

Wetenschappelijke informatie

Uitsluitend bestemd voor zorgprofessionals, niet voor consumenten.

Probiotica bij antibiotica

The background of the entire page is a dense, repeating pattern of stylized, light blue icons representing various types of bacteria and fungi. These icons include rod-shaped bacteria with flagella, spherical bacteria, and multi-lobed fungal structures. The pattern is more prominent on the left side, which is white, and fades into a solid blue background on the right.

Probiotica bij antibiotica

De gezondheidszorg is aan het veranderen. Zoals door de Raad van Volksgezondheid & Zorg omschreven is het beleid niet meer gericht op zorg en ziekte, maar op gedrag en gezondheid. Zo ging in het verleden bij micro-organismen de aandacht vooral uit naar ziekteverwekkers, maar nu is er juist ook veel aandacht voor de gezondheidsbevorderende werking van de microbiota en de beïnvloeding daarvan door probiotica. Een gebalanceerde microbiota is daarmee een equivalent van gezondheid geworden.

Recent is er een Cochrane review verschenen naar het effect van probiotica voor de preventie van *Clostridium difficile* geassocieerde diarree (CDAD) waarin 23 studies met 4.213 volwassenen en kinderen zijn onderzocht¹. De Cochrane review liet duidelijk zien dat inname van probiotica tijdens antibioticagebruik het aantal mensen dat last had van CDAD verminderde met 64%. Slechts 2% van de deelnemers die probiotica kreeg had last van CDAD tegen 6% van de mensen die een placebo kreeg. In 26 studies die bijwerkingen onderzochten, kwamen in de probioticagroep minder bijwerkingen voor. Daarnaast werd ook aangetoond dat probiotica beschermen tegen antibioticum geassocieerde diarree (AAD). Een soortgelijke bevinding werd ook gerapporteerd in een direct hierna verschenen systematische review en meta-analyse, uitgevoerd door een onderzoeksgroep van de Universiteit van Toronto². In deze review zijn 16 studies met 3.403 volwassenen ziekenhuispatiënten onderzocht. Hier kwam duidelijk naar voren dat probiotica-inname gelijktijdig met antibioticagebruik beschermt tegen AAD en *Clostridium difficile* infectie (CDI).

Antibiotica geassocieerde diarree

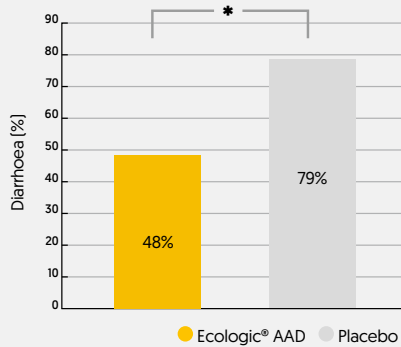
Antibiotica zijn onmisbaar in de hedendaagse strijd tegen infectieziekten. Het gebruik van antibiotica leidt echter ook tot een langetermijnverstoring van de microbiota. Er is groeiend bewijs dat deze antibioticum geïnduceerde verstoring van de microbiota een rol speelt bij een veelvoud aan aandoeningen zoals prikkelbaredarmsyndroom, inflammatoire darmziekten, allergieën en darmkanker³⁻⁶. Daarnaast kan het ervoor zorgen dat bacteriën, zoals *Clostridium difficile*, overgroeien waardoor klachten ontstaan. Een van de meest voorkomende klachten van antibioticumgebruik is antibioticum geassocieerde diarree (AAD). AAD valt te verdelen in twee types: niet-specifieke AAD, wat meestal mild is, en *Clostridium difficile* geassocieerde diarree (CDAD), wat kan leiden tot ernstige en fatale pseudomembraneuze colitis⁷. *Clostridium difficile* is de veroorzaker in ongeveer 20% van de gevallen van AAD⁸.

Clostridium geassocieerde diarree

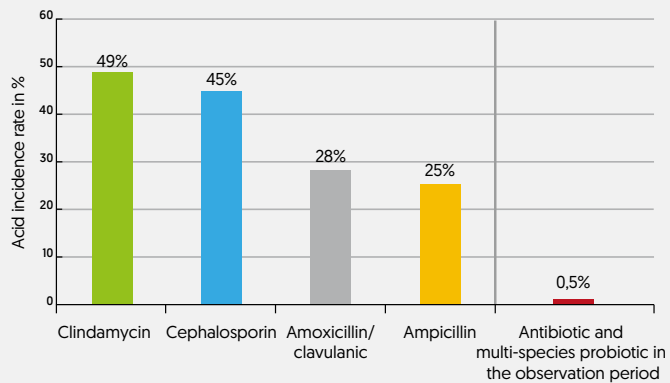
CDAD wordt veroorzaakt door *Clostridium difficile*. Dit is een sporenvormende bacterie die in de darmen voorkomt bij bijna 9% van de volwassenen en bij 80% van de baby's, die hier onder normale omstandigheden geen last van hebben. *Clostridium difficile* is de nummer één oorzaak van nosocomiale (in het ziekenhuis opgelopen) diarree. CDAD komt het vaakst voor bij mensen die in het ziekenhuis of een zorginstelling liggen. Dit komt deels doordat deze mensen vaker antibiotica krijgen voorgeschreven, deels doordat deze mensen vaak ouder zijn (ouderen hebben een verhoogd risico) en deels doordat mensen in ziekenhuizen en zorginstellingen eerder besmet raken. *Clostridium difficile* produceert namelijk sporen die heel moeilijk te verwijderen zijn en die o.a. via de handen van het verplegend personeel, besmette toiletten en beddengoed makkelijk kunnen worden verspreid.

Ongeveer 30% van de mensen die besmet raken, ontwikkelt de symptomen. De meeste mensen met een *Clostridium difficile* infectie genezen zonder behandeling. De symptomen variëren van lichte tot bloederige diarree in combinatie met buikpijn en koorts. Dit kan echter heel onaangenaam zijn en de diarree kan soms een paar weken duren. In sommige gevallen kan ontsteking van de dikke darm (pseudomembraneuze colitis) voorkomen, wat zeer ernstig en levensbedreigend kan verlopen. Afhankelijk van de ernst van de CDAD zal een antibioticum (metronidazol of vancomycine) worden voorgeschreven. In 15-26% van de patiënten heeft dit echter geen effect. Vaak wordt hierna nogmaals een langere Vancomycine behandeling voorgeschreven. Echter, 40% van deze patiënten houdt last van terugkerend CDI waardoor de kwaliteit van leven ernstig afneemt. In Nederland wordt geschat dat in de ziekenhuizen bij meer dan 2700 opgenomen patiënten CDI optreedt.





Figuur 1: Ecologic® AAD zorgt voor een significante afname van diarreeachtige ontlasting t.o.v. placebo¹⁴.



Figuur 2: Incidentie van AAD (0,5%) na inname van Ecologic® AAD t.o.v. de normale incidentie per antibioticum. © Lang, 2010

Van hen zullen 100 patiënten overlijden als een direct of indirect gevolg van de infectie. In deze schattingen zijn zorginstellingen niet meegenomen en het werkelijke aantal patiënten met CDI zal dus veel hoger uitvallen. Daarnaast zijn de kosten van CDI en het voorkomen van CDI (contactisolatie) een enorme kostenpost. Zo worden in de VS de kosten voor CDI per jaar geschat op 1-1.5 miljard dollar⁹ en in de EU op 3 miljard euro¹⁰. De preventie en bestrijding van CDI is dus van groot belang binnen de gezondheidszorg.

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 voor de gastheer. Uit studies blijkt dat bepaalde probiotica een gunstig effect kunnen hebben in de preventie van AAD en CDAD. Een van de belangrijkste werkingsmechanismen is het herstel van de verstoring van de microbiota en diens activiteit. Ook is gebleken dat sommige probiotische bacteriën in staat zijn pathogenen in hun groei te remmen, hun toxines te vernietigen of hun binding te remmen¹¹⁻¹³. Daarnaast kunnen probiotica effect hebben op o.a. de darmbarrière functie en cytokineproductie.

Ecologic® AAD

Om de bijwerkingen van antibioticum gebruik tegen te gaan heeft Winclove Probiotics in samenwerking met het Maastricht University Medical Centre (MUMC) het multispecies probioticum Ecologic® AAD ontwikkeld en klinisch getest. Multispecies probiotica zijn probiotica bestaande uit verschillende bacteriën van verschillende soorten met verschillende functionele eigenschappen wat leidt tot een beter effect. De bacteriën in Ecologic® AAD zijn binnen dit onderzoek specifiek geselecteerd om de antibioticum geïnduceerde verstoring van de microbiota te verminderen en te herstellen. Daarnaast zijn ze geselecteerd op hun *in vitro* vermogen om *Clostridium*

spp. en *Clostridium difficile* te remmen in hun groei en om de productie van *Clostridium difficile* toxines te verminderen. Ecologic® AAD bevat de volgende bacteriën: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Enterococcus faecium* W54, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus paracasei* W20, *Lactobacillus plantarum* W62, *Lactobacillus rhamnosus* W71, *Lactobacillus salivarius* W24.

Het effect van Ecologic® AAD is onderzocht in een gerandomiseerde dubbelblind placebo-gecontroleerde studie uitgevoerd in het MUMC met gezonde vrijwilligers die behandeld werden met amoxicilline¹⁴. In deze studie is duidelijk aangetoond dat een diarreeachtig ontlastingspatroon (AAD) minder vaak voorkwam in de groep die behandeld was met het multispecies probioticum (48%) ten opzichte van placebo (79%) [zie figuur 1]. Tevens werd vier weken na antibioticuminname een significant beter herstel van de dominante microbiota waargenomen in de probioticagroep¹⁵. Het multispecies probioticum bleek dus in staat om de antibioticumgeïnduceerde verstoring van de microbiota sneller te herstellen.

Dat Ecologic® AAD beschermt tegen AAD bleek daarna ook in een grote open-label studie uitgevoerd in de Landesklinikum Thermenregion Neunkirchen in Oostenrijk met 199 algemene chirurgie patiënten die postoperatief behandeld werden met een antibioticum¹⁶. Normaliter ligt de incidentie van AAD tussen de 5-39%. Echter, inname van Ecologic® AAD tijdens antibioticumgebruik verminderde de incidentie van AAD tot 0.5% [1 van de 199] [zie figuur 2]. In twee gevallen werd inname van het multispecies probioticum tijdens de studie vergeten wat resulteerde in AAD en in één geval zelfs in CDAD. Daarnaast liet een vergelijkingsstudie uitgevoerd door Instituut Allergosan onder begeleiding van Dr. med. Michael Katzensteiner met 166 patiënten die antibiotica kregen voor een bacteriële infectie ook zien dat inname van het multispecies probioticum Ecologic® AAD beter beschermt tegen AAD dan inname van een monospecies probioticum [*L. casei rhamnosus*]. Slechts 17% van de

Referenties

patiënten in de multispecies probioticumgroep kregen AAD ten opzichte van 32% in de monospecies probioticumgroep [*L. casei rhamnosus*]. Daarnaast werden er ook minder klachten als een opgeblazen gevoel, buikpijn en misselijkheid waargenomen in de Ecologic® AAD groep¹⁷.

Tevens is er recent een retrospectieve case report serie gepubliceerd van 10 CDI patiënten, van wie er 5 een terugkerende CDI hadden. Alle patiënten kregen naast antibiotica voor de behandeling van CDI tweemaal daags Ecologic® AAD, wat resulteerde in volledig herstel¹⁸.

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

Winlove Probiotics is een Nederlands familiebedrijf, dat zich sinds 1991 heeft gespecialiseerd in onderzoek, ontwikkeling en productie van probiotica. Opgericht door twee pioniers die gefascineerd waren door probiotica, is Winlove uitgegroeid tot een bedrijf waar 100 vakkundige en gepassioneerde mensen werken. Het is Winlove's missie om de gezondheid en de kwaliteit van leven van mensen te verbeteren door het ontwikkelen van klinisch bewezen effectieve indicatiespecifieke probiotica.

Winlove Probiotics doet dit in nauwe samenwerking met gerenommeerde ziekenhuizen, universiteiten en kennisinstellingen in zowel Nederland als daarbuiten. Bovenal is Winlove ervan overtuigd dat de diversiteit aan verschillende probiotische stammen in hun multispecies producten kunnen bijdragen aan het verbeteren van de kwaliteit van leven.



Winlove Probiotics

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

1. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*- associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;31(5):CD006095. doi: 10.1002/14651858. CD006095.pub3.
2. Pattani R, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open Medicine* 2013;7 (2):31-9.
3. Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, et al.. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol* 2006;2: 517-523.
4. Othman M, Aguero R, and Lin HC. Alterations in intestinal microbial flora and human disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:11-16.
5. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, et al. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007;62:1223-1236.
6. Shreiner A, Huffnagle GB, and Noverr MC. The "Microflora Hypothesis" of allergic disease. *Adv Exp Med Biol* 2008;635:113-134.
7. Wilkins TD, and Lyerly DM [2003] *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. *J Clin Microbiol* 41, 531-534.
8. Pillai A, and Nelson R [2008] Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* CD004611.
9. http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/hai/Scott_CostPaper.pdf
10. Aanbiedingsbrief aan IG nVWA advies *Clostridium difficile* 2011
11. Buts JP, Corthier G, and Delmee M [1993] *Saccharomyces boulardii* for *Clostridium difficile*-associated enteropathies in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 16, 419-425.
12. Kyne L, Warny M, Qamar A, et al. [2001] Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 357, 189-193.
13. Castagliuolo I, LaMont JT, Nikulasson ST, et al. [1996] *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun* 64, 5225-5232.
14. Koning CJ, Jonkers DM, Stobberingh EE, et al. [2007] The Effect of a Multispecies Probiotic on the Intestinal Microbiota and Bowel Movements in Healthy Volunteers Taking the Antibiotic Amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 102, 1-12.
15. Koning CJM, Jonkers DMAE, Stobberingh EE, et al. [2005] Effect of a multispecies probiotic on the composition of the dominant faecal flora in healthy volunteers. *Gut* 54(Suppl VII), A243.
16. Lang FC. Use of a multispecies probiotic for the prevention of antibiotic associated diarrhea. *Nutrafoods* 2010;9(2):27-31.
17. Internal report Instituut Allergosan.
18. Hell M, et al. Probiotics in *Clostridium difficile* infection: reviewing the need for a multistrain probiotic. *Benef Microbes*. 2013;4(1):39-51.