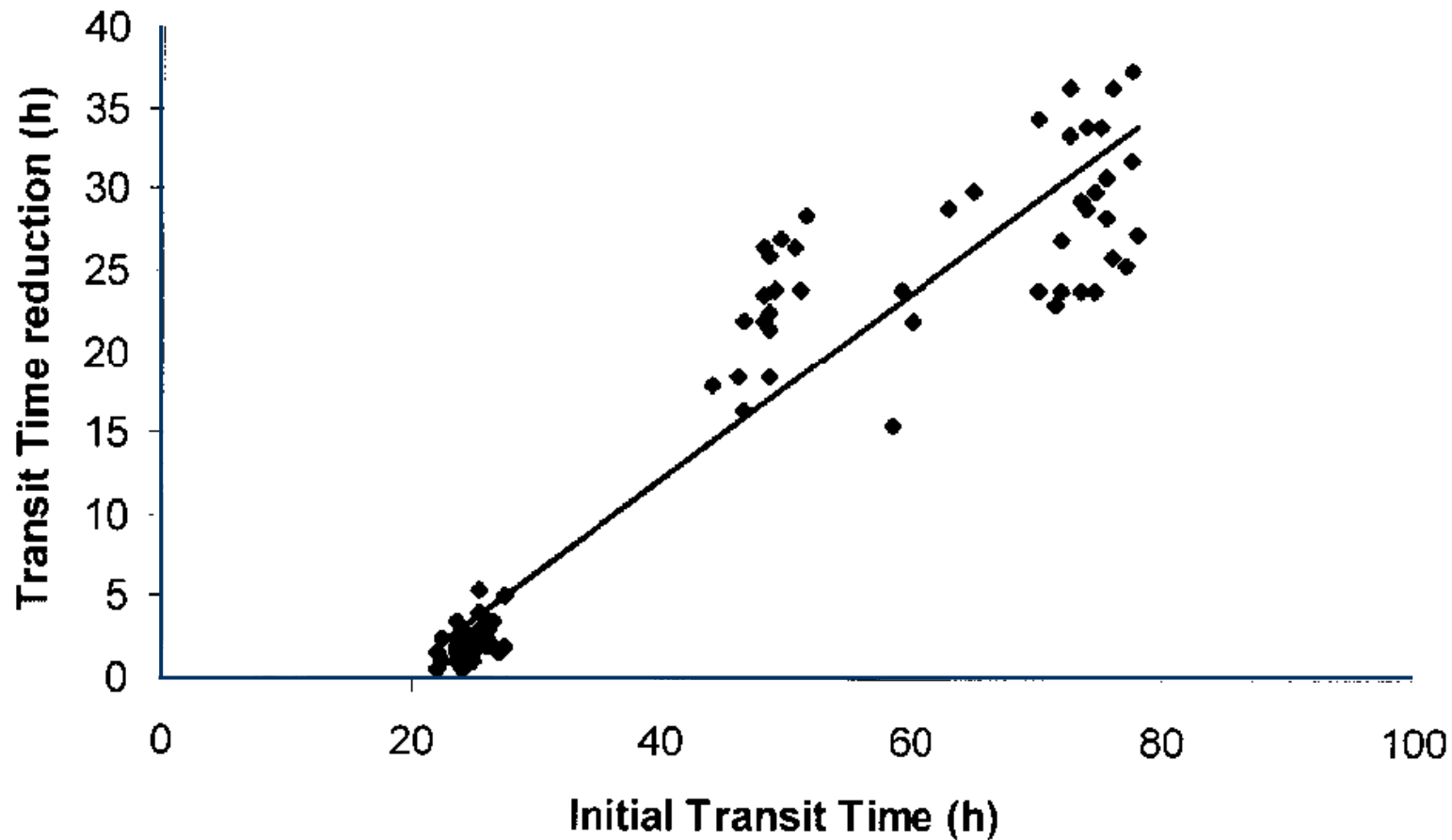


- Vermindert constipatie
  - Versnelt de darmpassagetijd
  - Verzacht de ontlasting
  - Effect binnen 2 weken
  - Claim goedgekeurd door Voedingscentrum
- Bevat per portie (125 gram)
  - 15-20% van aanbevolen dagelijkse hoeveelheid calcium
  - 125 kcal
- Als yoghurt of yoghurt drank

# Onderzoek met Activia bij 2x80 personen: passagetijd wordt aanzienlijk korter



## Activia: hoe langer de passageduur, hoe meer effect



*S. Meance et al. 2001*

# studies met Yakult

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties



- Lactobacillus casei shirota
- Claims goedgekeurd:
  - Vermindering van constipatie
  - Een hoger aantal lactobacilli in de darm
- 1 studie: 70 patiënten, 4 weken, 1 flesje per dag. Effect op 'ernst' constipatie. Klachten verminderd bij 89% Yakultgroep en 56% placebo-groep. Koebnick et al 2003
- nadeel: veel suiker (daarom ook light-variant), geen calcium

# Probiotica in poedervorm

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties

- Ecologic® Relief: Bifidobacteria (B.) bifidum, B. infantis, B. longum, Lactobacilli (L.) casei, L. plantarum and L. rhamnosus
  - firma Winclove (Propatria-studie)
  - studie bij 20 kinderen in Emma kinderziekenhuis:
    - vaker ontlasting
    - hardheid niet veranderd
    - minder vaak 'ongelukjes'

# Advisering bij constipatie

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties

- eerste voorkeur: Activia (1-2 porties per dag)
- alternatieven: Yakult (1 portie per dag)  
Ecologic® via apotheek
- gebruiksduur: effect binnen 2 weken te verwachten
  - geen effect: ander product of stoppen
  - wel effect: inname verminderen en bij terugkeer klachten weer meer gebruiken

# Probiotica en acute diarree

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties

- onderzochte vormen:
  - antibiotica-geassocieerde diarree (AAD)
  - rotavirus (zuigelingen en peuters)
  - reizigersdiarree
- meest of best onderzochte producten:
  - LGG (Vifit)
  - Actimel
  - *Saccharomyces boulardii* (gist)
  - combinaties (meestal poeders, o.a. VSL-3)
- reviews: o.a. Cochrane (12 interventiestudies), meta-analyse (25 studies AAD)

## Onderbouwing van commercieel verkrijgbare producten: **Vifit (Campina)**



- Claim “barrièrefunctie van de darm” wordt ondersteund door Voedingscentrum
  - “Evenwichtige darmflora”
  - “[...] weerstand verhoogt tegen ongunstige bacteriën in de darmen”
- Ruim 20 jaar onderzoek, >350 publicaties
- Bevat per portie (125 gram)
  - 150 mg calcium
  - 81 kcal
- als yoghurt of yoghurt drank (naturel of vruchten)

# Studies met LGG bij zuigelingen en peuters

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties

- therapeutisch: de duur van de diarree wordt met 1 dag verkort (hoeveelheid ontlasting wordt niet minder)
- preventief: minder studies (lastiger te onderzoeken) maar wel positief
- effecten vergelijkbaar met die van *Saccharomyces boulardii* (5 interventiestudies) en Actimel (1 studie, India)

# Effecten bij prikkelbare darm syndroom

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties

- meta-analyse (kwantitatief overzichtsartikel) met 19 studies (totaal >1600 patiënten):
  - probiotica lijken effectief
  - welke stam of combinatie van stammen onduidelijk
- Gastroenterologie-congres oktober 2008:  
VSL-3 (8 stammen) mogelijk effectief bij IBS-klachten kinderen en tieners
  - apotheek, zonder recept

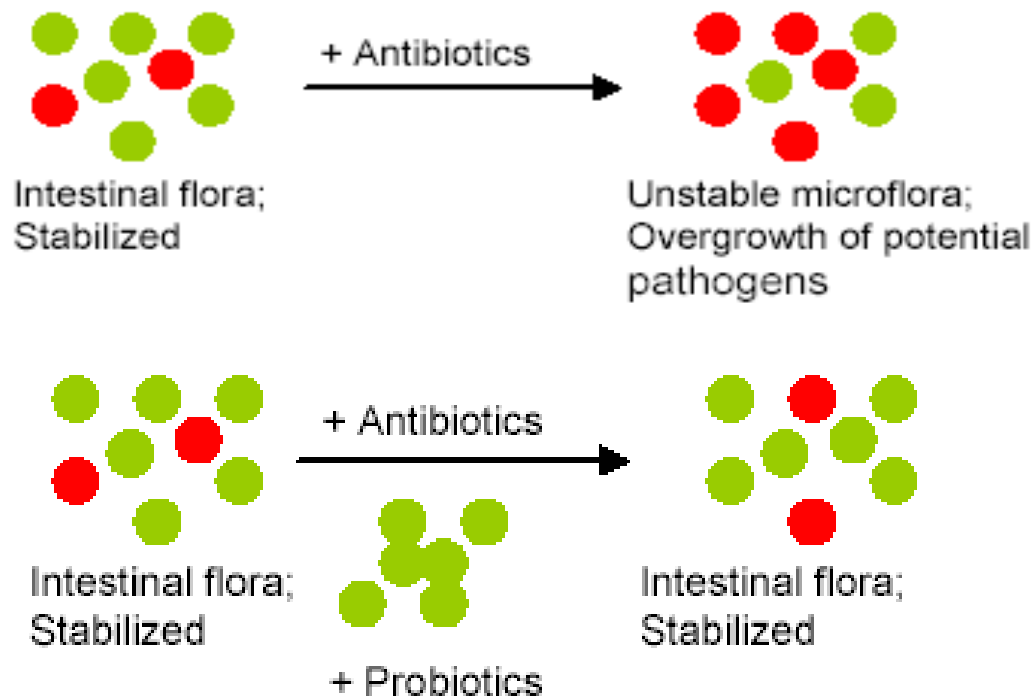
# Preventie van diarree tgv antibiotica

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties

- review McFarland:
  - LGG effectief
- recente studie (Hickson):
  - Actimel effectief
  - echter veel commentaar op deze studie (zeer selectieve patiënten groep: 1760 patiënten gescreend, slechts ca 120 in de studie)
- inneming vanaf start antibioticakuur tot 1-2 weken erna

# Theorie achter effect probiotica bij antibiotica

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties



# Actimel-studie (Hickson, BMJ2007)

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties

	Probiotic	Control	P value*
<b>Diarrhoea</b>			
Yes	7 (12)	19 (34)	0.007
No	50 (88)	37 (66)	
No of patients	57†	56†	
<b><i>C difficile</i> toxin</b>			
Positive	0	9 (17)	0.001
Negative	56 (100)	44 (83)	
No of patients	56‡	53‡	

\*Fisher's exact test.

†22/135 patients lost to follow-up or withdrew.

‡4/113 patients not tested for *C difficile*.

© Original Artist  
Reproduction rights obtainable from  
[www.CartoonStock.com](http://www.CartoonStock.com)



# Preventie van reizigersdiarree

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties

- review McFarland 2007: 12 of 940 screened studies met the inclusion and exclusion criteria (!)
  - in deze 12: risicovermindering met ca 15%
- meest praktisch: gevriesdroogde probiotica (poeders of capsules)
- inneming: ca 1 week voorafgaand en tijdens reis

# Rol van probiotica bij Crohn en colitis ulcerosa

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties

- prof John Cummings: “Probiotica werken bij colitis ulcerosa even goed als de conventionele behandeling. [6 klinische studies, allen een gunstig effect]. Bij de ziekte van Crohn spreken de resultaten elkaar nog tegen.”  
(1st Probiotic Convention Benelux 2006).
- Cochrane-review 2007 minder positief.
- 2-jarige studie met LGG bij 75 kinderen (Crohn): geen langere remissie-duur

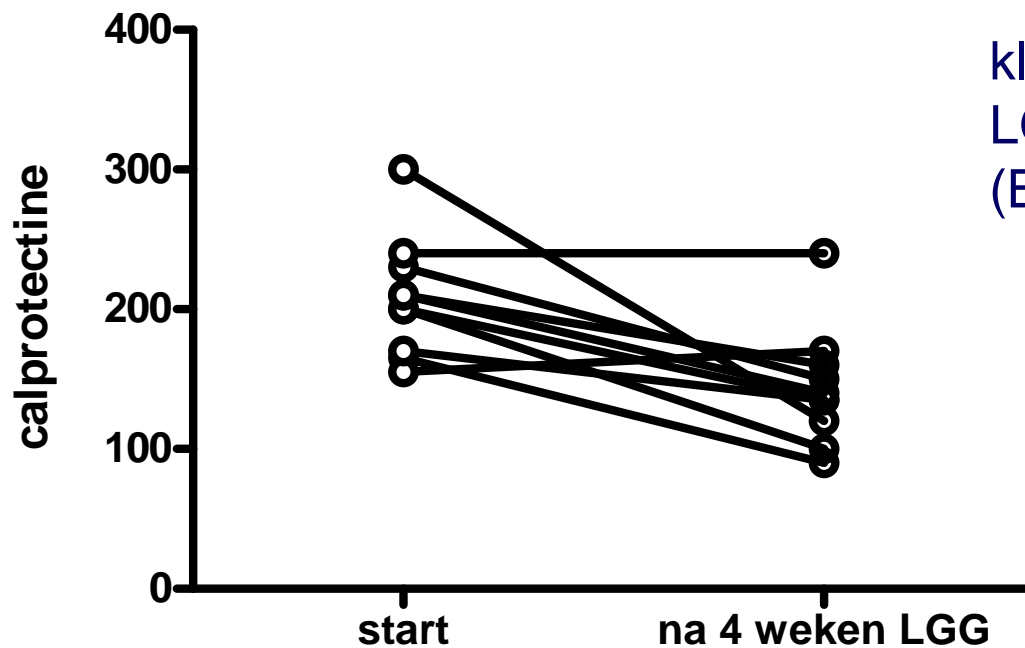
# Rol van probiotica bij pouchitis

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties

- pouchitis (na IPAA): Five randomized, placebo-controlled clinical trials (oa VSL-3) were included in the meta-analysis (Dig Dis Sci. 2007). Pooling yielded an odds ratio (OR) of 0.04 with a 95% CI of 0.01-0.14 ( $P < 0.0001$ ) in the treatment group in comparison with the placebo group.
- studie R'dam met LGG: First episodes of pouchitis were observed less frequently in patients with a daily intake of *L. rhamnosus* GG (cumulative risk at 3 years: 7 vs. 29 percent;  $P = 0.011$ ).

# Rol van probiotica bij darmontstekingen bij kinderen met CF

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties



kleine onderzoeksgroep,  
LGG gedurende 4 weken  
(Bruzzese 2004)

# Advisering aan patiënten met inflammatoire darmziekten

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties

- Crohn: waarschijnlijk geen effect
- Colitis: het proberen waard zijn LGG (Vifit) of een combinatie-supplement
  - tijdens actieve fase snelst waarneembaar wel/niet effect
  - tijdens remissie: langdurige inneming remt mogelijk exacerbatie
- Na IPAA-operatie: langdurige inneming LGG of VSL-3 ter preventie van pouchitis aan te raden

# Preventie en vermindering van allergische klachten

constipatie | diarree | darmontstekingen | **allergie** | infecties

- “One of the most accepted specific uses of probiotic bacteria is the prevention of atopic eczema in infants with family history of the disease”
- atopisch eczeem (zuigelingen): de standaardbehandeling is hyperallergene flesvoeding. Meerwaarde van
  - Lactobacillus rhamnosus GG (Vifit)
  - Bifidobacterium lactis Bb-12
- hoog risico families: gebruik van LGG tijdens zwangerschap en evt tijdens lactatie vermindert risico op atopisch eczeem (geen effect op koemelkallergie)

# studies met Yakult

constipatie | diarree | darmontstekingen | **allergie** | infecties



- *in vitro* en dierstudies suggereren effect
- studie bij 109 personen sensitief voor pollen (japanse boom), 8 weken, RCT, nauwelijks effect op allergische symptomen Tamura et al 2007
- effect twijfelachtig

# studies met LGG

constipatie | diarree | darmontstekingen | **allergie** | infecties



- atopische dermatitis: studie UK bij 54 babies gedurende 8 weken *geen* effect
- Finse studie bij 230 babies met vermoede koemelkallergie: Treatment with LGG *may* alleviate AEDS symptoms in IgE-sensitized infants but not in non-IgE-sensitized infants
- studie bij 141 marathonlopers (Finland): 3 maanden LGG in 'pollen-seizoen' *geen* effect op allergie-markers

# Advisering bij allergie / atopie

constipatie | diarree | darmontstekingen | **allergie** | infecties

- probiotica lijken meeste effect te hebben bij gebruik tijdens zwangerschap en tijdens eerste half jaar borstvoeding (in elk geval LGG)
- op oudere leeftijd lijken de effecten minimaal / niet aanwezig

# Effecten van probiotica op infecties

constipatie | diarree | darmontstekingen | allergie | infecties

- preventie van ziekenhuisinfecties (lopend onderzoek)?
- preventie van acute diarree op bijv kinderdagverblijven (LGG)
- voorkomen van verkoudheid?
  - negatieve (kleine) Yakult-studie (2001)
  - grotere studie (479 deelnemers) met “vitamins plus minerals with or without probiotic lactobacilli and bifidobacteria” > incidentie niet verminderd maar lengte van episodes wel (Vaccine 2006)
- exacerbaties longziekten bij CF: 1 studie (LGG)

# Gezondheidseffecten gerelateerd aan “gewone” yoghurt

ter relativering...

- yoghurt wordt meestal getolereerd bij lactose-intolerantie
- geen effect op darmflora (yoghurtcultuur overleeft niet)
- wel effecten op immuunsysteem
  - enkele langdurige studies laten verminderde vatbaarheid voor verkoudheid zien
- toepasbaarheid: goed (niet duur, goede Ca-bron, indien ongezoet, halfvol of mager = laag calorisch)

# Voor- en nadelen toedieningsvormen probiotica

- yoghurt(dranken):
  - nadeel: beperkte houdbaarheid
  - voordeel: bron van energie, eiwit, calcium, B-vitamines
  - voordeel: makkelijk verkrijgbaar (supermarkt)
  - voordeel: betere overleving probiotica
- supplementen:
  - nadeel: in capsulevorm moeilijk te slikken
  - voordeel: lang houdbaar, toe te voegen aan maaltijd of drank
  - voordeel: makkelijk mee te nemen voor langere tijd (reizigersdiarree)

# Conclusies: wat wanneer adviseren

Tabel 3: Gezondheidsklachten waarvan een verbetering met probiotica te zien was in wetenschappelijke studies, met advies voor gebruiksduur

gezondheidsklacht	geschikt product	periode waarin bij dagelijks gebruik een effect verwacht mag worden
obstipatie (verstopping)	Activa	2 weken
chronische infecties / verkoudheden	gewone yoghurt, Vifit, Actimel of Yakult	enkele maanden
acute diarree	Vifit, Actimel	enkele dagen
diarree tijdens of na antibioticum-kuur	Vifit, Actimel	tijdens en ca 1 week na de kuur
chronische diarree	Vifit, Actimel	2 weken

# Discussiepunten

- wel of niet adviseren bij beperkte evidence?
  - zijn de kosten een argument?
- polikliniek vs kliniek
  - patiënten zelf aan laten schaffen?
  - LGG en Actimel opnemen in assortiment?
- eigen praktijk: hoe effect evalueren?
- consensus binnen diëtetiek?
  - hoe communiceren?

# Recente overzichtsuitikelen

- probiotica bij kinderen met gastrointestinale problemen: Ned Tijdschr Geneeskd. 2007 Oct 6;151(40):2198-202
- probiotica bij allergie: J Nutr. 2007 Mar;137:794S-7S
- zelf zoeken: zoek in Pubmed op "probiotics" > limits = reviews en meta-analyses, publ in the last 2 years (zie tip op volgende dia)

# Hoe zelf zoeken naar overzichtsaltikelen?

The screenshot shows a Windows Internet Explorer browser window displaying the PubMed website. The search query is 'probiotics'. The search results are filtered to show 'published in the last 2 years, Humans, Meta-Analysis, Review'. The 'Limits' button is circled in red, and a yellow arrow points to it from the left. The search results list three items:

- 1: [Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr.](#)  
Treatment of Clostridium difficile infection.  
Clin Infect Dis. 2008 Jan 15;46 Suppl 1:S32-42. Review.  
PMID: 18177219 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 2: [Bergamaschi A, Magrini A, Pietroiusti A.](#)  
Recent Advances in the Treatment of Helicobacter pylori Infection.  
Recent Patents Anti-Infect Drug Disc. 2007 Nov;2(3):197-205. Review.  
PMID: 18221177 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 3: [Lee J, Seto D, Bielory L.](#)  
Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis.  
J Allergy Clin Immunol. 2008 Jan;121(1):116-121.e11.  
PMID: 18206506 [PubMed - indexed for MEDLINE]