



# Gezondheidseffecten van probiotica bij ouderen

Gebruik van probiotica zorgt voor een verkorting van de darmpassagetijd. Dit blijkt uit een meta-analyse van gecontroleerde gerandomiseerde studies. Het effect is het grootst bij patiënten met obstipatie en bij oudere consumenten. De meta-analyse laat ook zien dat gebruik van probiotica leidt tot een verkorting van de duur van bovenste luchtweg-infecties bij ouderen. Ook biedt het gebruik van probiotica mogelijkheden voor het verlagen van het risico op antibiotica-geassocieerde diarree.

# Probiotica: effecten bij geobstipeerde patiënten en antibiotica-geassocieerde diarree

Het aantal ouderen neemt snelt toe. Binnen afzienbare tijd zal op onze planeet het aantal 65-plussers het aantal kinderen van vijf jaar en jonger overtreffen. Dit schrijven Sylvia Duncan en Harry Flint (Rowett Institute of Nutrition and Health, Aberdeen) in *Maturitas* (1). Dit feit onderstreept het belang van de gezondheid en de kwaliteit van leven van ouderen en van factoren die daarop van invloed zijn. De microbiota in de darm hebben een belangrijke invloed op darmgezondheid en -ziekte, met name bij ouderen (2). Tot de aandoeningen die geassocieerd zijn met veranderingen in de samenstelling van de darmmicrobiota behoren volgens Duncan en Flint IBD, diabetes, cardiovasculaire ziekte, colorectalkanker en kwetsbaarheid (*frailty*).

‘Ons begrip van het verband tussen de samenstelling van de voeding, de microbiota en de gezondheid is door recent onderzoek sterk toegenomen’, aldus Flint. Dit recent onderzoek is onder meer uitgevoerd bij het Top Institute Food and Nutrition (TIFN) in Wageningen. Een belangrijke bijdrage van TIFN is het bestuderen van het verband tussen het gebruik van probiotica, veranderingen in de samenstelling van de microbiota in de dunne darm, en de gezondheid. Prof. Michiel Kleerebezem, wetenschappelijk directeur van TIFN zei al in *VoedingsMagazine* 2012-2: “In de dunne darm wordt het merendeel van de voedingsstoffen geabsorbeerd. Bovendien vindt via de Peyer’s patches een belangrijke interactie plaats tussen de microbiota en het immuunsysteem in het ileum.” Uit interventie-onderzoek door TIFN-medewerkers bleek dat het innemen van probiotica (doseringen van ongeveer 10<sup>10</sup> bacteriën) bij gezonde volwassenen inderdaad leidt tot significante veranderingen in de genactiviteit van de mucosacellen (3). Inname van *Lactobacillus acidophilus* leidde tot veranderingen in de transcriptie van genen die betrokken zijn bij de immuunrespons en bij de aansturing van hormonale systemen. *Lactobacillus casei* beïnvloedde met name genen die een rol spelen bij het reguleren van het evenwicht tussen Th1- en Th2-immuuncellen, celproliferatie en ionenhomeostase. *Lactobacillus rhamnosus* leidde tot veranderingen in de activiteit van genen die betrokken zijn bij de wondgenezing, angiogenese en ionenhomeostase.

## Antibiotica-geassocieerde diarree

Recente meta-analyses tonen aan dat het gebruik van probiotica beneficieel is bij antibiotica-geassocieerde diarree (AAD) (4,5). Ook kunnen probiotica het risico op diarree veroorzaakt door *Clostridium difficile* infecties verlagen (6). Bij dit alles

dient te worden opgemerkt dat de werking van probiotica stamspecifiek is. Dit blijkt onder andere uit resultaten met betrekking tot de reductie van antibiotica-geassocieerde diarree bij ouderen. In een recent artikel in *The Lancet* blijkt dat een specifieke “multistrain” mix van probiotische stammen géén significante reductie gaf van het relatieve risico op zowel AAD als *Clostridium difficile* geassocieerde diarree bij ouderen (7). Hierbij dient dus te worden opgemerkt dat uit deze studie alleen conclusies kunnen worden getrokken wat betreft de werkzaamheid bij AAD van deze specifieke multistrain mix, namelijk twee stammen van *Lactobacillus acidophilus* (CUL60, National Collection of Industrial, Food and Marine Bacteria NCIMB 30157; en CUL21, NCIMB 30156), twee stammen bifido bacteriën (*Bifidobacterium bifidum* CUL20, NCIMB 30153) en een stam van *Bifidobacterium lactis* (CUL34, NCIMB 30172). In een artikel van Hickson et al. in *British Medical Journal* worden namelijk wél goede resultaten geboekt wat betreft het verlagen van het risico op AAD bij ouderen (8). Er werd zowel een significante reductie van het risico op AAD als van *Clostridium difficile* geassocieerde diarree gevonden. In dit artikel werd gebruik gemaakt van van een yoghurt drankje bevattende *Lactobacillus casei* DN-114001, *S. Thermophilis* en *L. Bulgaricus*. Deze stamspecificiteit is kenmerkend voor probiotica en suggereert dat probiotica mogelijk gehanteerd dienen te worden als personalized nutrition: past de specifieke probiotische stam bij de unieke microbiota van de patiënt?

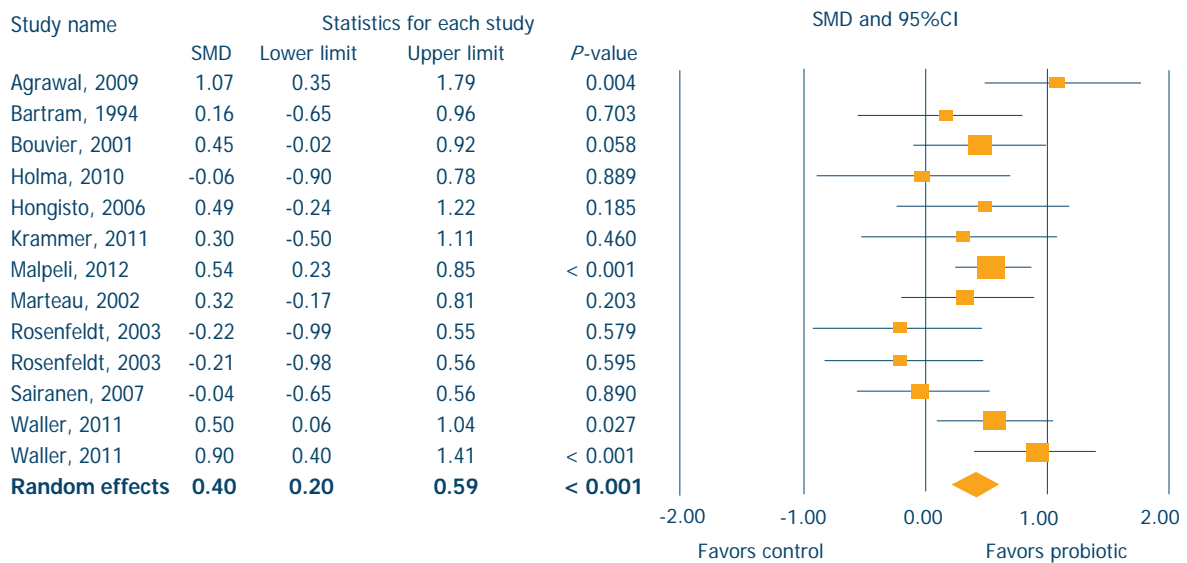
## Significant effect op darmpassagetijd

Deze resultaten leiden tot de vraag of interventies met probiotica bij ouderen ook kunnen resulteren in andere meetbare gezondheidseffecten. Een meta-analyse die vorig jaar werd gepubliceerd, werpt enig licht op deze vraag (9). De Amerikaanse voedingsconsulent Larry Miller en de Finse onderzoeker Arthur Ouwehand (DuPont Nutrition and Health) voerden een meta-analyse uit van gerandomiseerde gecontroleerde studies naar effecten van het gebruik van probiotica-supplementen op de *intestinal transit time* (ITT) bij volwassenen. Ze zochten in EMBASE en Medline met de zoektermen probiotic\*, lactobacil\*, bifidobacteri\*, yogurt, yoghurt en fermented milk voor het gebruik van probiotica, en de zoektermen gastrointestinal, transit, gut, motility, colonic, constipation, en irritable bowel voor ITT. Als filters gebruikten ze clinical trial of randomized controlled trial. Daarnaast zochten ze naar relevante studies in referentielijsten van artikelen.

	Week voor de interventie	Laatste week van de interventie	p
Dagen met normale consistentie van de ontlasting	1,28 ± 1,41	3,96 ± 2,02	<0,01
Dagen met opgeblazen gevoel	2,25 ± 2,28	0,31 ± 0,82	<0,01
Dagen met buikpijn	0,9 ± 1,27	0,1 ± 0,31	<0,01
Dagen met gevoel van <i>incomplete emptying</i>	3,45 ± 1,64	0,85 ± 1,03	<0,01

Gemiddelden ± standaarddeviatie

Tabel 1. Effect van vijf weken inname van *Lactobacillus casei shirota* op de darmfunctie bij geobstipeerde patiënten met de ziekte van Parkinson (ref. 10).



Figuur 1. Forest plot van het standardized mean difference (SMD) in intestinal transit time (ITT) bij gebruik van probiotische supplementen (ref. 9).

Miller en Ouwehand vonden 412 studies die in eerste instantie in aanmerking konden komen voor de meta-analyse. Na selectie op relevantie bleven er elf studies met tezamen dertien verschillende interventies bij 464 deelnemers over. De duur van de interventies liep uiteen van 10 tot 28 dagen. De doseringen liepen uiteen van  $5 \times 10^8$  tot  $9,75 \times 10^{10}$  colony forming units (cfu's) per dag. De meest gebruikte producten waren yoghurt en gefermenteerde melk. De uitkomsten van de analyse bij alle deelnemers staan in figuur 1. Deze laat zien dat in vier van de dertien interventies het effect van probiotica gunstiger was. Een significant gunstiger effect van de controlebehandeling werd in niet één van de studies gevonden. In de meta-analyse was de ITT in de probiotica-armen 60% korter dan in de controle-armen (SMD 0,40; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,20-0,59;  $p < 0,001$ ).

Meta-regressie-analyse wees uit dat het effect van probiotica-gebruik op de ITT groter was in studies met geobstipeerde deelnemers ( $p = 0,01$ ), in studies met deelnemers met een hogere mediane leeftijd ( $p = 0,03$ ) en in studies met een hoger percentage vrouwelijke deelnemers ( $p < 0,05$ ). Uit subgroep-analyses bleek dat alleen het bestaan van obstipatie en hogere leeftijd voorspellend waren voor een effect van probioticagebruik op de ITT ( $p = 0,01$  voor beide analyses). Het effect op de ITT was alleen statistisch significant bij gebruik van *Bifidobacterium lactis* HN019 en *Bifidobacterium lactis* DN-173 010. Miller en Ouwehand concluderen dat korte-termijn suppletie met probiotica resulteert in verkorting van de ITT, en dat vooral geobstipeerde patiënten en oudere consumenten kunnen profiteren van dit effect.

### Behandeling obstipatie bij Parkinson

Erica Cassani (Parkinson Instituut, Milaan) en collega's publiceerden in 2011 de uitkomsten van een pilot-studie naar behandeling van obstipatie bij oudere (gemiddeld 72 jaar) patiënten met de ziekte van Parkinson (10). Deelnemers aan

de studie waren veertig patiënten (36 mannen), die voor hun klachten niet voldoende baat hadden bij gebruikelijke diëettherapie. Ze kregen gedurende vijf weken iedere dag 65 ml gefermenteerde melk met minimaal  $6,5 \times 10^9$  cfu *Lactobacillus casei shirota*. De deelnemers noteerden in een dagboekje variabelen die samenhangen met de darmfunctie.

De onderzoekers vergeleken kenmerken van de deelnemers in de laatste week voor de interventie met kenmerken uit de vijfde week van de interventie. Tabel 1 laat zien dat de interventie leidde tot statistisch significante vermindering van darmfunctie-gerelateerde klachten van de patiënten. De onderzoekers noemen deze uitkomsten 'bemoedigend'. De studie laat zien dat dagelijks probioticagebruik bij oudere patiënten met een neurodegeneratieve aandoening kan leiden tot vermindering van obstipatieklachten. De resultaten dienen nog wel in grotere studies bevestigd te worden, zo schrijven Cassani en coauteurs.

Retsu Fujita (Academisch Ziekenhuis Universiteit van Tokio) en collega's publiceerden eind vorig jaar de uitkomsten van een studie bij oudere (gemiddeld 83 jaar) gebruikers van thuiszorg in vier centra (11). Aan deze studie namen 154 mannen en vrouwen deel die werden gerandomiseerd naar gebruik van niet-gefermenteerde melk of gefermenteerde melk met *Lactobacillus casei shirota* gedurende vijf maanden. De interventiedrank leverde  $4 \times 10^{10}$  cfu shirota per dag. Eindpunt van de studie was het optreden van bovenste-luchtweg-infectie (URTI). Het aantal gevallen van URTI verschilde niet tussen beide armen van de studie, maar de duur van de URTI was significant geringer in de probiotica-arm (gemiddeld 3,71 dagen) dan in de controle-arm (gemiddeld 5,40 dagen).

### Effect op overlevingstijd in dierstudies

Er wordt veel onderzoek gedaan naar effecten van probiotica op andere ziekte-eindpunten bij ouderen, maar tot op heden zijn er nog geen harde bewijzen gepubliceerd. Elena Biagi

(Universiteit van Bologna) en coauteurs publiceerden vorig jaar een overzicht van de literatuur over 'ouder worden en darmmicrobiota' (12). Een sectie van de publicatie is gewijd aan mogelijke effecten van het gebruik van pre- en probiotica op *health maintenance and longevity*. De auteurs refereren aan studies die laten zien dat gebruik van pre- en probiotica kan leiden tot veranderingen in de samenstelling van de microbiota in de darm van ouderen. Tegelijkertijd geven ze aan dat een hogere concentratie van bifidobacteriën en lactobacillen op zichzelf geen gezondheidsvoordeel betekent. De studies die wel enige gezondheidsvoordelen laten zien, hebben vaak ernstige beperkingen in hun opzet. In dierstudies zijn wel effecten waargenomen van probiotica op de overlevingstijd. Mitsuharu Matsumoto (Kyoto Milk Industry Ltd.) en coauteurs gaven tien maanden oude muizen gedurende elf maanden *Bifidobacterium lactis* of controle (13). Er was geen effect van de interventie op het lichaamsgewicht van de dieren, maar de muizen in de bifidobacterium-arm leefden langer dan de muizen in de controle-arm. Op de leeftijd van 45 maanden waren nog 75% van de bifidobacterium-muizen in leven tegen 25% van de controle-muizen. Er waren aanwijzingen dat de langere overleving samenhangt met verlaging van de niveaus van inflammatie in de darm. De samenstelling van de darm-microbiota van de oudere muizen uit de bifidobacterium-arm leek meer op die van onbehandelde jongere dieren dan die van oudere muizen uit de controle-arm. Het is uiteraard niet goed mogelijk uit uitkomsten van deze studie conclusies te trekken over effecten van het gebruik van probiotica op de levensverwachting van de mens.

#### • JAN BLOM

##### [Literatuur]

1. Duncan SH, Flint HJ. Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas* 2013;75:44-50
2. Claeson MJ, Cusak S, O'Sullivan O et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:4586-4591
3. Van Baarlen P, Troost F, Van der Meer C et al. Human mucosal in vivo transcriptome responses to three lactobacilli indicate how probiotics may modulate human cellular pathways. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:4564-4569
4. Hempel et al. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea. *JAMA*, May 9, 2012—Vol 307, No. 18 1959-1969.
5. Vidlock & Cremonini. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1355-1369
6. Goldenberg et al. Probiotics for the prevention of Clostridium Difficile associated diarrhea in adults and children. *Cochrane* 2013.
7. Allen et al. Lactobacilli and Bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, Vol 382 October 12, 2013, 1249-1257.
8. Hickson et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* | 14 JULY 2007 | VOLUME 335, 80-83.
9. Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2013;19:4718-4725
10. Cassani E, Privitera G, Pezzoli G et al. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol* 2011;57:117-121
11. Fujita R, Iimuro S, Shinozaki T et al. Decreased duration of acute respiratory tract infections with daily intake of fermented milk: a multicenter, double-blind, randomized comparative study in users of day care facilities for the elderly population. *Am J Infect Control* 2013;41:1231-1235
12. Biagi E, Candela M, Turrioni S et al. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacol Res* 2013;69:11-20
13. Matsumoto M, Kurihara S, Kibe R et al. Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production. *PLoS One* 2011;6(8):e23652

