

# Probiotica bij colitis ulcerosa en pouchitis



# Probiotica bij milde colitis ulcerosa en pouchitis

In de Nederlandse gezondheidszorg staat aan de ene kant de beheersbaarheid van de zorguitgaven en aan de andere kant de kwaliteit van leven van een patiënt centraal. Beide pijlers worden negatief beïnvloed door inflammatoire darmziekten (IBD) waardoor in Nederland jaarlijks 11.300 gezonde levensjaren (DALY's) verloren gaan<sup>1</sup>. De huidige behandeling van IBD is niet curatief, maar richt zich vooral op het induceren van remissie en het voorkomen van opvlammingen (remissietijd verlenging) met medicatie zoals ontstekingsremmers (mesalazinepreparaten en corticosteroiden), immunosuppressiva, antibiotica en diarree-remmers. Dit werkt echter niet voor iedere patiënt en kan bijwerkingen hebben. Er wordt daarom gezocht naar nieuwe, veilige en effectieve behandelingsopties.

Vermindering van het aantal flare-ups door verlenging van remissietijd is direct gecorreleerd met een hogere kwaliteit van leven van de patiënt<sup>2,3,4</sup>. Verschillende studies hebben laten zien dat probiotica deze remissietijd bij milde colitis ulcerosa (UC) en pouchitis kunnen verlengen en verschillende experts concludeerden dat hier level 'A'-bewijs voor is. Level 'A'-bewijs wordt hierbij gedefinieerd als: de aanbeveling voor het gebruik van probiotica ter verlenging van remissietijd bij milde UC en pouchitis, gebaseerd op sterke, positieve, wetenschappelijke studies<sup>5,6,7</sup>.

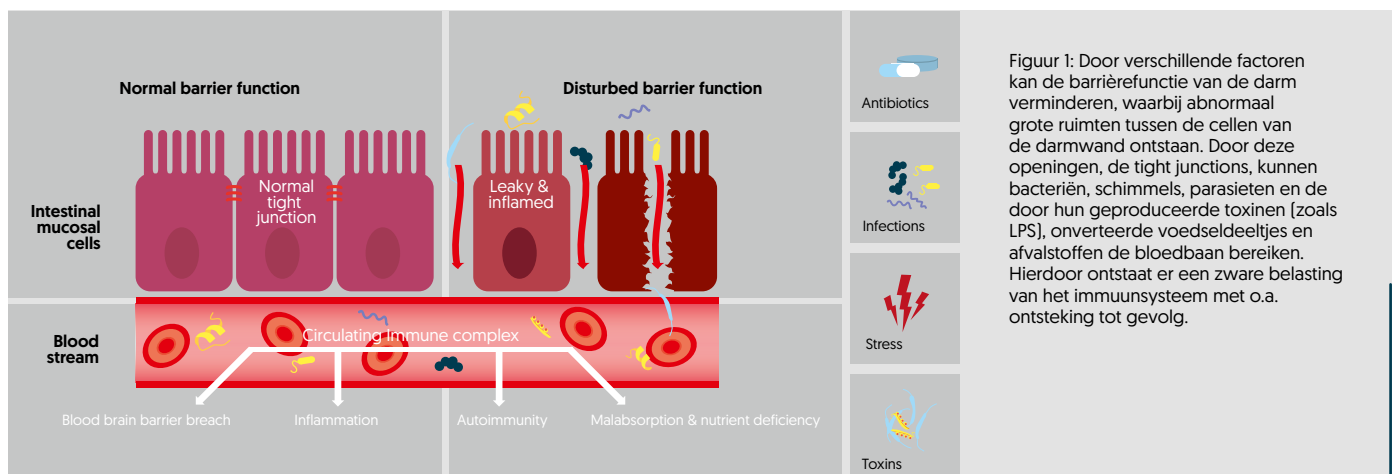
## Colitis ulcerosa en pouchitis

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is een chronische aandoening van het maag-darmkanaal en omvat drie aandoeningen: de ziekte van Crohn (Crohn's disease, CD), colitis ulcerosa (ulceratieve colitis, UC) en pouchitis. Bij CD kan het hele maag-darmkanaal worden aangetast, terwijl UC zich beperkt tot de dikke darm en de endeldarm. Pouchitis is ontsteking van de zogenaamde pouch. Dit is een kunstmatig aangelegd reservoir om ontlasting in op te vangen, gemaakt van de dunne darm na chirurgische verwijdering van de dikke darm. Zowel UC als pouchitis kennen een patroon van periodes zonder ontstekingen (remissie) in afwisseling met opvlammingen van de ontsteking (exacerbatie, flare-ups). Ongeveer 75% van de UC patiënten heeft minimaal één keer per jaar een opvlamming. Van de pouchitis patiënten heeft 10-15% chronische ontsteking van de pouch en gebruikt hiervoor meerdere antibioticakuren per jaar. Daarnaast treedt bij 46% van de UC patiënten met een pouch, binnen 5 jaar na aanleg van de pouch ten minste één keer pouchitis op<sup>8,9,10</sup>. Dit gaan gepaard met klachten, zoals diarree, krampen, urge (aandrang), bloed- en gewichtsverlies en hebben daarmee grote impact op de levenskwaliteit van de patiënt.

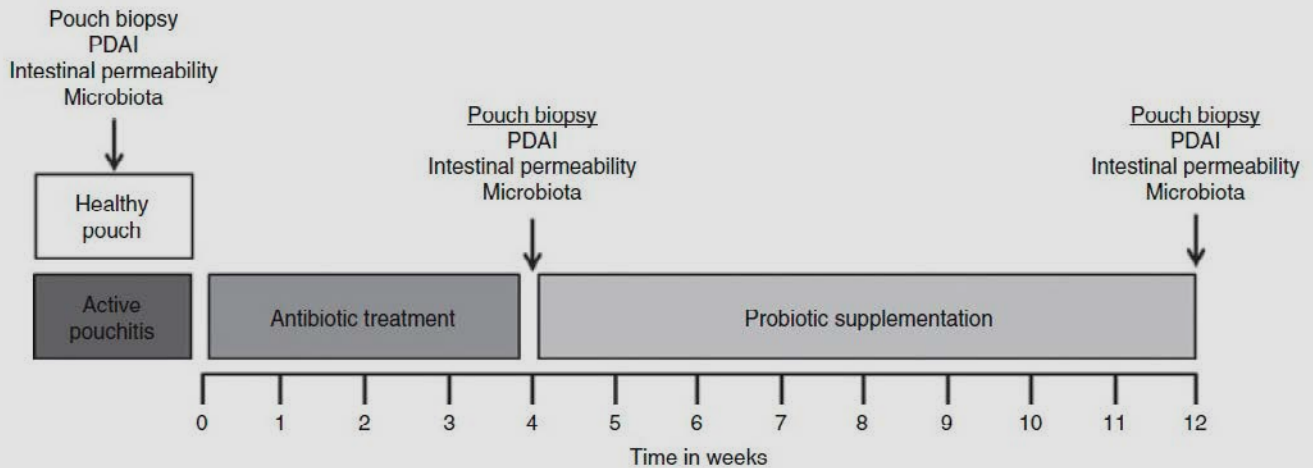
Ondanks intensief onderzoek is de precieze oorzaak van IBD niet bekend. Het gaat om een multifactoriële aandoening waarbij de darmmicrobiota, het immuunsysteem, de genetische achtergrond, voeding en omgevingsfactoren een rol spelen. Daarbij lijkt het erop dat een verminderde darmbarrièrefunctie, en daarmee een verhoogde doorlaatbaarheid (permeabiliteit) van de darmwand, een belangrijke rol speelt bij (het in stand houden van) de ontstekingen<sup>10,11,12</sup>.

## Oorzaken verminderde darmbarrièrefunctie

De permeabiliteit van de darmwand wordt o.a. gereguleerd door tight junctions. Dit zijn eiwitstructuren die de epitheelcellen met elkaar verbinden. Onder normale omstandigheden zijn deze tight junctions gesloten en kunnen schadelijke stoffen niet tussen de epitheelcellen door, men noemt dit paracellulair, het lichaam in komen. Bij een verminderde darmbarrièrefunctie gaan deze tight junctions open staan, waardoor de darmwand meer doorlaatbaar wordt (verhoogde permeabiliteit) en niet



Figuur 1: Door verschillende factoren kan de barrièrefunctie van de darm verminderen, waarbij abnormaal grote ruimten tussen de cellen van de darmwand ontstaan. Door deze openingen, de tight junctions, kunnen bacteriën, schimmels, parasieten en de door hun geproduceerde toxinen (zoals LPS), onverteerde voedseldeeltjes en afvalstoffen de bloedbaan bereiken. Hierdoor ontstaat er een zware belasting van het immuunsysteem met o.a. ontsteking tot gevolg.



Figuur 2: Studydesign Persborn et al.2013

alleen voedingsstoffen maar ook toxische stoffen en ziekteverwekkers in de bloedbaan komen, hetgeen leidt tot overactivatie van het immuunsysteem (Figuur 1). Daarnaast is er door een verminderde productie van defensines en mucus ook een grote blootstelling van de darmwand aan de darminhoud waardoor de darmwand beschadigd wordt.

## Probiotica

Probiotica worden gedefinieerd als mono- of gemengde culturen van levende micro-organismen (veelal lactobacillen en bifidobacteriën) die, wanneer in voldoende hoeveelheden worden toegediend aan mens of dier, een gunstig effect hebben op hun gastheer<sup>13</sup>. Verschillende studies hebben aangetoond dat probiotica de remissietijd van UC en pouchitis kunnen verlengen en bij UC mogelijk kunnen induceren<sup>14</sup>. De belangrijkste werkingsmechanismen waarop dit gezondheidsbevorderende effect lijkt te berusten, zijn het beïnvloeden van de samenstelling en activiteit van de intestinale microbiota, het beïnvloeden van het immuunsysteem en het versterken van de darmbarrière.

Probiotica kunnen de darmbarrière beïnvloeden op een aantal verschillende manieren. Naast de indirecte effecten die probiotica hebben op de darmbarrière, zoals remming van de groei van pathogenen in de darm zijn er een aantal directe effecten aangetoond. Zo kunnen probiotica de secretie van mucus door de darmwand vergroten, wat de epitheelcellen beschermt tegen schadelijke moleculen en bacteriën. Daarnaast kunnen probiotica de secretie van defensines door de darmepitheelcellen induceren. Deze kleine eiwitten bestrijden pathogenen, schimmels en virussen, wat verder bijdraagt aan de stabilisatie van de darmbarrière<sup>5</sup>. Daarnaast hebben verschillende studies aangetoond dat probiotica de expressie, structuur en distributie van tight junctions gunstig kunnen beïnvloeden<sup>7</sup> en daardoor de darmbarrièrefunctie versterken.

## Ecologic® 825

Om de remissietijd bij UC en pouchitis te verlengen heeft Winclove Probiotics het multispecies probioticum Ecologic® 825 ontwikkeld. De bacteriën in Ecologic® 825 zijn specifiek geselecteerd op hun vermogen om de darmbarrièrefunctie te versterken. Daarnaast zijn ze geselecteerd op hun *in vitro* vermogen om de groei van *C. difficile* en *E. coli*, twee pathogenen die verhoogd lijken voor te komen bij IBD, te remmen en op hun vermogen tot inductie van anti-inflammatoire cytokines. Ecologic® 825 bevat de volgende bacteriën: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus paracasei* W20, *Lactobacillus plantarum* W62, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19.

Het effect van Ecologic® 825 is onder meer onderzocht in het proefschrift van Lutgendorff (2009), waarbij *in vitro* onderzoek aantoonde dat Ecologic® 825 een significante reductie van het schadelijke  $\beta$ -hexosaminidase (een stof die de permeabiliteit van de darm vergroot) veroorzaakte. Daarnaast toonde Lutgendorff aan dat de behandeling met Ecologic® 825 voor een significant verlaagde darpassage van pathogenen zorgde en dus in staat was om de darmbarrièrefunctie te versterken<sup>17</sup>. Recent klinisch onderzoek aan de Universiteit van Linköping (Zweden) bevestigde deze positieve effecten van Ecologic® 825<sup>10</sup>. In deze studie werden 16 patiënten met actieve pouchitis in remissie gebracht met een standaard 4 weken antibioticumtherapie. Als onderhoudsbehandeling werd vervolgens 8 weken lang 2 x daags 3 gram Ecologic® 825 (in totaal  $1,5 \times 10^{10}$  CFU) ingenomen. Tijdens pouchitis, na inductie van remissie en na behandeling met probiotica werden biopten afgenomen, om de darmbarrièrefunctie te meten. Als controle werden er ook biopten genomen bij 13 pouch-patiënten zonder pouchitis (Figuur 2). Alle patiënten bleven in remissie gedurende de 8 weken dat zij Ecologic® 825 gebruikten. Daarnaast herstelde probiotica-inname de darmbarrièrefunctie naar het niveau van de controle patiënten. De auteurs concludeerden dat dit "een belangrijk

# Referenties

mechanisme kan zijn achter het verlengen van de remissietijd bij deze inflammatoire aandoening”.

Daarnaast liet een open label studie met 40 UC patiënten zien dat 77% zich beter voelde na 2 maanden gebruik van Ecologic® 825. De grootste winst werd behaald op vermindering van diarreeklachten, opgeblazen gevoel en kramp<sup>18</sup>. Van de patiënten gaf 68% aan dat dit effect al 1 maand na inname merkbaar was.

Omdat verschillende studies hebben aangetoond dat multispecies probiotica, zoals Ecologic® 825, de remissietijd van UC en pouchitis kunnen verlengen, worden deze dan ook geadviseerd in de richtlijnen van de Europese Crohn en Colitis patiëntenorganisatie.

Deze wetenschappelijke informatie is uitsluitend bestemd voor zorgprofessionals, niet voor consumenten.

Winlove Probiotics is een Nederlands bedrijf dat al meer dan 20 jaar gespecialiseerd is in onderzoek, ontwikkeling en productie van probiotica. Volgens de meest recente wetenschappelijke inzichten worden hier indicatie-specifieke multispecies probiotica ontwikkeld. Dit houdt in dat voor elke aandoening een specifieke combinatie van probiotische stammen wordt geselecteerd.

Multispecies probiotica zijn probiotica bestaande uit verschillende bacteriën van diverse soorten met verschillende functionele eigenschappen. Door de eigenschappen van verschillende stammen te combineren kan de effectiviteit worden vergroot<sup>15, 16</sup>.

Winlove Probiotics doet dit in nauwe samenwerking met gerenommeerde ziekenhuizen, universiteiten en kennisinstellingen in zowel Nederland als daarbuiten. Het doel is om de gezondheid en de kwaliteit van leven van mensen te verbeteren door het ontwikkelen van bewezen effectieve, indicatiespecifieke probiotica.



## Winlove Probiotics

Hulstweg 11  
1032 LB Amsterdam, The Netherlands  
+31 (0)20-435 02 35  
service@winlove.nl  
www.winlovewetenschap.nl

1. RIVM. No Title. at <<http://nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/sterfte-levensverwachting-en-daly-s/ziektelast-in-daly-s/verloren-levensjaren-ziekte-en-ziektelast-voor-56-geselecteerde-aandoeningen/>>
2. Belsey, J. & Greenfield, S. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment. ...* [2010]. at <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2010.04273.x/full>>
3. Gralnek, I., Hays, R. & Kilbourne, A. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* [2000]. at <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508500477577>>
4. Simrén, M., Svedlund, J. & Posserud, I. Health-related quality of life in patients attending a gastroenterology outpatient clinic: functional disorders versus organic diseases. *Clin. ...* [2006]. at <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154235650500981X>>
5. Floch, M. H. et al. Recommendations for Probiotic Use—2011 Update. *J. Clin. Gastroenterol.* 45, S168–S171 [2011].
6. Balakrishnan, M. & Floch, M. Prebiotics, probiotics and digestive health. *Curr. Opin. Clin. Nutr. ...* [2012]. at <[http://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/Abstract/2012/11000/Prebiotics,\\_probiotics\\_and\\_digestive\\_health.10.aspx](http://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/Abstract/2012/11000/Prebiotics,_probiotics_and_digestive_health.10.aspx)>
7. Sanders, M. E. et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. 787–796 [2013]. doi:10.1136/gutjnl-2012-302504
8. McLaughlin, S. & Clark, S. Review article: restorative proctocolectomy, indications, management of complications and followup—a guide for gastroenterologists. *Aliment. ...* [2008]. at <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2008.03643.x/full>>
9. Schouten, W. Pouchitis. *Mediators Inflamm.* [1998]. at <<http://www.hindawi.com/journals/mi/1998/749161/abs/>>
10. Persborn, M. et al. The effects of probiotics on barrier function and mucosal pouch microbiota during maintenance treatment for severe pouchitis in patients with ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 38, 772–783 [2013].
11. Hering, N. a, Fromm, M. & Schulzke, J. Determinants of colonic barrier function. *J. Physiol.* [2012].
12. Salim, S. Y. & So, J. D. Importance of Disrupted Intestinal Barrier in Inflammatory. 17, 362–381 [2011].
13. Hotel, A. & Córdoba, A. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *PREVENTION* [2001]. at <<http://iqb.es/digestivo/pdfs/probioticos.pdf>>
14. Jonkers, D., Penders, J., Masclee, A. & Pierik, M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease. *Drugs* [2012]. at <<http://link.springer.com/article/10.2165/11632710-000000000-00000>>
15. Timmerman, H. M., Koning, C. J. M., Mulder, L., Rombouts, F. M. & Beynen, A. C. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics—A comparison of functionality and efficacy. *Int. J. Food Microbiol.* 96, 219–233 [2004].
16. Chapman, C. M. C., Gibson, G. R. & Rowland, I. *In vitro* evaluation of single- and multi-strain probiotics: Inter-species inhibition between probiotic strains, and inhibition of pathogens. *Anaerobe* 18, 405–413 [2012].
17. Lutgendorff, F. Defending the barrier: Effects of probiotics on endogenous defense mechanisms. [2009]. at <<http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/36836>>
18. Winlove Probiotics. Ecologic® 825 - A multispecies probiotic food supplement for IBD. *Nutrafoods* 7, 3 [2008].