

EEN PROBIOTICUM IS EEN SLEUTEL DIE MOET PASSEN

Probiotica zijn in, maar staan tegelijk bloot aan scepsis. De onduidelijkheid is voor een belangrijk deel te wijten aan het ontbreken van een wettelijke definitie van het begrip probioticum. In termen van werkzaamheid en veiligheid is zo'n definitie niet moeilijk. Een goed probioticum heeft geen nadelige eigenschappen, houdt zich goed tijdens opslag en in het maag-darmkanaal en bevat meerdere bacteriesoorten. Of een probioticum daadwerkelijk effect heeft, is sterk individueel bepaald; het is aan de behandelaar om vast te stellen welk probioticum passend is voor een individu.

Een probioticum wordt meestal gedefinieerd als: 'een levend microbiologisch voedingssupplement, dat de gezondheid van de gastheer mogelijk bevordert, door het microbiële evenwicht in de darm te verbeteren'.^{1,2} Het begrip probioticum (probiotisch) is afgeleid van de Griekse woorden 'voor het leven'. Van oudsher worden probiotica geconsumeerd in de vorm van yoghurt en andere gefermenteerde zuivelproducten. De stammen die van nature in die producten voorkomen blijken echter niet altijd geschikt voor het gebruik als probioticum.

Groepen, soorten, geslachten en stammen

Probiotica kun je indelen in groepen, soorten, geslachten en stammen. Vaak wordt de vergelijking gemaakt met een autopark. Neem bijvoorbeeld de stam *Lactobacillus acidophilus* La5. Deze bacterie behoort tot de bacteriegroep melkzuurbacteriën; in geval van een auto is de groep melkzuurbacteriën vergelijkbaar met de groep Franse auto's. Het geslacht *Lactobacillus* is vergelijkbaar met het 'geslacht' Renault. De bacteriesoort *acidophilus* is vergelijkbaar met de 'soort' Renault Megane en de stam La5 met de 'stam' Renault Megane 1.6 GTI. Iedereen begrijpt dat een Renault Megane 1.6 GTI andere eigenschappen heeft dan een Renault Megane 1.4, maar dat zie je niet aan de buitenkant. Dat geldt ook voor de biologische activiteit van probiotica. In de basis zijn de eigenschappen van bacteriesoorten met elkaar vergelijkbaar; zoals de vorming van melkzuur, het verminderen van lactose-intolerantie, het bevorderen van de stoelgang en het versterken van de weerstand.² Maar heel specifieke eigenschappen van probiotica, zoals het vermogen om de productie van specifieke cytokines zoals IL-10 te versterken kunnen alleen worden toegeschreven aan stammen, niet aan geslachten of soorten.

Welke eigenschappen zijn gewenst?

Hoewel er eenduidigheid bestaat over de wetenschappelijke definitie van een probioticum, is het geen wettelijke definitie. Helaas kan deze term ongestraft gebruikt worden op producten die niet voldoen aan de selectiecriteria van een goed probioticum. Er zijn vier belangrijke eigenschappen die een goed probioticum kenmerken:

◆ Bij orale inname veilig

Probiotica moeten allereerst veilig in het gebruik zijn en geen nadelige effecten hebben. De probiotische stammen die in voeding en voedingssupplementen toegepast worden, komen van nature voor in de menselijke darmen. We consumeren ze al sinds menselijke heugenis in de vorm van gefermenteerd voedsel, zoals bier, kaas of yoghurt. De International Dairy Federation en de European Food and Feed Cultures Association hebben een uitgebreide lijst opgesteld met de namen van micro-organismen die toegepast worden (of werden) bij de productie van tal van voedingsmiddelen.³ De lijst omvat de meest gebruikte probiotische bacteriën. Er bestaan wereldwijd tientallen miljoenen gebruikers van melkzuurbacteriën. Er zijn geen pathogene en virulente eigenschappen van melkzuurbacteriën bekend.

Ook de SCF (Scientific Committee of Food, tegenwoordig bekend onder de afkorting EFSA; European Food and Safety Authority) beschouwt probiotica bij orale inneming als veilig. Zeer veel lactobacillen en bifido bacteriën hebben een Europese veiligheidsbeoordeling 'Qualified Presumption of Safety' (QPS). Van de werkzame probiotica komen uit honderden studies met duizenden mensen geen zorgpunten naar voren. Een lichte diarree, darmrommelingen of obstipatie zijn mogelijke reacties op het gebruik van probiotica, maar ze zijn niet bedreigend en reversibel van aard. Aanpassen van de dosering is in een dergelijk geval aan te raden. Het lijkt erop dat overdosering niet mogelijk is. Probiotica met meer dan 10¹¹ per doseereenheid zijn in de praktijk veilig gebleken.

◆ Overleevend in het product

Bacteriën moeten bestand zijn tegen de invloed van omgevingsfactoren zoals vocht, zuurstof, temperatuurschommelingen, toegepaste additieven, dragers en verpakkingsmaterialen. Labelclaims als: 'Aantal bacteriën op het moment van productie' zijn verdacht. De producent kan namelijk maatregelen nemen om de stabiliteit van de bacteriën in het product te bevorderen. Zo kan hij gebruiken maken van milde lyofilisa-



Andrea van Vuuren

tie-technieken (droogtechniek) en kiezen voor bacteriën die goed overleven. Door middel van *in vitro* testen en houdbaarheidsstudies kan de producent onderzoeken welke bacteriën het beste bestand zijn tegen diverse omgevingsfactoren. Soms wordt een product gecombineerd met andere actieve ingrediënten zoals kruiden of hulpstoffen. Dan is het belangrijk dat de invloed van deze stoffen op de houdbaarheid en levensvatbaarheid van de bacteriën goed is onderzocht. Een stabiel gevriesdroogd probioticum hoeft niet in de koelkast bewaard te worden. Dit is juist af te raden, omdat deze probiotica zeer gevoelig zijn voor de invloed van vocht. Door bewaren in de koelkast kan er condens onder de deksel ontstaan, wat ten koste gaat van de stabiliteit van de bacteriën.

◆ Overlevend in het maagdarmkanaal

Een goed probioticum heeft een grote overlevingskans in het maagdarmkanaal, zodat het daar het microbiële evenwicht kan beïnvloeden. Een uitgebreide serie onderzoeken toonde aan dat 10 tot 50% van de genuttigde hoeveelheid probiotische kiemen het colon levend bereikt. Na consumptie moeten ze dus goed bestand zijn tegen maagzuur, verteringsenzymen (pancreas), gal en aërobe condities, maar ook tegen mogelijke antibiotica, zodat ze hun biologische activiteit goed kunnen uitoefenen. Ook op deze eigenschappen kan de producent de bacteriën selecteren door *in vitro* testen uit te voeren op de gevoeligheid voor zuur, gal en andere invloeden. Andere maatregelen zijn het toepassen van speciale zuurbestendige matrices of coatings die de bacteriën beschermen tegen de lage pH in de maag. Wat de beste methode is,

is nog moeilijk te zeggen omdat het overlevingspercentage in de darm zo slecht te meten valt en individueel verschilt. Er wordt op dit moment aan de Universiteit Maastricht onderzoek gedaan naar de mate van overleving van oraal toegediende probiotica.

◆ Heldere etikettering

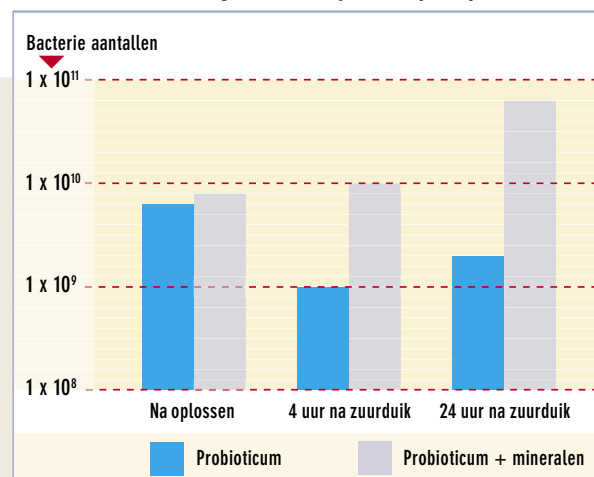
Het aantal bacteriën wordt uitgedrukt in kolonievormende eenheden (kve), wat niets meer betekent dan levensvatbare bacteriën. Alle aanwezige geslachten en soorten bacteriën dienen te worden vermeld bijvoorbeeld *Lactobacillus acidophilus* en *Bifidobacterium lactis*. Vaak worden de specifieke stammen om diverse redenen niet op het etiket vermeld (bijv. productbescherming). Het op het etiket geclaimde aantal bacteriën dient tot aan het einde van de houdbaarheidsdatum nog in het product aanwezig en levensvatbaar te zijn.

◆ Toegepaste soorten

Bovengenoemde criteria beperken de hoeveelheid bacteriesoorten en stammen die toegepast kunnen worden als probioticum tot de bacteriegeslachten *Lactobacillus*, *Streptococcus* en *Bifidobacterium*, *Enterococcus* (alleen *E. faecium*) en *Lactococcus*-soorten. Al deze bacteriegeslachten behoren tot de zogenaamde melkzuurbacteriën die koolhydraten fermenteren, waarbij melkzuur het belangrijkste eindproduct is.⁴ Ze komen van nature voor in zowel de darm als in gefermenteerde (= zure) zuivelproducten. Behalve bacteriën worden ook gistschimmels van het geslacht *Saccharomyces* toegepast.

◆ Allergenen aanwezig of niet?

Probiotica worden gekweekt op kweekmedia die bestaan uit diverse basisnutriënten, nodig voor de groei en differentiatie van de diverse stammen. De bestanddelen voor deze kweekmedia kunnen echter een allergene werking hebben. Zo worden voor de groei van probiotica vaak melkeiwitten, weipoeder en soja-eiwithydrolysaten



Figuur 1



Hans van Rooijen

gebruikt als stikstofbron en lactose als koolstofbron. Door na de fermentatie diverse concentratie- en zuiveringsstappen uit te voeren (waaronder centrifugatie), worden deze allergene componenten veelal verwijderd. Naast het kweekmedium kunnen ook cryoprotectants allergene ingrediënten zijn. Cryoprotectants worden toegepast tijdens het vriesdroogproces, waar ze - na de fermentatie en isolatie van de probiotica - schade door het vriesdroogproces beperken. Lactose is bijvoorbeeld zo'n cryoprotectant. Tenslotte kan het dragermateriaal in de eindcultuur (maltodextrine of glucose uit maïs) allergen zijn. Allergenen in dragermateriaal of cryoprotectant dienen op het etiket vermeld te worden. Allergenen in het kweekmedium die verwijderd worden, hoeven echter niet als allergen op het etiket aangegeven te worden. Het is wel zo dat de analysemethoden voor allergenen allemaal een ondergrens hebben. Onder deze waarde kan het allergen niet meer gedetecteerd worden. Het is theoretisch mogelijk dat bij een enkeling na orale inname van dergelijk ondetecteerbaar kleine hoeveelheden allergen toch een allergische respons wordt opgeroepen.

Wijze van innemen

Door de wijze van inname kan de gebruiker de overleving van probiotica vergroten. Het rehydrateren van gevriesdroogde bacteriën in lauw water gedurende minimaal een kwartier laat bacteriën tot leven komen vóórdat ze in de maag belanden. Dit zorgt ervoor dat ze beter bestand zijn tegen deze lage pH. Rehydrateren brengt echter ook een risico met zich mee; als gevriesdroogde bacteriën opnieuw water opnemen kunnen de celwanden bezwijken onder de plotselinge veranderingen

van de osmotische druk.⁵

Uit onderzoek *in vitro* (blootstelling aan lage pH = zuurduik) blijkt dat magnesium, kalium en mangaan de passage voor probiotica veiliger maken (zie figuur 1). Bij het rehydrateren van de gedroogde bacteriën kan het snel oplosbare kaliumzout ervoor zorgen dat de bacteriën de osmotische shock in water beter overleven. Daarnaast helpen de mineralen de bacteriën om het agressieve maagzuur te weerstaan. Een mineralenmix als onderdeel van een probiotische mix kan bewerkstelligen dat vijf tot tien keer zoveel bacteriën de maag levend passeren.

Tijdstip van inname

Er bestaat veel onduidelijkheid over het beste tijdstip van inname; nuchter of bij de maaltijd? Zoals hierboven al gezegd is, is het niet goed bekend hoe de overleving van probiotische bacteriën in het maagdarmkanaal daadwerkelijk is. In de praktijk is het heel moeilijk te meten en bovendien is het waarschijnlijk individueel bepaald. De meningen zijn dan ook verdeeld en voor beide (volle of lege maag) zijn argumenten aan te voeren. Stamselectie vindt plaats op basis van zuur- en galresistentie. Toch is de ene bacteriestam beter bestand tegen een lage pH en kan de andere beter tegen de invloed van gal. Maar over het algemeen lijkt het dat gal *in vitro* de meest desastreuze werking heeft. Dat is wellicht logisch; probiotica zijn over het algemeen melkzuurbacteriën en maken zelf zuur. Daarnaast is de verblijftijd in een lege maag erg kort, terwijl op een volle maag de verblijftijd veel langer is, er allerlei spijsverteringsenzymen op inwerken en vervolgens ook de galzouten een enorm effect hebben. Op grond van deze argumenten lijkt het erop dat inname op een lege maag beter is, maar dit is helaas niet te onderbouwen met literatuur. Bovenstaande is een goed argument voor een multispecies probioticum, omdat de kans op overleving van een of meerdere bacteriesoorten dan groter is.

Hoeveel is genoeg?

De optimale dosis van een probioticum is nog onduidelijk. Het is ook moeilijk om hierover algemene uitspraken te doen, omdat de diverse bacteriestammen ongelijk reageren. Er zijn immers grote verschillen in overleving in het maagdarmkanaal. Bovendien is het nog maar de vraag of ze door de competitie wel een plaats krijgen op de darmwand; het kan ze aan een niche (vestigingsplaats) ontbreken. Dit zou verklaren waarom ze in vrij grote hoeveelheden uitgescheiden worden en waarom er, om een constante hoeveelheid in de darm te bereiken,

LITERATUUR:

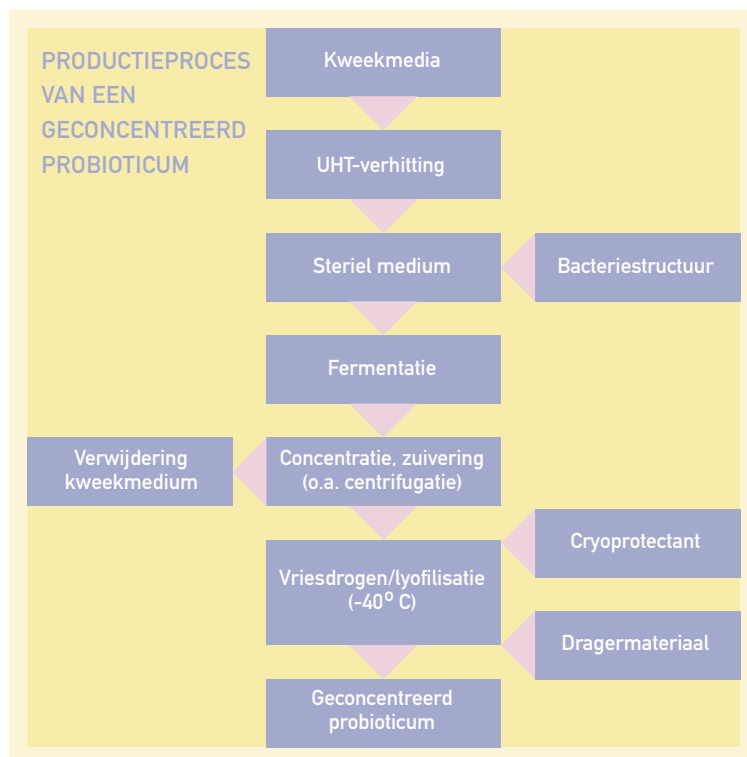
- 1 Fuller R., Probiotics in man and animals, 1989.
- 2 WHO, Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, 2001, Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization: Argentina. p. 34.
- 3 Mogensen G. S. S., Mogensen G., O'Brien J., Ouwehand A., Holzapfel W., Shortt C., Fondén R., Miller G.D., Donohue D., Playne M., Crittenden R., Bianchi Salvadori B. and Zink R., Food Microorganisms, Health benefits, safety evaluation and strains with documented history of use in foods, Bulletin of the IDF 377: 4-9.
- 4 Klein G., et al., Taxonomy and physiology of probiotic lactic acid bacteria, Int. J. Food Microbiol., 1998, 41(2): p. 103-25.
- 5 Marteau P., et al., Survival of lactic acid bacteria in a dynamic model of the stomach and small intestine: validation and the effects of bile, J. Dairy Sci., 1997, 80(6): p. 1031-7.
- 6 Marteau P., et al., The fate and effects of transiting, nonpathogenic microorganisms in the human intestine, World Rev. Nutr. Diet., 1993, 74: p. 1-21.
- 7 Whorwell P.J., et al., Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis*, 35624 in women with irritable bowel syndrome, Am. J. Gastroenterol., 2006, 101(7): p. 1581-90.
- 8 Timmerman H. M., et al., Monostrain, multistrain and multispecies probiotics, A comparison of functionality and efficacy, Int. J. Food Microbiol., 2004, 96(3): p. 219-33.
- 9 Ouwehand A.C., et al., Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly, Ann. Nutr. Metab., 2002, 46(3-4): p. 159-62.
- 10 Rayes N., et al., Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation - a randomized, double-blind trial. Am. J. Transplant, 2005, 5(1): p. 125-30.

dagelijks een bepaalde hoeveelheid probioticum ingenomen moet worden.⁶ Door al deze belemmeringen kan het zinvol zijn te kiezen voor een preparaat met verschillende bacteriesoorten (multispecies), zodat er meer kans is op overleving. Niet alleen is de ene soort de andere niet, de ene darm is evenmin de ander.

Een minimale dosis van een probioticum is 10^8 kve (kolonievormende eenheden) per dagdosering voor een volwassene. Het is aan te raden bij onvoldoende effect de dosis aan te passen! Dat hoeft niet per se een verhoging te betekenen; er zijn namelijk onderzoeken bekend waarbij verhoging van de dosis het effect dat bij lagere doses gevonden werd, teniet deed.⁷

De optimale dosis is afhankelijk van diverse factoren, zoals de fysiologische eigenschappen van de gebruikte stammen, het beoogde effect en of dit effect profylactisch of therapeutisch is, de duur van de toediening en of er ook andere actieve stoffen naast het probioticum worden toegepast.

Figuur 2



Multispecies versus monostrain

Een goed probioticum bevat meerdere soorten bacteriën. Uit onderzoek blijkt dat een mix van stammen van verschillende probiotische soorten (multispecies probiotica) zoals lactobacillen, bifidobacteriën en enterococci in veel gevallen meer effect kan hebben dan één enkele stam (monostrain probioticum). Timmerman publiceerde in 2004 een review, waarin hij de superioriteit van multistrain en multispecies probiotica onderbouwt; zo bieden ze betere bescherming tegen bacteriële infecties



en werken ze beter in de behandeling van antibioticageassocieerde diarree bij kinderen dan monostrain probiotica.^{8,10} Het voordeel van multispecies probiotica boven monostrain is dat de producten voor meerdere doeleinden geschikt zijn en dat de trefkans in een individuele gebruiker groter wordt. Het draagt er tevens toe bij dat een product op meerdere plaatsen in de darm actief is en dat de kans op overleving van één of meer bacteriesoorten groter is. Ook is er meer gelijkheid met de complexe samenstelling van de natuurlijke darmflora. Het aantal gunstige eigenschappen van de individuele stammen in één probiotisch supplement kan worden gecombineerd.

Onderzoek heeft aangetoond dat de combinatie van probiotische stammen synergetische effecten heeft. Zo is bijvoorbeeld de adhesie van *Bifidobacterium lactis* BB-12 aan darmcellen meer dan verdubbeld in aanwezigheid van de probiotische stam *Lactobacillus GG* of *L. bulgaricus*.⁹

De ene darm is de andere niet

Als een rode draad door dit artikel loopt de vaststelling: 'Het ene probioticum is het andere niet'. Toch is enige relativering op zijn plaats. De conclusie 'de ene darm is de andere niet' is net zo goed op zijn plaats. Of probiotica daadwerkelijk het beoogde effect hebben is namelijk heel moeilijk te voorspellen. Ieder mens kan anders reageren. Elke darm is anders en elke darm heeft een persoonlijke bacteriepopulatie. Ieder mens heeft om die reden ook een uniek patroon van bacteriën dat hij of zij in de darm toestaat. Bacteriën kunnen specifieke eigenschappen hebben, maar het individuele immuunsysteem bepaalt uiteindelijk of een bacterie al of niet getolereerd wordt. Dat betekent dat niet elke bacterie bij iedereen dezelfde functie heeft. Advies op maat en het monitoren van de therapieresultaten is dus ook bij probiotica een voorwaarde voor succes.

