

# Probiotica, gezondheidsbevorderend voor moeder en kind

Ger T. Rijkers

**Probiotica, bacteriën met een gezondheidsbevorderend effect, zijn in staat om de samenstelling van de darmmicrobiota te stabiliseren en de activiteit van het immuunsysteem in de darm te reguleren. Medisch immunoloog Rijkers geeft in dit overzichtartikel inzicht in wat probiotica zijn en op welke manier ze kunnen werken, bijvoorbeeld bij de preventie van allergische ziekten.**

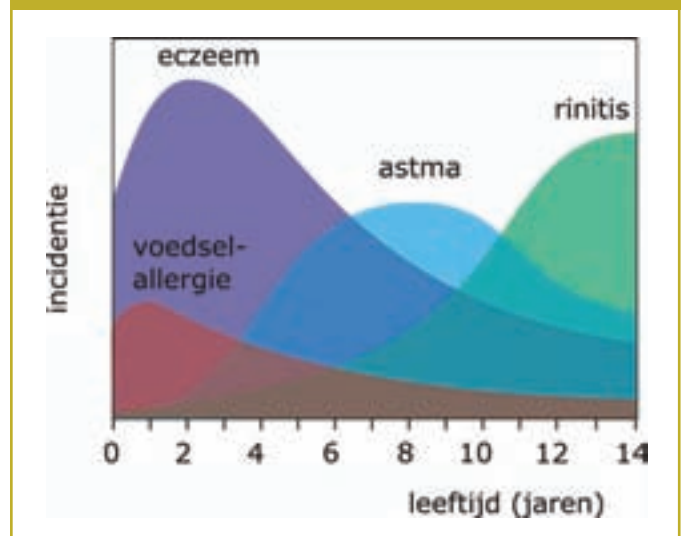
Bij de geboorte zijn de darmen van een baby nog steriel maar die worden vrijwel meteen gekoloniseerd door bacteriën. De eerste bacteriën zijn afkomstig uit de vagina en de darmen van moeder. De ontwikkeling van de darmmicrobiota van kinderen die via een keizersnede worden geboren verloopt iets trager en is ook anders van samenstelling; hierbij domineren bacteriën die afkomstig zijn van de huid van moeder [Dominguez-Bello et al, 2010]. Ook de ontwikkeling van lactobacillen en bifidobacteriën, de belangrijkste soorten bacteriën met een gezondheidsbevorderend effect, verloopt trager bij keizersnedebaby's. Darmbacteriën hebben voor hun groei ook voedingsstoffen nodig en die bevinden zich in moedermelk. *Human milk oligosaccharides* (HMO's) zijn voor de mens onverteerbare suikers, die bepaalde darmbacteriën (de hierboven al genoemde bifidobacteriën) extra goed laten groeien [Bode, 2009; Sela et al, 2010]. Na enkele maanden is er een min of meer persoonlijke samenstelling van de microbiota bereikt die wat betreft de verhouding van de verschillende soorten bacteriën over de jaren heen redelijk constant blijft.

De overgrote meerderheid van de in de darm aanwezige bacteriën is niet pathogeen en wordt aangeduid als commensale bacteriën. Probiotica behoren tot de commensale bacteriën. Het zijn levende micro-organismen die, wanneer ze worden toegediend in voldoende aantallen, een gezondheidsbevorderend effect hebben [FAO/WHO, 2001]. Probiotica zijn bewezen effectief bij darmproblemen, zowel diarree als obstipatie en bij necrotiserende enterocolitis [Rijkers et al, 2010; Wolvers et al, 2010]. Bij andere darmaandoeningen (prikkelbare darm syndroom, ziekte van Crohn) zijn er bemoedigende resultaten maar is nog meer onderzoek nodig [Haller et al., 2010].

## Werkingsmechanisme

Het exacte werkingsmechanisme van probiotische bacteriën is nog niet opgehelderd. Waarschijnlijk zijn er meerdere mechanismen waarlangs probiotica de gezondheid kunnen verbeteren en ziektes voorkomen. Allereerst kunnen probiotische bacteriën het evenwicht van de darmmicrobiota versterken en de uitgroei van pathogene bacteriën tegengaan. Probiotica kunnen ook de barrièrefunctie van de darmen versterken waardoor bacteriële translocatie vanuit de darmen naar de buikholte en andere organen wordt voorkomen. Een belangrijk ander effect van probiotica is dat ze een interactie aangaan met cellen van het immuun-

**Figuur 1.** Opeenvolging van de verschillende expressievormen van allergie tijdens het leven in de allergische mars.



systeem van de darm (met name met dendritische cellen) en op die manier de ontwikkeling van het mucosale immuunsysteem van de darm reguleren en versterken [Rijkers et al, 2010]. Hierdoor kunnen probiotica infectieziekten van de darm, maar ook van luchtwegen, urinewegen en geslachtswegen voorkomen [Rijkers et al, 2010]. Door regulatie van het immuunsysteem kunnen probiotica ook het ontstaan van allergische ziekten tegengaan, zoals hieronder besproken wordt.

Er bestaat een zeer grote variatie in probioticasoorten met verschillende functionaliteit. De probiotische bacteriën in zuiveldrinkjes of voedingssupplementen zijn allemaal verschillend. Zelfs tussen verschillende stammen van

dezelfde soort (bijvoorbeeld *Lactobacillus acidophilus*) kunnen grote verschillen bestaan. Dit betekent dat voor een specifieke toepassing een gerichte keuze gemaakt moet worden uit verschillende probiotische soorten en stammen. Necrotiserende enterocolitis is de enige aandoening waarbij *alle* tot nu toe geteste probiotica, of combinaties van probiotica, effectief blijken te zijn [Guthmann et al, 2010].

### Preventie van allergie

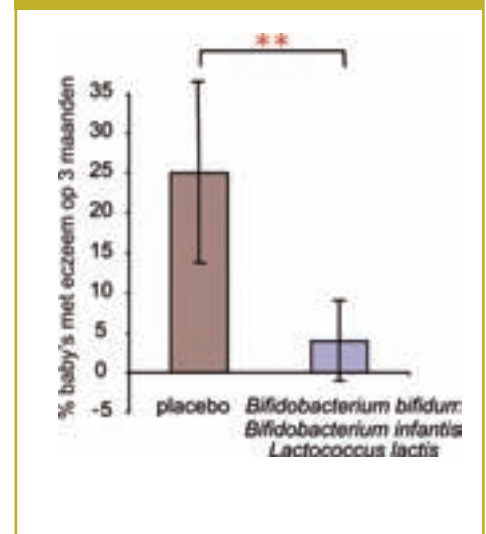
In het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht en het Sint Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein hebben we onderzoek gedaan naar de effectiviteit van probiotica bij het verminderen van allergische ziekten (de zogenaamde PANDA studie). Hierbij hebben we kinderen geïncubeerd uit gezinnen waarin allergie voorkomt.

immuunsysteem van iedere pasgeboren baby bezit nog onvoldoende T-helper 1 cellen en regulatoire T-cellen. Blootstelling aan darmmicrobiota zorgt ervoor dat deze cellen zich kunnen ontwikkelen tot een gebalanceerd immuunsysteem. In het geval van allergie gaat er blijkbaar iets fout tijdens de vroege ontwikkeling van het immuunsysteem, waardoor regulatoire T-cellen onvoldoende kunnen uitgroeien en T-helper 2 cellen de overhand houden. Hierdoor wordt overmatig op allergenen gereageerd. Dat iets wat fout gaat zouden de darmbacteriën kunnen zijn, omdat is gevonden dat de samenstelling van de darmmicrobiota van kinderen die later een allergische ziekte ontwikkelen anders is dan van gezonde kinderen. Dat verschil zit hem met name in lagere hoeveelheden lactobacillen en bifidobacteriën [Kalliomaki et al, 2001a; 2001b]. Een rationele manier om het ontstaan van

**Figuur 2.** Factoren die de uitkomst van interventie met probiotica kunnen bepalen. Gegevens ontleend aan Prescott et al, 2007. Beeld Karin van Loenen (Almere).



**Figuur 3.** Reductie van atopisch eczeem door toediening van geselecteerde probiotica aan moeder en kind. Data ontleend aan Niers et al, 2009.



Een allergische ziekte is het gevolg van het niet goed functioneren van het immuunsysteem. Dat reageert overmatig op prikkels waar het normaal gesproken tolerant voor zou moeten zijn (zoals koemelkeiwit of uitwerpselen van de huisstofmijt). Dat overactieve immuunsysteem wordt aangedreven door zogenaamde T-helper 2 cellen, een bepaalde categorie T-lymfocyten die interleukine-4, interleukine-5 en interleukine-13 produceren, en daarmee de productie van antilichamen versterken. Een andere categorie zijn de T-helper 1 cellen, die vooral de activiteit van macrofagen versterken. De balans tussen T-helper 1 en T-helper 2 cellen wordt normaal gesproken in stand gehouden door regulatoire T-cellen, maar die functioneren niet zo goed bij patiënten met een allergie. Het

allergische ziekten te voorkomen zou dus kunnen zijn om die bacteriën toe te dienen. Maar welke?

### PANDA-studie

Studies waarin probiotica werd toegediend aan pasgeboren kinderen met allergie in de familie-anamnese, lieten niet allemaal een positief effect zien. Dit is waarschijnlijk te wijten aan het gekozen probioticum en andere verschillen in studieopzet [Kalliomaki et al, 2001b; Kalliomaki et al, 2010; Prescott et al, 2007] (zie ook Figuur 2). Voordat wij aan de PANDA studie begonnen hebben we daarom eerst in vitro een groot aantal probiotische bacteriën getest om te zien welke het best in staat waren om te zorgen voor meer T-helper 1 cellen en meer regulatoire T-cellen).

Uiteindelijk hebben we drie stammen gekozen, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium infantis en Lactococcus lactis (deze combinatie is nu op de markt verkrijgbaar als Ecologic PANDA®) [Niers et al, 2005]. Dit mengsel hebben we aan de pasgeboren baby's toegediend, iedere dag vanaf de geboorte en gedurende een jaar. We hebben de probiotische bacteriën ook toegediend aan moeder, gedurende de laatste zes weken van de zwangerschap. In totaal werden 157 families geïncludeerd in dit dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerde klinische onderzoek. In de beginperiode haakte 59 families af, keurig verdeeld over de probiotica en de placebo groep, voornamelijk vanwege voedingsproblemen en de extra belasting die deelname aan de studie met zich meebracht. Na 24 maanden hadden 50 families in de probioticagroep en 49 in de placebogroep de studie voltooid (Tabel 1). Zowel moeder als kind verdroegen de probiotica goed en er waren geen negatieve bijwerkingen. Moeders in de probiotica groep gaven gemiddeld 7,4 maanden borstvoeding, in de placebogroep 8,4 maanden, een niet-significant verschil. Kinderen werden uitgesloten van de studie indien moeder tijdens de laatste twee weken van de zwangerschap antibiotica gebruikte, wanneer het kind na een zwangerschapsduur <37 weken werd geboren, wanneer het kind in de eerste twee weken antibiotica voorgeschreven kreeg, indien de inname van het studieproduct (probiotica of placebo) problemen gaf die langer dan drie weken aanhielden of bij belangrijke medische problemen. Het resultaat van de behandeling was dat op de leeftijd van drie maanden er veel minder kinderen in de probiotica groep atopisch eczeem hadden (6%) dan in de placebogroep (21%) ( $p < 0.05$ ) (zie Figuur 3). Dit verschil van 15% zette zich door tot op de leeftijd van een en twee jaar [Niers et al, 2009]. Toediening van de probiotica had een duidelijk effect op de samenstelling van de darmmicrobiota van het kind. Zo was er een duidelijke verhoging van de soortdiversiteit waarneembaar, een effect wat al in de eerste paar weken na de geboorte optrad. Momenteel onderzoeken we of de behandeling met probiotica ook het ontstaan van astma heeft verminderd. Een, overigens niet onverwachte, bijwerking van de probiotica was dat de kinderen minder vaak diarree hadden. Ter vermindering van de kans op het ontstaan van eczeem kan op grond van de resultaten van dit onderzoek dus in geval van verhoogd risico worden geadviseerd om de combinatie van probiotische bacteriën in Ecologic PANDA® te gebruiken bij moeder en kind.

### Ook moeder behandelen

Waarom hebben we ook moeder behandeld? Hierboven is het belang van de darmmicrobiota voor de gebalanceerde ontwikkeling van het immuunsysteem uiteengezet. De meeste moeders in de PANDA studie hadden zelf een

allergische ziekte, mogelijk veroorzaakt door een ongunstige samenstelling van hun darmmicrobiota. De eerste bacteriën die ze dan aan hun pasgeboren baby zouden meegeven waren misschien wel helemaal niet de goede. Daarom hebben we moeder tijdens de laatste zes weken van de zwangerschap al probiotica toegediend om op die manier de samenstelling van de darmmicrobiota om te buigen in een voor het kind zo gunstig mogelijke samenstelling.

### Andere effecten

Heeft moeder tijdens de zwangerschap zelf ook baat bij het gebruik van probiotica? In de PANDA studie hebben

Tabel 1

	Ecologic PANDA® n=50	Placebo n=48
Jongetjes	18 (36%)	22 (46%)
Geboortegewicht (gram)	3558 (3552 - 4067)	3658 (3190 - 4126)
Keizersnede	4 (8%)	6 (12%)
Vaginale bevalling	46 (92%)	42 (88%)
Allergie bij moeder	41 (82%)	42 (88%)
Uitsluitend borstvoeding (3 mnd)	34 (68%)	36 (75%)
Duur borstvoeding (maanden)	7.4 (2 - 13)	8.4 (3 - 14)
Huisdieren (kat, hond)	7 (14%)	13 (27%)
Zwangerschapsduur (weken)	39.7 (38.1 - 41.3)	39.7 (38.3 - 41.1)
Ouder(e) kind(er) in gezin	33 (66%)	31 (65%)
Crechebezoek	18 (36%)	21 (44%)
Leeftijd moeder (jaren)	32 (28 - 36)	32 (28 - 35)
Duur probiotica gebruik moeder (weken)	6.0 (4.6 - 7.4)	6.0 (4.7 - 7.3)

we het effect van de probiotica op de activiteit van de allergische ziekte niet getest. Probiotica kunnen ook worden ingezet ter voorkoming en bestrijding van een aantal aandoeningen en ongemakken tijdens de zwangerschap: diarree, urineweginfectie [Abad et al, 2009], vaginale infectie [Reid et al, 2009; MacPhee et al, 2010]. Volop in de belangstelling staat momenteel het mogelijke gebruik van probiotica bij overgewicht [Cani et al, 2009; Musso et al, 2010]. Een eerste studie toont aan dat gebruik van probiotica tijdens de zwangerschap overgewicht van moeder kan terugdringen [Ilmonen et al, 2010]. De daarbij gebruikte probiotica waren *Lactobacillus rhamnosus* GG (die voorkomt in Vifit) en *Bifidobacterium lactis*.

Probiotica zijn geen wondermiddelen die alle begrepen en onbegrepen aandoeningen kunnen verhelpen. Wél zijn ze in staat om de samenstelling van de darmmicrobiota te stabiliseren en de activiteit van het immuunsysteem in de darm te reguleren. Probiotica zijn veilig [Mottet et al, 2009; Dugoua et al, 2009; Luoto et al, 2010] en hebben een gezondheidsbevorderend effect voor kind en voor moeder.

*\* Over de auteur: Ger Rijkers is als medisch immunoloog verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht, het Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen en aan het Laboratorium voor Medische Microbiologie en Immunologie van het Sint Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein. Rijkers was mede verantwoordelijk voor de opzet en uitvoering van de PANDA studie. Rijkers is voorzitter geweest van de Europese expert groep die onderzoek heeft gedaan naar de functionaliteit van probiotica voor het International Life Sciences Institute. In een, in het kader van Food en Nutrition Delta door het Ministerie van Economische Zaken gefinancierd project, wordt momenteel onderzoek verricht naar mogelijkheden tot behandeling van bestaand eczeem met probiotica. Daartoe werkt Rijkers vanuit het St. Antonius Ziekenhuis samen met Winlove Bioindustries, producent van de probiotica en met MCO Health, leverancier van onder andere probiotica. Rijkers is lid van verschillende wetenschappelijke adviesraden, waaronder die van Folia Orthica, het wetenschappelijke platform van MCO Health. ■*

## Referenties

- Abad, C.L., Safdar, N. (2009) The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections—a systematic review. *J Chemother.* 21:243-52.
- Bode, L. (2009) Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutr Rev.* 67 Suppl 2:S183-91.
- Cani, P.D., Delzenne, N.M. (2009) Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol.* 9:737-43.
- Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107:11971-5.
- Dugoua, J.J., Machado, M., Zhu, X., Chen, X., Koren, G., Einarson, T.R. (2009) Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. *J Obstet Gynaecol Can.* 31:542-52.
- Guthmann, F., Kluthe, C., Bühner, C. (2010) Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis: an updated meta-analysis. *Klin Pädiatr.* 222, 284-90.
- Haller, D., Antoine, J.M., Bengmark, S., Enck, P., Rijkers, G.T., Lenoir-Wijnkoop, I. (2010) Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: probiotics in chronic inflammatory bowel disease and the functional disorder irritable bowel syndrome. *J Nutr.* 140:690S-697S.
- Ilmonen, J., Isolauri, E., Pousa, T., Laitinen, K. (2010) Impact of dietary counselling and probiotic intervention on maternal anthropometric measurements during and after pregnancy: A randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 30:156-164.
- Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. (2001).
- Kalliomaki, M., Kirjavainen, P., Eerola, E., Kero, P., Salminen, S., Isolauri, E. (2001a) Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 107:129-34.
- Kalliomaki, M., Salminen, S., Arvilommi, H., Kero, P., Koskinen, P., Isolauri, E. (2001b) Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 357:1076-9.
- Kalliomaki, M., Antoine, J.M., Herz, U., Rijkers, G.T., Wells, J.M., Mercenier, A. (2010) Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *J Nutr* 140:713S-21S.
- Luoto, R., Laitinen, K., Nermes, M., Isolauri, E. (2010) Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 103:1792-9.
- MacPhee, R.A., Hummelen, R., Bisanz, J.E., Miller, W.L., Reid, G. (2010) Probiotic strategies for the treatment and prevention of bacterial vaginosis. *Expert Opin Pharmacother.* 11:298S-95S.
- Mottet, C., Vader, J.P., Felley, C., Froehlich, F., Gonvers, J.J., Juillerat, P., Stockbrügger, R., Angelucci, E., Seibold, F., Michetti, P., Pittet, V.; the EPACT II Study Group. (2009) Appropriate management of special situations in Crohn's disease (upper gastro-intestinal; extra-intestinal manifestations; drug safety during pregnancy and breastfeeding): Results of a multidisciplinary international expert panel-EPACT II. *J Crohns Colitis.* 3:257-263.
- Musso, G., Gambino, R., Cassader M. (2010) Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care.* 33:2277-84.
- Niers, L.E., Timmerman, H.M., Rijkers, G.T., et al. (2005) Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy* 35:1481-9.
- Niers, L., Martín, R., Rijkers, G., Sengers, F., Timmerman, H., van Uden, N., Smidt, H., Kimpen, J., Hoekstra, M. (2009) The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy* 64:1349-58.
- Prescott, S.L., Björkstén, B. (2007) Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 120:255-62.
- Rijkers, G.T., Bengmark, S., Enck, P. et al. (2010) Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr.* 140:671S-6S.
- Reid, G., Dols, J., Miller, W. (2009) Targeting the vaginal microbiota with probiotics as a means to counteract infections. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 12:583-7.
- Sela, D.A., Mills, D.A. (2010). Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides. *Trends Microbiol.* 18:298-307.
- Wolvers, D., Antoine, J.M., Myllyluoma, E., Schrezenmeier, J., Szajewska, H., Rijkers, G.T. (2010) Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *J Nutr.* 140:698S-712S.