

# DE ROL VAN PROBIOTICA BIJ DARMONTSTEKINGEN

Behandelaars, onderzoekers en patiënten zijn nieuwsgierig naar de rol die probiotica zouden kunnen spelen bij het voorkomen of genezen van darmontstekingen of het verminderen van de klachten die daarmee gepaard gaan. Een gesprek met twee onderzoekers op dit gebied: de eerste onderzoeksresultaten stemmen hoopgevend.

**D**e ziekte van Crohn is een chronische darmontsteking. Karakteristiek zijn de perioden van ontstekingen, afgewisseld met remissies, perioden waarin de patiënt klachtenvrij is. De oorzaak is nog steeds niet bekend, maar men weet al wel dat immunologische, genetische en omgevingsfactoren (waaronder darmbacteriën) een rol spelen.

Dr. Hoentjen werkte in zijn onderzoek met muizen en ratten. Met diermodellen is meer mogelijk dan met mensen en daarom kon hij een aantal verschillende behandelingsstrategieën onderzoeken die bij bewezen effect goed te vertalen zijn naar mensen met dikedarmontstekingen. Hij toonde bijvoorbeeld aan dat muizen met dikedarmontsteking (colitis) baat hebben bij behandeling met antibiotica. Daarbij liet hij zien dat specifieke antibiotica effect hebben op verschillende delen van de darmen. Ook werd aangetoond dat *Lactobacillus rhamnosis* GG (LGG), een probiotische bacterie met een potentieel beschermende werking, in combinatie met een antibiotische behandeling preventief werkt tegen darmontsteking. Tevens bleek dat bepaalde suikers (prebiotica) de groei van deze bescher-



*Dr. Frank Hoentjen:  
"Door een combinatie van genotypering en analyse van de darmflora wordt het in de toekomst mogelijk om gericht te behandelen met probiotica."*



*Dr. Martijn Gosselink:  
"In Amerikaanse behandelrichtlijnen voor pouchitis worden probiotica al genoemd, in Nederland is dat nog niet het geval."*

mende bacteriën kunnen stimuleren en op die manier colitis gedeeltelijk kunnen voorkomen.

## CROHN EN COLITIS

Naar de invloed van probiotica op het verloop van de ziekte van Crohn is tot nu toe vooral onderzoek bij dieren gedaan. Maar wat is de betekenis van de onderzoeksresultaten voor de mens? "Die betekenis is voorlopig nog beperkt", reageert Hoentjen. "Ik werkte met ratten en muizen en daar zag je al dat *Lactobacillus rhamnosis* GG wel een beschermend effect liet zien bij ratten, maar niet bij muizen. De overstap van onderzoek bij proefdieren naar de mens is heel groot. Er wordt al wel onderzoek bij mensen gedaan." "Conclusies over het gebruik van probiotica bij de ziekte van Crohn en colitis zijn nog niet te geven, hoewel je in het algemeen kunt zeggen dat bij patiënten met colitis ulcerosa bepaalde probiotica een effect lijken te hebben. Bij mensen met de ziekte van Crohn zijn nog te weinig positieve effecten gezien. Gebleken is dat bij dieren exacerbaties moeizaam te behandelen zijn met probiotica, maar een onderhoudsbehande-

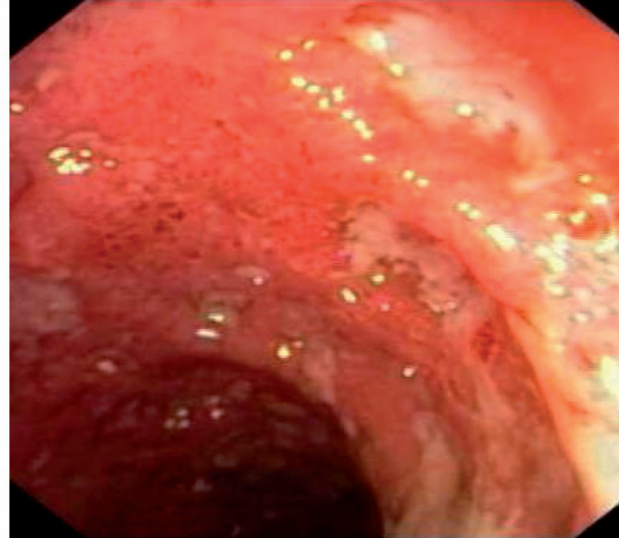
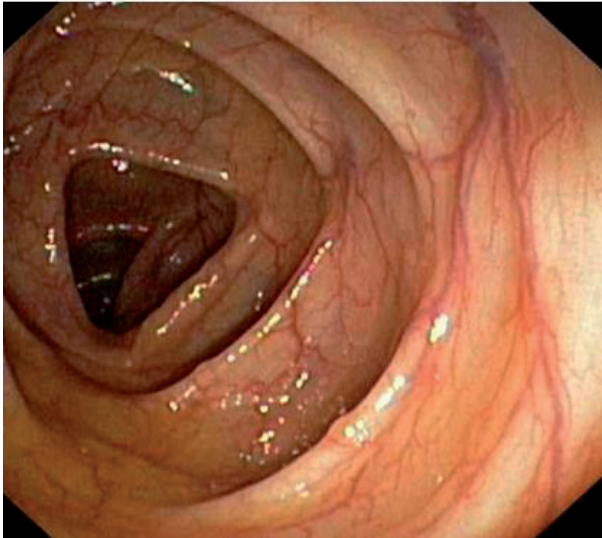
---

*Dr. F. Hoentjen promoveerde in april 2005 aan de Vrije Universiteit van Amsterdam met het proefschrift 'Mechanisms of bacterial-induced experimental colitis.'*

*Hij werkt nu als MDL-arts in opleiding in het St. Lucas Andreas Ziekenhuis in Amsterdam.*

*Dr. M.P. Gosselink is als chirurg in opleiding werkzaam in het Medisch Centrum Rotterdam Zuid en actief betrokken bij de colorectale onderzoeksgroep van het Erasmus MC in Rotterdam.*

---



Gezond (links) en ontstoken (rechts) colon.

ling is mogelijk zodra er sprake blijft van remissie. Ik heb in mijn onderzoek de lengte van de remissie niet kunnen vaststellen. Wel was het zo, dat een eenmaal bereikte remissie voor de duur van het onderzoek gehandhaafd bleef.”

Op de vraag of probiotica altijd veilig zijn, antwoordt Hoentjen: “Ondanks het feit dat probiotica relatief weinig bijwerkingen vertonen, is er altijd wel sprake van enig risico. Je geeft tenslotte levende bacteriën. Omdat het levend materiaal is, is het precieze effect niet altijd te voorspellen in een periode van inflammatie. Dat geldt ook voor de zogenaamde prebiotica die de groei van bepaalde bacteriën stimuleren. Daardoor kan overgroei ontstaan van ziekmakende bacteriën, wat weer diarree tot gevolg kan hebben. In ons meest recente experiment bleek een bepaalde bacterie te groeien die muizen zieker maakte in plaats van beter.”

## POUCHITIS

Bij patiënten met colitis ulcerosa bij wie het ontstekingsproces niet onder controle te krijgen is, wordt het colon weggenomen en een verbinding tussen dunne darm en anus gemaakt. Er wordt een zogenaamde pouch aangelegd die als endeldarm dienst gaat doen. Ongeveer de helft van de patiënten krijgt in de loop van de tijd ontstekingen (pouchitis) en dan moet bij sommige patiënten alsnog een stoma worden aangelegd. Er wordt nog volop gezocht naar de meest effectieve therapie.

Dr. Gosselink deed onderzoek naar het effect van probiotica op pouchitis. Hij beschrijft zijn onderzoek in het kort. “Voordat ik aan mijn onderzoek begon was bij onze onderzoeksgroep Immunologie al bekend wat de verschillen in de darmflora waren voor en tijdens pouchitis.

Een belangrijke constatering was dat tijdens pouchitis aanvallen minder lactobacillen en andere goedaardige bacteriën aanwezig waren. Er was dus sprake van dysbiose. De vraag is dan of een probioticum met lactobacillen zou kunnen helpen. In mijn onderzoek kregen patiënten direct na de operatie een probioticum, in dit geval met *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). Het percentage pouch-ontstekingen liep sterk terug: nu, na drie jaar follow-up, is bij 7 procent van de patiënten sprake van een ontsteking in tegenstelling tot 29 procent in de controle groep. We zijn heel benieuwd hoe lang dat effect aanhoudt, want de groep wordt nog steeds gevolgd. Het nadeel van mijn onderzoek is de historische controlegroep: de mensen bij wie voor die tijd een pouch was aangelegd, vormden de controlegroep. Een placebocontroleerd, dubbelblind onderzoek was beter geweest.”

Bij pouchitis zijn dus al duidelijke resultaten van het gebruik van probiotica te zien, maar bij de ziekte van Crohn en colitis niet. Volgens Gosselink komt dat doordat de onderzoeksgroep homogener is. “Het gaat om mensen die na de aanleg van een pouch onmiddellijk probiotica kregen. Bij onderzoek onder patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn veel verschillende instapmomenten mogelijk waardoor het moeilijk is om een homogene onderzoeksgroep te vinden.”

Vinden patiënten het vervelend om een nieuw voedingsmiddel te moeten gaan gebruiken, waarvan ze niet weten hoe ze erop zullen reageren? Gosselink: “Dat heb ik niet gemerkt. Goed uitleggen en motiveren is belangrijk, evenals het voorschrijven van een bepaalde, vaste hoeveelheid. Uit mijn onderzoek is gebleken dat probiotica de periode van remissie kunnen verlengen. Het lastige is dat je geen klachten krijgt

## De Cochrane Library en het Dutch Cochrane Centre

De Cochrane Library is het belangrijkste product van de Cochrane Collaboration. De Cochrane Library is een databank van systematische reviews van (mogelijk) gerandomiseerde onderzoeken, empirisch-methodologische onderzoeken en bevat een database met gestructureerde abstracts van reviews die in tijdschriften gepubliceerd zijn, met een kritische beoordeling van de kwaliteit van de reviews. De abstracts en samenvattingen van de reviews zijn gratis te raadplegen via internet.

Het Dutch Cochrane Centre vertegenwoordigt de Cochrane Collaboration in het Nederlandse taalgebied. Het belangrijkste doel van het Dutch Cochrane Centre is mensen helpen bij het nemen van wetenschappelijk onderbouwde beslissingen over interventies in de gezondheidszorg. Het centrum werkt samen met buitenlandse Cochrane centra met als doel het maken, actualiseren, verspreiden en gebruiken van (Cochrane) systematische reviews optimaal te ondersteunen. Daarnaast streeft het Dutch Cochrane Centre ernaar het gebruik van Cochrane reviews in het werkgebied te bevorderen.

Meer informatie: [www.cochrane.nl](http://www.cochrane.nl).

zolang de patiënt het probioticaproduct gebruikt. De motivatie kan daardoor verslappen.”

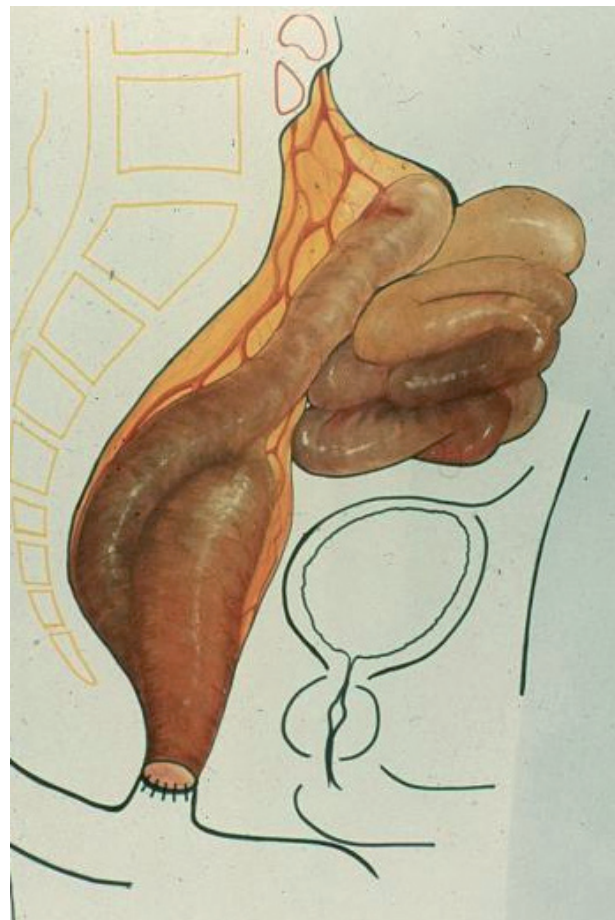
In de Cochrane Library verschenen inmiddels twee reviews over het bereiken en behouden van een remissie bij respectievelijk pouchitis en de ziekte van Crohn. De conclusie luidt dat probiotica wellicht kunnen helpen bij het behouden van remissie bij pouchitis, maar dat hiervoor bij de ziekte van Crohn nog geen bewijs is. Gosselink: “Er zijn nu drie gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar, waarin bij twee studies men direct na een pouchoperatie probiotica geeft om ontsteking te voorkomen. In het derde onderzoek wordt de pouchitispatiënt behandeld met antibiotica en geeft men probiotica om herhaling te voorkomen. In deze literatuur zijn geen nadelen beschreven. Wel zijn er enkele ‘case study’s’ over oudere patiënten die werden behandeld met immunosuppressiva. Zij ontwikkelden een darmontsteking door toedoen van de probiotica.”

### TOEKOMST

Op de vraag of een diëtist probiotica al kan adviseren aan patiënten met dikkedarmontstekingen, antwoordt Hoentjen: “Probiotica zijn in verschillende vorm en samenstellingen gewoon te koop, al dan niet via internet. Als diëtist kun je volgens mij op dit moment tijdens ontstekingen alleen in een experimentele setting bij een beperkte groep patiënten, zoals pouchitispatiënten, probiotica adviseren, zeker nog niet algemeen. Het onderwerp zal de komende jaren nog veel aandacht krijgen.”

“Voor pouchitis is nu wel aangetoond dat het helpt”, meent Gosselink. “Probiotica worden nu ook in Amerikaanse behandelingsrichtlijnen genoemd. Ik wil benadrukken dat pouchitis niet met alleen probiotica te behandelen is, maar in combinatie met antibiotica. In

Nederland is nog geen behandelingsrichtlijn waarin probiotica aan elke pouchitispatiënt worden voorgeschreven. Er zijn al wel meer ziekenhuizen waar men probiotica voorschrijft aan mensen met een pouch,



*Verbinding tussen dunne darm en anus, de pouch is duidelijk zichtbaar.*

met wisselende resultaten. Wellicht spelen goede voorlichting en therapietrouw hierin een rol.”

Wat betreft het gebruik van probiotica bij dikkedarmontstekingen verwacht Hoentjen in de komende twintig jaar vooral veel van genotypering. “Samen met een analyse van de darmflora geeft dat een betere voorstelling van het optreden van ontstekingsreacties. Dit zou in de toekomst kunnen leiden tot een subgroep van patiënten met een bepaald patiëntenprofiel die baat hebben bij een gerichte behandeling met probiotica. Ook weten we dan waar sommige subgroepen wel of juist geen baat bij hebben. Gosselink ziet veel mogelijkheden voor probiotica bij dikkedarmontstekingen. “Al is er nog uitgebreid onderzoek nodig met verschillende soorten bacteriën. Deze tweede generatie probiotica zou dan zijn nut moeten bewijzen in een gerandomiseerde setting.”

Jeanne van Dommelen

## LITERATUUR

- Proeven van probiotica. *Crohniek* maart 2007: 24-25.
- Wipkink-Bakker A, e.a. Toepassingen van pre- en probiotica. Probiotica bij patiënten met een pouch. *Voeding Nu* 2001: 29-31.
- Gosselink MP, e.a. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Dis Colon Rectum* 2004; 47 (6): 876-884.
- Mimura T, e.a. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent of refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108-114.
- Rolfe VE, e.a. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, issue 4, art. no. CD004826. DOI: 10.1002/14651858.CD004826.pub.2.
- Sandborn W, e.a. Pharmacotherapy for induction and maintenance of remission in pouchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, issue 2, art. no. CD001176. DOI: 10.1002/14651858.CD001176.

## Internet

- [www.crohn-colitis.nl](http://www.crohn-colitis.nl): site van de Nederlandse patiëntenvereniging.
- [www.ccv-vzw.be](http://www.ccv-vzw.be): site van de Belgische patiëntenvereniging.
- [www.pouch.nl](http://www.pouch.nl): forum voor pouchpatiënten.
- [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org): site van de Cochrane Collaboration met onder andere samenvattingen van de Cochrane Reviews.

## De praktijk



Anne Wipkink, voormalig onderzoeksdiëtist in het Leids Universitair Medisch Centrum, heeft nog steeds een sterke belangstelling voor de ontwikkelingen in de diëtetiek. “In het LUMC adviseerde ik mensen met een pouch al om dagelijks een probioticum met *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) te gebruiken”, vertelt Anne. “Vifit bevat deze LGG.”

Een pouch wordt aangelegd bij patiënten met erfelijke darmtumoren (polyposis coli) en colitis ulcerosa. Doordat de dunne darm de functie van het colon moet overnemen, treedt er verandering op in de darmflora. Dit verhoogt het risico op ontstekingen van het darmslijmvlies. Om ontstekingen tegen te gaan krijgen mensen antibiotica. Een probioticum kan deze behandeling ondersteunen door kolonisatie van ziekteverwekkers te voorkomen en de endogene darmflora herstellen. Anne Wipkink: “Probiotische melkzuurbacteriën kunnen de ziekte niet genezen, maar wel preventief worden gebruikt om inflammatie te voorkomen. Mensen met een pouch wordt daarom aangeraden om hun leven lang dagelijks een probioticum te gebruiken, bij voorkeur LGG. Er is ook onderzoek gedaan naar VSL# 3<sup>®</sup>, een mix van acht gevriesdroogde probiotica en de resultaten zijn vergelijkbaar. LGG is veel goedkoper (0,40 euro per dag) dan VSL#3<sup>®</sup> (5,80 euro per dag) en een hogere prijs betekent niet vanzelfsprekend een betere kwaliteit. Dit is van belang omdat mensen de kosten niet vergoed krijgen.”