

Probiotica en antibiotica

Het gebruik van antibiotica kan neveneffecten hebben, waaronder een verstoring van de darmmicrobiota, wat weer kan leiden tot antibioticum-geassocieerde diarree. Daarnaast vormt de toenemende antibioticaresistentie een steeds groter probleem in de strijd tegen infectieziekten. Het is dus van belang om alternatieven te vinden. Recent onderzoek laat zien dat zowel bij kinderen als volwassenen probiotica daarbij een belangrijke rol kunnen spelen.

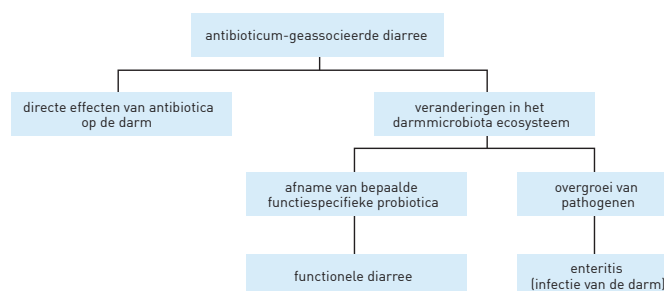
Darmmicrobiota

De darmmicrobiota bestaat uit meer dan duizend verschillende soorten bacteriën die met elkaar en met hun gastheer in evenwicht leven. Gastheer en bacteriën ondervinden voordeel van elkaar. Zo zorgen de bacteriën voor ondermeer de productie van antimicrobiële stoffen, de digestie van niet verteerbare koolhydraten, de aanmaak van vitamines (B en K), de stimulering van het immuunsysteem en de bescherming tegen potentieel pathogene micro-organismen (kolonisatieresistentie). De gastheer levert de bacteriën voedingsstoffen en een stabiele omgeving door middel van een constante temperatuur en bescherming. Dit evenwicht kan echter gemakkelijk verstoord worden door verschillende stressfactoren, zoals antibiotica. Meer informatie over de darmmicrobiota kunt u in het artikel 'Darmproblemen, het belang van een gezonde darmmicrobiota' vinden.

Antibiotica

In 1928 ontdekte Alexander Flemming het eerste antibioticum, penicilline. Sindsdien is de productie en het gebruik van penicilline en tal van andere soorten en klassen antibiotica exponentieel toegenomen en zijn ze onmisbaar in de strijd tegen infectieziekten bij mensen en dieren. Infectieziekten die twee generaties geleden nog dodelijk verliepen, zoals een bacteriële hersenvliesontsteking, kunnen tegenwoordig goed behandeld worden met antibiotica. Het gebruik van antibiotica, en vooral het overmatig gebruik, heeft echter ook een aantal nadelen. Zo neemt door veelvuldig gebruik de resistentie tegen antibiotica toe. Bacteriële (multi)resistentie is een belangrijk probleem in de strijd tegen infectieziekten en leidt niet alleen tot een minder succesvolle behandeling, maar ook tot een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Bovendien kan antibioticagebruik leiden tot een verstoring van de darmmicrobiota, wat gepaard kan gaan met overgroei van pathogenen, veranderingen in koolhydraatdigestie, een lager galzuurmetabolisme, verminderde productie van korteketenvezuren en veranderingen in zowel het mucosaal als het systemisch immuunsysteem. Ook kunnen antibiotica direct effect hebben op de mucosa, de darmmotiliteit en op de functie van cellen van het immuunsysteem⁽²⁾. Meer informatie over het belang van de darmmicrobiota voor de darmgezondheid kunt u in het artikel 'Inleiding op darmwerking en probiotica' vinden. De gevonden effecten verschillen echter per antibioticum.

Een van de meest voorkomende bijwerkingen van antibioticumgebruik is antibioticum-geassocieerde diarree (zie afbeelding 1).



Afbeelding 1 Veronderstelde mechanismen bij antibioticum geassocieerde diarree (AAD)⁽²⁾

Probiotica

Door de jaren heen zijn er verschillende definities voor probiotica geopperd; een veel gebruikte definitie is gepubliceerd door de Wereld Voedsel Organisatie (FAO) en de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO). Zij definiëren probiotica als 'levende micro-organismen die, wanneer toegevend in adequate hoeveelheden, een gezondheidsbevorderend effect hebben voor de gastheer'. De belangrijkste werkingsmechanismen waarop dit gezondheidsbevorderende effect lijkt te berusten zijn:

- 1) modulatie van de darmmicrobiota en diens activiteit;
- 2) stabilisatie/onderhoud van de darmbarrière-functie;
- 3) modulatie van zowel het mucosale als het systemische immuunsysteem. Dit kan onder meer door de inductie van antimicrobiële peptiden als defensine of door de up-regulatie van eiwitten die betrokken zijn bij de vorming van deze barrière (zogenaamde tight-junction-eiwitten).

Probiotica zijn dan ook van toenemend belang in de preventie en behandeling van antibioticumgeassocieerde bijwerkingen. Een introductie op deze drie niveaus waarop probiotica de darmwerking beïnvloeden, vindt u in het artikel 'Inleiding op darmwerking en probiotica'.

Verstoring van de darmmicrobiota

Door het gebruik van antibiotica kan tot 99% van de goed-aardige microbiota in de darm verdwijnen. Daardoor krijgen pathogenen meer kans. Allereerst kunnen deze diarree veroorzaken. Antibiotica-geassocieerde diarree (AAD) ontwikkelt zich direct na de start van een antibiotische

therapie en kan tot wel acht weken na het beëindigen van de behandeling duren. Breed spectrum-antibiotica, zoals amoxicilline, ampicilline, clindamycine en de cefalosporines, geven relatief meer risico op het ontstaan van AAD⁽³⁾. Antibiotica reduceren het vermogen van de microflora tot kolonisatie. Daardoor zien pathogenen (met name Clostridium difficile) kans zich te vermenigvuldigen, met een overgroei als gevolg. De balans (symbiose) wordt verstoord, waardoor dysbiose ontstaat. Uit onderzoek met probiotische micro-organismen blijkt dat probiotica een gunstig effect kunnen hebben bij de preventie en de behandeling van antibioticum-geassocieerde diarree. Gebruik van probiotica naast antibiotica beperkt de schade aan de microbiota^(3,4). Daardoor hebben probiotica een preventief effect op het ontstaan van AAD^(3,5,6). In 2002 zijn er twee meta-analyses verschenen die beide het effect van probioticum versus placebo in de preventie van AAD in gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken vergeleken. Ze vonden een significante vermindering van de AAD (odds-ratio van 0.37 (p < 0.001) en een relatief risico van 0.40 (p < 0.05) ten gunste van probioticum gebruik^(7,8). Het probioticum wordt gegeven op het moment dat antibioticagebruik wordt gestart. Als er toch nog AAD optreedt, dan volgt het herstel sneller⁽⁵⁾.

Volgens Amerikaanse statistieken krijgt één op de vijf mensen met een antibioticakuur te maken met AAD. Naast het gebruik van antibiotica, spelen leeftijd, gezondheidsstatus en blootstelling aan pathogenen een rol bij het al dan niet ontwikkelen daarvan. In ongeveer een derde van de gevallen van AAD, wordt de diarree veroorzaakt door de bacterie Clostridium difficile (CDAD). Uit een Amerikaanse meta-analyse bleek dat probiotica het risico op het ontstaan van AAD met 44% en CDAD met 71% verlaagde⁽⁹⁾. Een review uit 2013, waarin 23 studies met in totaal 4213 deelnemers werden vergeleken, bevestigde deze gunstige resultaten. Een gemiddelde vermindering van het aantal antibioticagebruikers met diarree verminderde in de probiotica groep met 64%. In de placebogroep was 6% van de mensen geïnfecteerd met C. difficile, tegenover slechts 2% in de probiotica groep. Ook werd in deze review gekeken naar bijwerkingen van antibioticagebruik. Ook hier kwam de met probiotica behandelde groep er over het algemeen beter uit⁽¹⁰⁾.

In het grootste deel van de gevallen blijft de oorzaak van de diarree onduidelijk en wordt deze toegeschreven aan een verstoring van de samenstelling van de darmmicrobiota en haar activiteit. Deze verstoring brengt ook andere risico's met zich mee, zoals verstoring van het metabolisme, candida overgroei en een toenemende kans op resistentie. Er bestaan verschillende soorten antibiotica en elke vorm heeft zijn eigen bijwerkingen. Antibioticagebruik kan leiden tot veranderingen in koolhydraatdigestie, een lager galzuurmetabolisme, verminderde productie van korteketenvezuren en veranderingen in zowel het mucosaal als het systemisch immuunsysteem. Ook kunnen antibiotica directe effecten hebben op de mucosa, op de darmmotiliteit en op de

immuuncelfunctie^(2,11). Een combinatie van een antibioticum en een probioticum kan negatieve effecten van een antibioticakuur voorkomen of verminderen.

Een op de tien patiënten krijgt na een behandeling met antibiotica problemen zoals een colitis (Clostridium infectie), diarree, opportunistische infectie met gisten en schimmels (Candida) en hoofdpijn. Omdat de microbiota de weerstand tegen pathogenen zoals de Helicobacter bepaalt, is het tegengaan of snel herstellen van verval van de microbiota van cruciaal belang. De inzet van prebiotica naast antibiotica beïnvloedt het metabolisme van de bacterieflora in de dikke darm gunstig en remt de groei van Clostridium.

In de meeste van bovengenoemde studies zijn uitsluitend klinische eindpunten (wel/geen diarree) gemeten en is de invloed van probiotica op de samenstelling en activiteit van de darmmicrobiota en het immuunsysteem niet onderzocht. Daarnaast zijn veelal producten gebruikt met één enkele probiotische stam. Toch is het waarschijnlijk dat een mix van verschillende probiotische stammen (multispecies probiotica) in veel gevallen meer effect kan hebben dan één enkele stam (monospecies probiotica)⁽¹²⁾.

Defaecatie score tussen dag 1 en dag 13	Placebo N = 19	Probioticum N = 19
1. Frequentie van de ontlasting ≥ 3 per dag gedurende ten minste 2 dagen	11%	11%
2. Samenstelling van de ontlasting ≥ 5** gedurende ten minste 2 dagen	42%	21%*
3. Frequentie van de ontlasting ≥ 3 en een samenstelling† ≥ 5 gedurende ten minste 2 dagen	26%	16%
4. Frequentie van de ontlasting ≥ 3 per dag en/of een samenstelling van de ontlasting ≥ 5 gedurende ten minste 2 dagen (als zijnde de som van 1-3) (diarree)	79%*	48%

* P < 0.05

** Samenstelling op schaal van 1 (harde keutels) tot 7 (waterig) op basis van de Bristol ontlastingsindexering

Afbeelding 2 Vermindering van AAD door probioticagebruik⁽¹⁾

In een studie, uitgevoerd in het Academisch Ziekenhuis Maastricht, is gekeken naar het effect van een multispecies probioticum op bacteriologische, immunologische en klinische parameters bij gezonde vrijwilligers die behandeld werden met amoxicilline. Gezonde vrijwilligers kregen gedurende zeven dagen 2 x daags 500 mg amoxicilline toegediend. De helft van de vrijwilligers werd daarnaast gedurende veertien dagen (gelijktijdig startend met de antibioticum-inname) behandeld met een multispecies probioticum en de andere helft met een placebo.

De dosering van het multispecies probioticum was 1×10^{10} bacteriën; een combinatie van onder andere diverse bifidobacteriën en lactobacillen. De studie liet zien dat een ontlastingspatroon (diarreeachtige ontlasting) met een ontlastingsfrequentie van 3 en/of een consistentie (gescoord op de Bristol Stoelgangsschaal, een medisch hulpmiddel ontworpen om de vorm van menselijke ontlasting te categoriseren) van 5 voor ten minste twee dagen significant minder voorkwam (48% vs 79%) in de groep die behandeld was met het multispecies probioticum⁽¹⁾ (zie afbeelding 2). Daarnaast werd de verstoring en herstel van de darmmicrobiota onderzocht. Aangevoerd werd dat inname van amoxicilline zorgde voor een sterke verstoring van de darmmicrobiota en dat inname van het multispecies probioticum zorgde voor een significant sneller/beter herstel van deze verstoring in de probioticumgroep dan in de placebogroep. Ook kon worden aangetoond dat de verstoring van de darmmicrobiota ernstiger was in vrijwilligers met een diarreeachtig ontlastingspatroon dan bij vrijwilligers die hier geen last van hadden, wat inzicht verschaft in de pathofysiologie van antibioticum-geassocieerde diarree.

Probiotica remmen verstoring darmmicrobiota

Uit dit soort onderzoek is dus duidelijk geworden dat antibioticumgebruik zorgt voor een verstoring van de darmmicrobiota en dat die door inname van probiotica kan worden verminderd en/of sneller hersteld. Hoewel er een duidelijke associatie gevonden is tussen de mate van verstoring en diarreeachtige ontlasting, is het niet zo dat een goede stoelgang betekent dat de darmmicrobiota hersteld is. Ook bij personen zonder diarreeachtige ontlasting is uit bovenstaand onderzoek en in de literatuur, aangetoond dat er sprake kan zijn van een duidelijke verstoring van darmmicrobiota.

Bovendien blijkt twee maanden na het staken van de antibiotica de verstoring van de darmmicrobiota bij een aanzienlijk deel van de proefpersonen nog aantoonbaar, overigens zonder klachten van diarree. Een dergelijke subklinische verstoring van de darmmicrobiota als gevolg van een gastro-intestinale infectie of antibioticabehandeling is echter een risicofactor voor het ontstaan of verergeren van het prikkelbaar darmsyndroom. Om herstel te bepalen zou men eigenlijk met behulp van moleculaire technieken ontlastingsmonsters voor en na antibioticuminname moeten vergelijken. Gezien de kosten, het feit dat een 'voor'-monster moeilijk is te verkrijgen, én het feit dat dit veel tijd vergt, is het nu niet haalbaar zulk onderzoek routinematig in te voeren. Hoewel we een beter herstel zien na twee weken probiotica innemen, is dit herstel ook in de probioticumgroep nog niet maximaal. Het lijkt aannemelijk dat langere inname van probiotica voor een nog beter herstel zou kunnen zorgen. Het moet alleen wél worden aangetoond. Daarnaast is het zaak om factoren te identificeren die gekoppeld zijn aan een

verhoogd risico op ernstige of langdurige verstoring. In het artikel 'Darmproblemen; het belang van een gezonde darmmicrobiota' staat meer informatie over probiotica bij het prikkelbare darmsyndroom.

Antibioticaresistentie

Bacteriën slagen er steeds beter in om antibiotica te weerstaan, met een toename van antibioticaresistentie tot gevolg. Resistentie van een bacteriestam tegen een bepaald antibioticum is een evolutionair proces dat door Charles Darwin ooit omschreven werd als natuurlijke selectie: 'survival of the fittest'. Alle planten, mensen, dieren en andere organismen hebben over duizenden jaren een evolutieproces doorgemaakt. Ieder organisme binnen de populatie is genetisch een heel klein beetje verschillend van de ander. Vaak maakt dat niet zoveel uit, maar soms hebben zulke verschillen gevolgen voor de mate waarin we ons voortplanten. Bijvoorbeeld het al dan niet bestand zijn tegen een bepaalde ziekte, honger, droogte of andere klimaat- en leefomstandigheden. Op die manier zorgen we er via natuurlijke selectie voor, dat de zwakkere eigenschappen in een bepaalde leefomgeving niet overerven, maar de goede genen wel. Dit houdt het bestaan van de soort in stand. Natuurlijke selectie bij bacteriën geschiedt op dezelfde manier, maar omdat zij zich razendsnel voortplanten (sommige stammen vermenigvuldigen zich elke 20 minuten), verloopt dit proces vele malen sneller dan bij de grotere organismen. Als van elke 10.000 pathogene bacteriën die zich in de darm bevinden, er slechts 1 een gen of mutatie heeft waardoor deze tegen de antibiotica bestand is, zullen er 9999 bacteriën doodgaan. Echter, bij een delingstijd van 20 minuten, zijn er na vijf uur al ruim 32.000 bacteriën voortgekomen uit die ene overgebleven bacterie met de goede genen om de antibiotica te overleven. Daarnaast zijn er nog eens enorm veel voedingsstoffen beschikbaar omdat de antibiotica het aantal bacteriën in de darm enorm hebben uitgedund. Op deze manier ontstaat een grote populatie resistente bacteriën. Het is daarom ook van het grootste belang om een antibioticakuur altijd af te maken zodat ook de sterkste bacteriën het zullen afleggen. Het risico op een terugkeer van de infectie die niet te behandelen is, wordt daarmee beperkt.

Een restrictief antibioticabeleid (alleen voorschrijven indien echt noodzakelijk) zal het ontstaan van bacteriële (multi)resistentie dan ook tegengaan. Daarnaast is het van belang om na te gaan of er alternatieven toegepast kunnen worden voor antibiotica. Probiotica zouden op een drietal manieren een rol kunnen spelen in het tegengaan van antibioticumresistentie:

- 1) door de preventie van primaire infecties;
- 2) als vervanger van antibioticaprofylaxe;
- 3) ter preventie van het uitgroeien van (multi)resistente micro-organismen.

Preventie van primaire infecties

Luchtweginfecties zijn (wereldwijd) veelvoorkomende aandoeningen waarvoor antibiotica worden voorgeschreven. Infectie van de bovenste luchtwegen is de meest voorkomende aandoening, maar ook sinusitis, bronchitis en otitis media komen veel voor. Het tegengaan of verminderen van deze infecties beperkt het voorschrijven van antibiotica en voorkomt zo de ontwikkeling van resistentie. Onderzoek heeft aangetoond dat sommige probiotica deze infecties kunnen voorkomen.

Vervanging van antibioticaprofylaxe

Ter preventie van (ernstige) secundaire infecties of om recidieven te voorkomen wordt antibioticaprofylaxe vaak toegepast. Een goed voorbeeld van een gebied waarin probiotica preventief (in plaats van antibioticaprofylaxe) kunnen worden toegepast, is ter voorkoming van chronische pouchitis. Onderzoek heeft laten zien dat profylactisch gebruik van probiotica het optreden of het reactiveren van pouchitis kan tegengaan^(13, 14). Probiotica, met name lactobacillen, zouden ook kunnen bijdragen aan een gezonde urogenitale flora^(15, 16). Meer informatie hierover kunt u lezen in het artikel 'Natuurlijke ondersteuning van de urinewegen'.

Preventie van het uitgroeien van (multi)resistente-micro-organismen

In een groot aantal gevallen is het gebruik van antibiotica onontkoombaar. Het is noodzakelijk om naar mogelijkheden te zoeken die het ontstaan van resistente bacteriën tijdens een antibioticumkuur kunnen verminderen of tegengaan. Probiotica zouden een rol kunnen spelen in de preventie van kolonisatie met (multi)resistente micro-organismen en een reductie in de duur van dragerschap of ter preventie van horizontale overdracht van antibioticaresistente genen. Een Australisch onderzoek heeft aangetoond dat de inname van *Lactobacillus Rhamnosus* na drie weken resulteerde in de succesvolle uitroeiing van vancomycine-resistente enterococcon (VRE)⁽¹⁷⁾. Een ander onderzoek liet zien dat, hoewel het aantal enterococcon in beide groepen niet veranderde, probioticum inname tijdens en na antibioticumtherapie resulteerde in een significante toename van het aantal patiënten dat antibioticum-resistente enterococcon bij zich droeg in de placebogroep, anders dan in de probioticumgroep⁽¹⁸⁾. Naast natuurlijke selectie als manier om resistentie eigenschappen te verwerven, kunnen sommige bacteriestammen bepaalde eigenschappen aan elkaar overdragen, waaronder resistentiegenen. Uit onderzoek is gebleken dat specifieke bifidobacteriumstammen in staat zijn om de overdracht van bèta-lactam-resistentie tussen Enterobacteriaceae te verminderen⁽¹⁹⁾.

Referenties

1. Koning, C.J., et al., The Effect of a Multispecies Probiotic on the Intestinal Microbiota and Bowel Movements in Healthy Volunteers Taking the Antibiotic Amoxicillin. *Am J Gastroenterol*, 2007; p. 1-12.
2. Beaugerie, L. and J.C. Petit, Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2004. 18(2): p. 337-52.
3. HIDDING, I. and C. KONING, Probiotics in the prevention and treatment of antibiotic associated diarrhoea. *Agro Food Industry*, 2005. 16(4).
4. Madden, J.A., et al., Effect of probiotics on preventing disruption of the intestinal microflora following antibiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Int Immunopharmacol*, 2005. 5(6): p. 1091-7.
5. Hempel S, N.S.J.M.A.R. and et al., Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012. 307(18): p. 1959-1969.
6. Johnston, B.C., et al., Probiotics for the Prevention of Clostridium difficile-associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 2012. 157(12): p. 878-888.
7. Cremonini, F., et al., Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002. 16(8): p. 1461-7.
8. D'Souza, A.L., et al., Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *Bmj*, 2002. 324(7350): p. 1361.
9. Avadhani, A. and H. Miley, Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults-A meta-analysis. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 2011. 23(6): p. 269-274.
10. Goldenberg, J.Z., et al., Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *The Cochrane library*, 2013.
11. Van Vlem, B., et al., Immunomodulating effects of antibiotics: literature review. *Infection*, 1996. 24(4): p. 275-91.
12. Timmerman, H.M., et al., Monostrain, multistain and multispecies probiotics--A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*, 2004. 96(3): p. 219-33.
13. Gionchetti, P, et al., Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 2003. 124(5): p. 1202-9.
14. Maamouri, N., et al., (Pouchitis treatment by probiotics). *Tunis Med*, 2005. 83(2): p. 63-6.
15. Reid, G., The role of cranberry and probiotics in intestinal and urogenital tract health. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2002. 42(3 Suppl): p. 93-300.
16. Reid, G., et al., Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2003. 35(2): p. 131-4.
17. Manley, K.J., et al., Probiotic treatment of vancomycin-resistant enterococci: a randomised controlled trial. *Med J Aust*, 2007. 186(9): p. 454-7.
18. Plummer, S.F., et al., Effects of probiotics on the composition of the intestinal microbiota following antibiotic therapy. *Int J Antimicrob Agents*, 2005. 26(1): p. 69-74.
19. Moubareck, C., et al., Inhibitory impact of bifidobacteria on the transfer of beta-lactam resistance among Enterobacteriaceae in the gnotobiotic mouse digestive tract. *Appl Environ Microbiol*, 2007. 73(3): p. 855-60.