

Wat is de darmmicrobiota en hoe kunnen we de microbiële diversiteit gericht beïnvloeden?

Anne (A.M.) van der Geest, *promovendus, Vrije Universiteit, Amsterdam*, prof. dr. Eric (H.J.H.M.) Claassen, *Entrepreneurship in Health and Life sciences, Athena Instituut, Vrije Universiteit Amsterdam*; dr. Linda (L.H.M.) van de Burgwal, *assistant professor, Athena Instituut, Vrije Universiteit Amsterdam*; dr. Olaf (O.F.A.) Larsen, *assistant-professor, Athena Instituut, Vrije Universiteit Amsterdam*

Samenvatting

Het grote aantal micro-organismen in ons maag-darmkanaal noemen we de darmmicrobiota. De darmmicrobiota is betrokken bij allerlei essentiële processen in ons lichaam, zoals de energiehuishouding, het immuunsysteem, het functioneren van het spijsverteringsstelsel en zelfs bij hersenfuncties. Een verminderde diversiteit aan darmbacteriën kan leiden tot allerlei metabole, inflammatoire en neurologische aandoeningen. Tot welke gezondheidsklachten een tekort aan bacteriën leidt, hangt af van welke bacteriën de darm tekortkomt. Voor de exacte specificatie van bacteriën wordt gekeken naar de naamgeving aan de hand van de taxonomie. De naamgeving van bacteriën weerspiegelt welke specifieke eigenschappen en klinische effecten een bacterie heeft. Een verminderde microbiële diversiteit kan onder andere worden geïnduceerd door medicijngebruik en leefstijl. Tegelijkertijd kan de diversiteit van de darmmicrobiota gericht positief worden beïnvloed door voeding of voedselingredienten als prebiotica; een feces-transplantatie waarbij een verstoorde darmmicrobiota wordt vervangen door de complete darmmicrobiota van een gezonde donor; of door middel van probiotica.

De darmmicrobiota

Volwassen mensen worden gekoloniseerd door biljoenen microben, gezamenlijk de microbiota genoemd. De microbiota (waarbij de term ‘microbioom’ verwijst naar het totaal aan genen dat deze micro-organismen herbergt) is een verzamelnaam voor alle micro-organismen zoals bacteriën, virussen en gisten die zich in en op ons lichaam bevinden. Deze micro-organismen zijn te vinden in onze mondholte, huid, urethra, blaas, placenta, longen en galwegen, maar zijn voornamelijk gelokaliseerd in de lagere delen van het maag-darmkanaal. Ongeveer 95% van de microbiota zit in het maag-darmkanaal en bestaat uit 3.8×10^{13} micro-organismen.¹ Om te achterhalen wat de invloed is van al deze micro-organismen op de gezondheid van de mens, is het van belang meer te weten over de samenstelling en diversiteit aan genen in de darmmicrobiota. Het menselijk microbioom bevat meer dan 3 miljoen genen, een enorm aantal,

vooral als je bedenkt dat het menselijke genoom slechts 23.000 genen bevat.² De darmmicrobiota bestaan grofweg uit 160 verschillende soorten bacteriën, 60 soorten daarvan komen bij bijna iedereen voor (kern-microbioom) en de overige 100 betreffen een voor ieder individu unieke selectie uit een pool van naar schatting 5000 verschillende soorten bacteriën.^{3,4} Ieder individu wordt gekenmerkt door een unieke microbiële gemeenschap, te vergelijken met een vingerafdruk. De bacteriële samenstelling van de darmmicrobiota speelt een fundamentele rol bij essentiële systemen in ons lichaam, zoals bij de energiehuishouding, het immuunsysteem, het spijsverteringsstelsel en zelfs de hersenfunctie.

Verstoring van de darmmicrobiota

In onze darmmicrobiota zijn drie typen bacteriën te onderscheiden; commensalen, symbionten en pathobionten.⁵

- *Commensalen* (micro-organismen die goed noch slecht zijn voor de gezondheid van de gastheer). In een gezonde darmmicrobiota vormen commensalen het overgrote deel van de bacteriën in de darm.
- *Symbionten* (micro-organismen met gezondheidbevorderende eigenschappen).
- *Pathobionten* (micro-organismen die zich op een pathogene of ziekteverwekkende manier kunnen gedragen). Pathobionten zijn alleen ziekteverwekkend als bepaalde veranderingen optreden in hun onmiddellijke omgeving.

In een gezonde darmmicrobiota is er sprake van een evenwicht (homeostase) tussen commensalen, symbionten en pathobionten, dit noemen we symbiose. Wanneer er sprake is van een disbalans tussen het aantal pathobionten en commensalen in de darm, noemen we dit dysbiose. Wanneer er sprake is van dysbiose en er in verhouding een tekort is aan commensalen, krijgen pathobionten de kans om zich in een snel tempo te vermenigvuldigen. Bij een overvloed aan pathobionten zijn er te weinig commensale bacteriën om het darmepitheel van meer dan 200m² te beschermen en ontstaat er competitie om voedingsstoffen, ruimte en bindingsplekken op het epitheel.⁶ Pathobionten vormen dan een risicofactor voor ziekte omdat ze nu de mogelijkheid hebben om het lichaam te betreden via de verzwakte darmwand. Onderzoek toont daarnaast aan dat niet alleen een gezonde verhouding tussen commensalen, symbionten en pathobionten essentieel is voor gezondheid, maar ook de genetische diversiteit aan bacteriën in de darm van groot belang is.

Een dergelijke disbalans kan veroorzaakt worden door medicijngebruik, een Westers voedingspatroon met veel vet en koolhydraten, medicijngebruik en een zittende leefstijl zijn voorbeelden van bedreigingen voor de balans in de darmmicrobiota.⁷ Het bekendste voorbeeld van een negatief effect van medicijnge-

bruik is het gebruik antibiotica: deze doden niet alleen pathogenen maar ook goede bacteriën. Daarnaast lijken ook medicijnen zoals maagzuurremmers, cholesterolverlagers en antidepressiva de samenstelling van onze darmmicrobiota negatief te beïnvloeden.⁸

De samenstelling van de darmmicrobiota

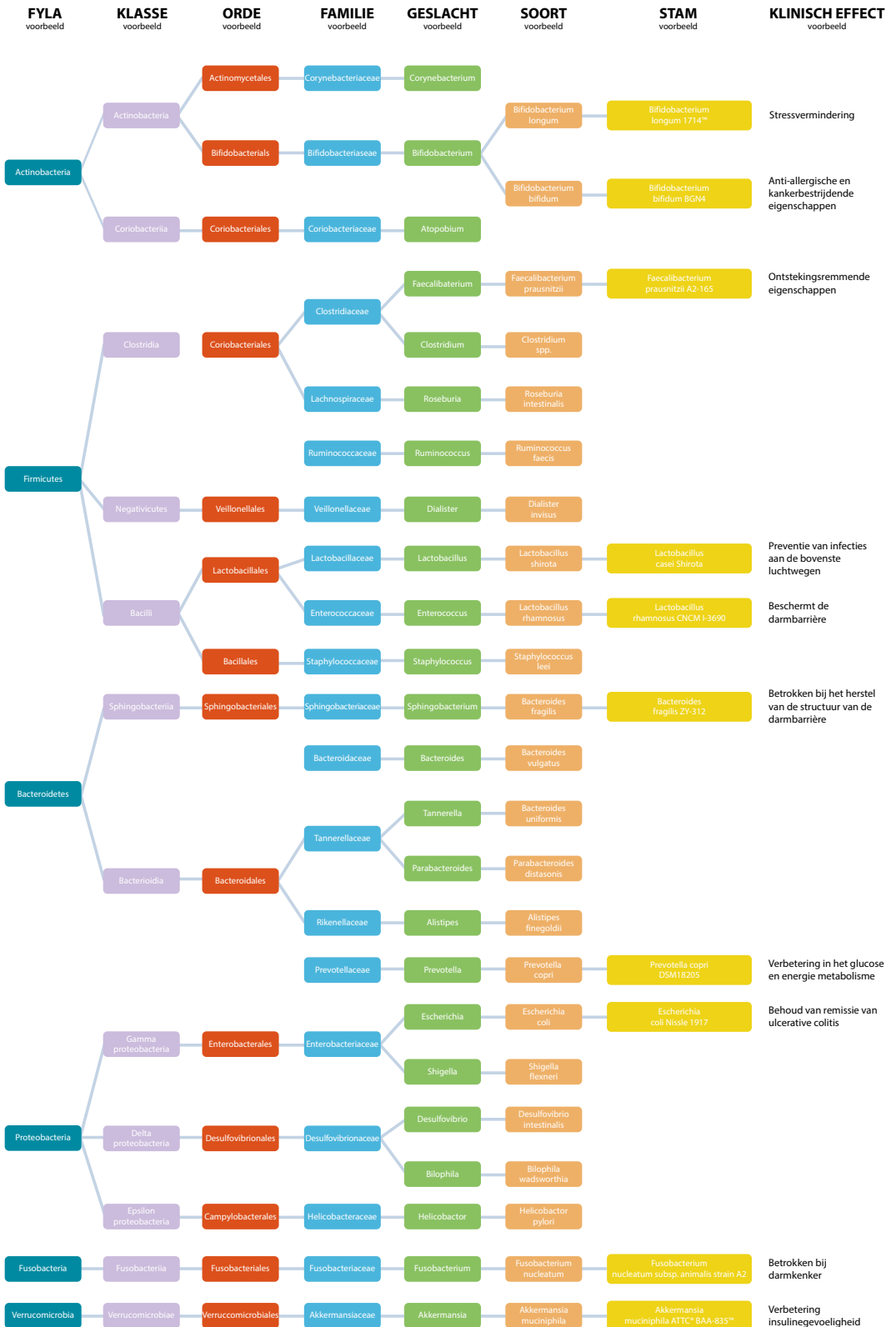
De diversiteit in de microbiota is niet overal in ons maag-darmstelsel hetzelfde. Dit heeft onder andere te maken met verschillen in pH tussen bijvoorbeeld de maag, de dunne darm en de dikke darm. Hoe zuurder de omgeving, hoe kleiner de variëteit aan soorten bacteriën.⁹ In de dikke darm is de zuurgraad het laagst en dit is dan ook een geschikte plaats voor diverse soorten bacteriën. Grofweg zijn de bacteriën die zich in onze darm bevinden op te delen in vier primaire microbiële groepen, in de taxonomie bekend als fylum: firmicutes, bacteriodes, proteobacteria en actinobacteria. Deze bacteriën vormen bij een gezonde volwassene 98% van de darmmicrobiota. Firmicutes vormen met 60-80% de meerderheid, gevolgd door bacteriodes met 15-20%.^{10,11}

Over het algemeen is een hogere diversiteit aan bacteriën in de darm een positief teken voor de gezondheid. En omgekeerd leidt een lage diversiteit bijna altijd tot gezondheidsklachten. Tot welke gezondheidsklachten een tekort aan bacteriën leidt, hangt af van welke bacteriën de darm tekortkomt. Zo kan een tekort aan *Lactobacillus* zorgen voor een verhoogde pH, wat dodelijk is voor veel ‘goede’ bacteriën in de darm en een gebrek aan onder andere *Diarrhoea* zou mogelijk gerelateerd zijn aan depressie.¹² Voor de exacte specificatie van bacteriën wordt gekeken naar de naamgeving aan de hand van de taxonomie. De taxonomie weerspiegelt de indeling in subgroepen in een hiërarchische structuur (figuur 1). Bovenaan deze hiërarchie vallen alle bacteriën onder dezelfde fylo en splitsen deze zich verder in klasse, orde, familie, geslacht en als laatste soort. Na indeling in soort worden bacteriën echter ook nog ingedeeld in stammen. Zo weerspiegelt de volledige naam van een bacterie binnen welk geslacht, soort én stam deze valt. Een voordeel van deze naamgeving is dat zeer specifieke eigenschappen van bepaalde bacteriën gekoppeld kunnen worden aan deze specifieke naamgeving. Niet alle bacteriën binnen dezelfde soort hebben namelijk op stamniveau dezelfde eigenschappen. Dit is vergelijkbaar met een simpel voorbeeld als appels; het zijn allemaal fruitsoorten, en ook allemaal appels, maar de specifieke smaak hangt af van welke soort appel je hebt.

De rol van het darmmicrobioom bij ziekte

De relatie tussen de darmmicrobiota en gezondheid is een belangrijk aandachtsgebied van veel onderzoekers en heeft interessante resultaten opgeleverd. Inmiddels zijn er talloze relaties gelegd tussen een afwijkende samenstelling van de darmmicrobiota en ziekten. De volgende aandoeningen zijn gerelateerd aan schommelingen van de samenstelling van de darmmicrobiota:

Figuur 1. Illustreert de enorme variatie aan klinische effecten die zijn geobserveerd bij de verschillende bacteriestammen (zie literatuurlijst aan het eind van dit artikel)



- *Inflammatory Bowel Disease (IBD)*. IBD is de overkoepelende term voor aandoeningen waarbij sprake is van chronische ontstekingen in het maag-darmkanaal. Voorbeelden hiervan zijn zowel de ziekte van Crohn als colitis ulcerosa die worden gekenmerkt door een abnormale reactie van het immuunsysteem en terugkerende ontstekingen in het maag-darmkanaal. De samenstelling van het darmmicrobioom verschilt tussen dat van gezonde mensen en mensen met IBD in zowel aantal bacteriesoorten als aantal bacteriën zelf. Onderzoek laat zien dat bij mensen met IBD een kleinere diversiteit aan specifieke bacteriesoorten is waargenomen. Zo zijn er bij IBD-patiënten in verhouding met gezonde volwassen minder bacteriën van het fylo *Firmicutes* in het microbiota te vinden. Het gaat dan met name om de *F. Prausnitzii*-bacteriën. Deze bacterie soort speelt een belangrijke ontstekingsremmende rol door het verminderen van pro-inflammatoire cytokines en het verhogen van ontstekingsremmende cytokines. Een vermindering van de *Firmicutes*, zoals *F. Prausnitzii*, kan lokale ontstekingen veroorzaken in de darm en is daarmee een belangrijke regulator voor de barrièrefunctie van het epitheel en immuniteit. Het therapeutisch gebruik van *F. Prausnitzii* om het evenwicht in de darm te herstellen kan dus interessant zijn voor patiënten met IBD.¹³
- *Hersen- of neuro-ontwikkelingsstoornissen*. In 2004 werd voor het eerst een wetenschappelijk experiment uitgevoerd dat liet zien dat onze darmmicrobiota niet alleen effect heeft op onze darmen maar ook op ons brein. Zo reageerden steriele muizen, zonder bacteriën in en op hun lichaam, sterker op stress en maakten meer stresshormoon aan dan muizen met een 'normale' microbiota. Onderzoekers kwamen tot de ontdekking dat de microbiota een eigen zenuwstelsel heeft (*enteric nervous system*) en daarmee signalen kan zenden naar het brein via de nervus vagus. Deze interactie tussen de microbiota en de hersenen noemen we de *gut-brain axis* (darm-brein-as). Een verstoord microbioom lijkt mogelijk verband te houden met hersen- of neuro-ontwikkelingsstoornissen zoals ziekte van Alzheimer, depressie en autisme.¹⁴ Verschillende studies tonen aan dat de darmmicrobiota van autistische kinderen minder divers is en lagere hoeveelheden van *Bifido*- en *Firmicutes*-bacteriën bevat.¹⁵⁻¹⁷ Microbiota transfer therapy (MTT) lijkt autisme-gerelateerde symptomen te verbeteren tot wel acht weken na de behandeling.¹⁸
- *Diabetes mellitus type 2*. Ook bij diabetes mellitus type 2 speelt de microbiota een rol. Diabetes mellitus type 2 wordt gekenmerkt door een verhoogde inflammatie van het vetweefsel. De darmmicrobiota kan mogelijk een rol spelen bij deze inflammatie door de productie van het korteketenvetzuur butyraat. Butyraat heeft namelijk een anti-inflammatoire werking en lijkt daarmee in verband te staan met een verbetering van de insulinegevoeligheid. De bekendste korteketenvetzuurproducerende bacteriën zijn afkomstig van het fylo *Firmicutes* en vallen onder de soort *F. Prausnitzii*. Een vezelrijk dieet

stimuleert de groei van butyraat-producerende bacteriën als *F. Prausnitzii* en zou een belangrijke rol in de pathogenese van diabetes kunnen spelen.^{19,20}

- *Reumatoïde Artritis*. Reumatoïde Artritis (RA) is een veelvoorkomende auto-immuunziekte, veroorzaakt door een combinatie van genetische en omgevingsfactoren. Onderzoek toont aan dat de darmmicrobiota een ondersteunende rol heeft bij de systemische immuunrespons die in verband staan met gewrichtsontstekingen bij RA-patiënten. Bij deze patiënten werd in het feces een oververtegenwoordiging van *Prevotella spp.* waargenomen. *Prevotella* is, wanneer ze in gezonde aantallen de darm koloniseren, functioneel voor het immuunsysteem en het spijsverteringssysteem. Wetenschappers vermoeden echter dat een verhoogde concentratie *Prevotella* in de darmen de groei en functie van andere darmbacteriën onderdrukt. Wetenschappers suggereren dat deze abnormale kolonisatie in de vorm van verhoogde aantallen *Prevotella*-bacteriën correleert met verhoogde vatbaarheid voor reumatoïde artritis.²¹

Het gericht beïnvloeden van de diversiteit van de microbiota

Nu we het belang van ‘goede’ bacteriën in onze darmmicrobiota leren begrijpen, realiseren wetenschappers zich ook welke bedreigingen de bacteriën tegenkomen. Onderzoek wijst uit dat deze balans gericht – positief of negatief – kan worden beïnvloed door voeding. Daarnaast spelen voedselingredienten als prebiotica en probiotica een steeds belangrijkere rol bij het gericht beïnvloeden van de microbiota. In een uiterste geval kan zelfs gekozen worden voor fecestransplantatie.

De invloed van voeding op het darmmicrobioom

Voeding geeft ons lichaam niet alleen energie om eten te verteren, te bewegen en ons lichaam warm te houden, maar dient ook als bouwstof voor de microbiota. Sommige voedingsstoffen hebben een positief effect, omdat ze de groei van commensalen stimuleren. Andere voedingsstoffen stimuleren juist de groei van pathogenen of pathobionten en brengen de gezondheid in gevaar. De volgende voedingscomponenten hebben een effect op de microbiota:

- *Eiwitten*. Voorbeelden van eiwitrijke producten zijn: vlees, gevogelte of zuivel. Bij een gemiddelde intake van voedingseiwitten worden deze goed verteerd in de maag en dunne darm. Wanneer eiwitrijke producten echter in grote hoeveelheden worden genuttigd is de kans groot dat de dunne darm niet in staat is om de volledige hoeveelheid te verteren. Daardoor zal de resterende hoeveelheid voedingseiwitten in de dikke darm belanden, wat zowel voordelen als nadelen heeft voor het ecosysteem in de darm. Enerzijds stimuleren deze voedingseiwitten de groei van ‘goede’ bacteriën doordat ze een belangrijke stikstofbron zijn. Anderzijds kunnen voedingseiwitten

anaeroob worden gefermenteerd, wat resulteert in de productie van gassen en metaboliëten die irriterend zijn voor het darmepitheel. Een constante irritatie van het darmepitheel kan leiden tot chronische ontstekingsziekten. Daarnaast verhoogt eiwitfermentatie de pH van de darm, wat de groei van pathogene bacteriën stimuleert. De mate van eiwitfermentatie hangt daarbij af van de beschikbare hoeveelheid complexe koolhydraten en vezels in de dikke darm. Bij aanwezigheid van voldoende vezels gebruikt de darmmicrobiota eiwit primair als bouwsteen en worden ze niet anaeroob gefermenteerd wat de productie van schadelijke gassen en metaboliëten voorkomt.²²

- *Vezels.* Er zijn verschillende soorten voedingsvezels; fermenteerbare- en niet-fermenteerbare vezels. Niet-fermenteerbare vezels komen vooral voor in volkoren graanproducten, bonen, kool, wortelen en zemelen. Deze vezels worden niet afgebroken door bacteriën, maar kunnen wel vocht opnemen en dragen op deze manier bij aan een goede stoelgang door het vergroten van het volume en het soepel houden van de ontlasting. Fermenteerbare vezels komen vooral voor in groenten, (gedroogd) fruit, peulvruchten, haver en gerst. Deze vezels worden niet of nauwelijks afgebroken door bacteriën in de dunne darm en komen grotendeels intact aan in de dikke darm. Daar worden ze anaeroob gefermenteerd door bacteriën tot korteketenvezuren, zoals boterzuur. De vorming van korteketenvezuren is belangrijk omdat ze tal van functionele effecten hebben in onze darm. Zo zorgen korteketenvezuren voor een verlaging van de zuurgraad in de darm, wat resulteert in een verminderde groei van pathogene micro-organismen. Daarnaast dient boterzuur als voeding voor het darmepitheel en helpt daarbij om het darmslijmvlies gezond te houden en ondersteunt het immuunsysteem. Ook speelt boterzuur een belangrijke rol bij de motiliteit van de darm, de energiehuishouding en heeft het een anti-inflammatoire werking.
- *Prebiotica.* Een deel van de fermenteerbare vezels noemen we prebiotica. Ofwel, belangrijke voedingsstoffen die de groei van goede bacteriën in de darmen ondersteunen. De meest bekende prebiotica zijn (fermenteerbare) vezels die door het verteringssysteem niet worden gemetaboliseerd. Hierdoor kunnen ze in de dikke darm als substraat gebruikt worden door bacteriën die een gezondheid bevorderende werking hebben. Prebiotica stimuleren de groei en activiteit van specifieke bacteriën zoals *Lactobacillus* en *Bifidobacterium*. Hiermee zal de productie van korteketenvezuren toenemen met alle gunstige effecten van dien. De belangrijkste soorten prebiotica zijn: fructo-oligosachariden (FOS), die vind je bijvoorbeeld in bananen, uien en asperges; galacto-oligosachariden (GOS), die vind je veel in noten en peulvruchten; en inuline, die vind je in cichorei, artisjokken en schorseneren. Daarnaast kunnen prebiotica worden toegevoegd aan voedingsproducten of aangevuld als pillen of poeders.

- *Suikers.* Suikers zijn de belangrijkste energiebron van de cellen van ons lichaam. Suikers zijn koolhydraten die bestaan uit één of twee ringen; mono- of disachariden, en die door enzymen in de dunne darm snel worden omgezet tot glucose. Glucose wordt via de darmwand opgenomen in het bloed en voorziet door het hele lichaam alle cellen van energie. Bij een overmatige inname van suikers dienen ze ook als voedingssubstraat voor pathogenen en sommige pathobionten in onze darm. Onderzoek wijst uit dat na een week van overmatige suikerinname er al een disbalans in de darmen gevonden kan worden tussen de commensalen en pathogenen en/of pathobionten.²³ Een overvloed aan suikers leidt dan ook tot een vermindering van de microbiële diversiteit, wat een negatief effect kan hebben op de darmgezondheid.
- *Vetten.* In tegenstelling tot suikers kunnen pathogenen voedingsvetten niet als substraat gebruiken, waardoor het directe effect op de diversiteit van de darmmicrobiota beperkt is. Indirect heeft de inname van voedingsvetten wel een negatief effect op de darmmicrobiota, omdat voedingsvetten de excretie van galzouten in de darm vanuit de lever stimuleren. Galzouten zijn noodzakelijk om vetten te laten opnemen door de dunne darm. Echter, een teveel aan galzouten is toxisch voor veel bacteriën, met wederom een verminderde diversiteit van de darmmicrobiota tot gevolg. Ook kunnen de galzouten zelf, wanneer ze in contact komen met bepaalde bacteriën, worden omgezet in schadelijke metabolieten voor de darm. Ten slotte hebben voedingsvetten de negatieve eigenschap om de doorlaatbaarheid van de darm te verhogen. Bij een verhoogde doorlaatbaarheid van de darm worden er meer bacteriële lipopolysachariden (LPS) opgenomen in het bloed. LPS vormen een onderdeel van de celwand van bacteriën en activeren het immuunsysteem. Wanneer er structureel te veel LPS aanwezig is in het bloed, kan dit zorgen voor een chronische trigger van het immuunsysteem, wat weer in verband staat met de ontwikkeling van metabole ziektes.²⁴

Een manier om erachter te komen welke voedingsproducten voor klachten kunnen zorgen bij bijvoorbeeld patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom (PDS), is door het gebruik van het FODMAP-beperkte dieet. Hierbij worden er voor een langere periode voedingsproducten weggelaten, denk hierbij aan type groentes, fruitsoorten, tarwe of zuivelproducten. Daarna worden deze producten één voor één geherintroduceerd. Aandachtspunt hierbij is dat de voedingsproducten niet te lang weggelaten worden. Immers, minder voedingsvariatie geeft een vermindering van de diversiteit van de darmmicrobioom. Het voor langere tijd weglaten van bepaalde voedingsproducten kan dan ook resulteren in obstipatieklachten of op de langere termijn in het ontstaan van vitaminen- en mineralentekorten.

Fecestransplantatie

In Nederland is het sinds 2016 mogelijk om een poeptransplantatie oftewel fecale microbiota transplantatie (FMT) te ondergaan. Het gaat hierbij om een therapeutische behandeling waarbij een verstoorde darmmicrobiota door transplantatie wordt vervangen door de complete darmmicrobiota van een gezonde donor. De ontlasting en het bloed van deze donoren zijn voor gebruik uitvoerig gescreend op ziekteverwekkers zoals bacteriën, virussen en parasieten. Vervolgens wordt de ontlasting van de donor via een slangetje door de neus, slokdarm en maag, rechtstreeks in de twaalfvingerige darm gespoten. De darmbacteriën van de donor zullen zich koloniseren in het darmstelsel van de patiënt, met als doel de natuurlijke balans in de darm te herstellen.

De resultaten van fecestransplantaties zijn verbazingwekkend. Obese muizen die de feces kregen van dunne muizen werden dunner en vice versa.²⁵ De insulinesensitiviteit van patiënten met metabool syndroom verbeterde nadat ze ontlasting van jonge, slanke donoren ontvingen.²⁶ Patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa gingen vaker in remissie dan controlegroepen.²⁷ Patiënten met prikkelbaredarmsyndroom (PDS) rapporteerden minder symptomen. En ook bij *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree, een zeer hardnekkige en ernstige vorm van diarree bij ouderen, was 91,2% van de patiënten genezen na fecestransplantaties.^{28,29}

Nu er meer bekend is over de darmmicrobiota en de invloed daarvan op gezondheid, is de belangstelling voor technologieën als FMT gegroeid. Dit is te zien aan het aantal actieve klinische studies maar ook aan de opening van de Nederlandse Donor Feces Bank (NDFB) in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) in 2016. Inmiddels zijn fecestransplantaties opgenomen in diverse nationale en internationale behandelrichtlijnen en worden ze wereldwijd toegepast (Debast; Surawicz). Toch is een fecestransplantatie, gezien de complexiteit, hoge kosten en veiligheidsdilemma's een laatste redmiddel en geen reguliere behandeling.

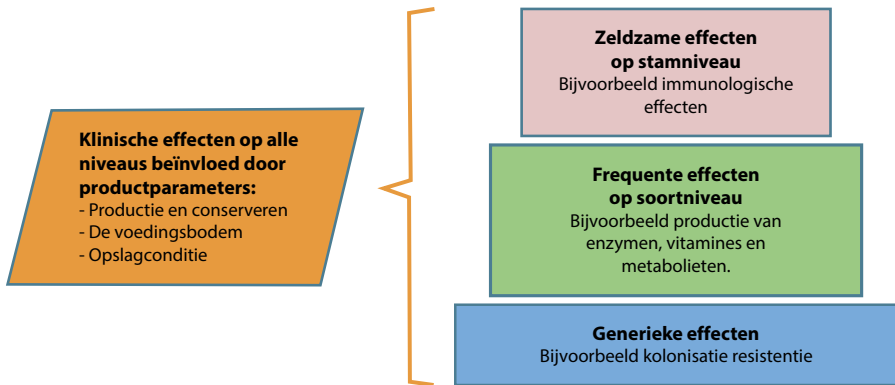
Probiotica

Probiotica bevorderen de microbiële diversiteit van de microbiota. Volgens de definitie van de World Health Organisation zijn probiotica levende micro-organismen die een gezondheidseffect hebben op de gastheer wanneer ze in een adequate hoeveelheid toegediend worden.³⁰ De meeste probiotica bevatten melkzuurbacteriën die behoren tot het bacteriegeslacht *Lactobacillus* of *Bifidobacterium*, maar er zijn ook producten met bacteriën als *Streptococcus* of *Enterococcus*. Sommige probiotica bevatten één, en andere probiotica bevatten meerdere soorten micro-organismen. Probiotica bewerkstelligen een gezondheidseffect via verschillende mechanismen. Deze mechanismen zijn op te delen in drie categorieën: generieke effecten, frequente effecten en zeldzame effecten.

- *Generieke effecten.* Probiotica staan bekend om de bevorderende werking die ze hebben op de microbiële diversiteit van de microbiota. Door de toename van ‘goede’ bacteriën verbetert de kolonisatieresistentie van de darm. Dit wil zeggen dat de ‘goede’ bacteriën meer ruimte in het ecosysteem innemen waardoor deze niet langer meer kan worden ingenomen door pathogenen of pathobionten. Hierdoor kan de groei van pathogenen en pathobionten worden geremd en de verstoorde darmmicrobiota normaliseren. Wanneer een effect van probiotica, zoals de verbeterde kolonisatieresistentie, tal van keren is waargenomen bij verschillende bacteriegeslachten, bacteriesoorten en bacteriestammen, noemen we dit een generiek effect. Om een generiek effect te bewerkstelligen is het over het algemeen dus niet nodig om een specifieke bacteriesoort te kiezen maar voldoen bacteriën uit verschillende geslachten. Een concreet voorbeeld van een generiek effect die probiotica kunnen hebben, staat beschreven in een Cochrane-review van 2019 waar de effectiviteit van probiotica ter preventie van antibiotica-geassocieerde diarree bij kinderen worden toegeschreven aan een reeks van probiotica die *Lactobacilli spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, of *Saccharomyces boulardii* of een combinatie van deze bacteriën bevatten.³¹
- *Frequente effecten.* Niet alle bacteriën binnen hetzelfde geslacht hebben ook op soortniveau dezelfde eigenschappen. Deze verschillen zorgen ervoor dat verschillende bacteriesoorten ook tot verschillende gezondheidsvoordelen leiden. Voorbeelden hiervan zijn versterking van het darmepitheel en of de stimulatie van de productie van enzymen, vitamines en metabolieten, zoals korteketenvezuren. We spreken van frequente effecten, wanneer de effecten van een probiotica alleen zijn waargenomen wanneer ze bepaalde bacteriële soorten bevatten.
- *Zeldzame effecten.* Een select aantal bacteriënstammen bevat zulke specifieke eigenschappen dat ze in staat zijn om in te grijpen op hele complexe processen in onze darm. Voorbeelden hiervan zijn het productieproces van specifieke bioactieve stoffen of neurologische-, immunologische- en endocrinologische processen. We noemen dit een zeldzaam effect omdat slechts bij enkele specifieke bacteriestammen is aangetoond dat het daadwerkelijk een effect kan uitoefenen op een van bovenstaande processen. Kortom, om te achterhalen welke bacteriële stammen nodig zijn om een zeldzaam effect te bewerkstelligen, heb je een volledige genetische karakterisering van de probiotische stam nodig. Figuur 2 geeft een overzicht van de variatie aan klinische effecten die verschillende bacteriestammen kunnen bewerkstelligen.

Probiotica waarvan slechts een geslachtsnaam bekend is, zoals *Lactobacillen* en *Bifidobacteriën*, en geen soort- en stamnamen vermeld zijn op de verpakking, geven onvoldoende aanduiding om iets te kunnen zeggen over de klinische frequente en zeldzame effecten. Deze probiotica zouden mogelijk

Figuur 2. De effectiviteit van probiotica zijn afhankelijk van drie product parameters. Daarnaast is het type effect afhankelijk van de specificiteit van bacteriën in probiotica³⁰



wel ingezet kunnen worden voor generieke gezondheidseffecten. Wanneer probiotica ingezet worden om frequente effecten te bewerkstelligen, is ook kennis van de soortnaam nodig, en pas bij kennis van stamnamen kan gekeken worden naar het gericht inzetten van probiotica voor het bereiken van zeldzame effecten.

Naast de volledige naam van de bacteriën (geslacht, soort en stam) is ook de hoeveelheid aan bacteriën een belangrijke graatmeter voor de effectiviteit van probiotica. Er wordt door experts aangenomen dat een hoeveelheid van 1-10 miljard bacteriën per dag nodig is om een positief effect te bewerkstelligen. Daarnaast is het van belang dat probiotica levend in de darm aankomen en niet door het maagzuur afgebroken worden. Hier speelt bijvoorbeeld het type capsule een belangrijke rol in. Ten slotte moet er rekening gehouden worden met drie productparameters die ook invloed kunnen uitoefenen op de effectiviteit van probiotica:

- *Productie en conserveren.* Gangbare technologieën voor het langdurig bewaren van probiotica zijn droogtechnieken zoals vriesdrogen, vacuüm-vriesdrogen en sproeidrogen. Twee factoren die essentieel zijn voor de levensvatbaarheid van probiotische bacteriën zijn de vriessnelheid en de temperatuur. Wanneer beide factoren goed ingeregeld zijn zal minder cellulaire schade optreden en zullen de bacteriën een hogere levensvatbaarheid hebben.
- *De voedingsbodem.* Ook componenten in de voedingsbodem waarin de bacteriën verwerkt worden, zoals eiwitten, koolhydraten en smaakstoffen, hebben een effect op de werkzaamheid en levensvatbaarheid van probiotica. Het verschilt per type bacterie welk groeimedium zorgt voor maximale groei.

- *Opslagcondities*. Ook omstandigheden zoals temperatuur en het vocht- en zuurstofgehalte, kunnen de levensvatbaarheid van een probiotica aanzienlijk beïnvloeden.

In tegenstelling tot de Verenigde Staten, zijn probioticaproducten in Europa (nog) niet verplicht om de specifieke inhoud, en daarmee de werkzaamheid van hun probiotische product(en) vrij te geven door bijvoorbeeld productetikettering. De International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) heeft daarom een checklist samengesteld om zowel medisch specialisten als consumenten handvatten te geven in het maken van de juiste productkeuze.³² De checklist bestaat uit 5 punten:

1. Zijn de bacteriën in het probioticum effectief voor de te behandelen indicatie? Zoek naar het geslacht, soort en stam voor elke bacterie in het probioticum om er zeker van te zijn dat het effectief is voor de te behandelen indicatie.
2. Wat is de CFU-waarde van het probioticum? Dit nummer geeft aan hoeveel bacteriën er in elke portie of dosis zitten. Er wordt aangenomen dat een hoeveelheid 1-10 miljard bacteriën per dag nodig is om een positief effect te bewerkstelligen.
3. Staat de contactinformatie van de producent vermeld? Als er vragen zijn over bijvoorbeeld de veiligheid, is het aanbevolen contact op te nemen met de producent.
4. Wat zijn de aanbevolen opslagomstandigheden? Koelen kan noodzakelijk zijn voor de effectiviteit van het probioticum.
5. Worden de gezondheidsvoordelen van het probioticum ondersteund door wetenschappelijk onderzoek? Op basis van klinische studies kan worden aangenomen of de probiotische formulering veilig en effectief is.

De darmmicrobiota is essentieel voor de gezondheid. Een verstoring in de balans van commensalen, symbionten en pathobionten wordt geassocieerd met een scala aan ziektebeelden. Deze balans kan weer hersteld worden met gerichte voeding die de groei en activiteiten van goede bacteriën stimuleert. Bij ingrijpende en langdurige verstoringen kunnen pre- en probiotica ingezet worden om de balans te herstellen. Afhankelijk van de beoogde effecten, moet hierbij goed gekeken worden naar de karakterisering van bacteriën op geslacht, soort én stamniveau.

Belangenconflict

Er worden geen productadviezen gegeven. Olaf Larsen is tevens Senior Manager Science bij Yakult Nederland bv. Eric Claassen is adviseur voor diverse probioticabedrijven. Linda van de Burgwal is tevens Managing Partner bij FFund bv.

Trefwoorden

Microbiota, voeding, micro-organismen, maag-darmstelsel, prebiotica, probiotica, feces-transplantatie, bacteriën, dysbiose.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Weet u wat de darmmicrobiota is en wat voor rol deze heeft voor de gezondheid.
- Heeft u inzicht gekregen in hoe de darmmicrobiota kan worden verstoord.
- Heeft u inzicht gekregen in waarom de naamgeving van bacteriën gekoppeld is aan specifieke eigenschappen van bacteriën.
- Heeft u inzicht gekregen in de rol van het darmmicrobioom bij ziekten.
- Heeft u inzicht gekregen op welke manieren de diversiteit van het darmmicrobioom te beïnvloeden zijn.
- Heeft u inzicht gekregen in de verschillende mechanismen waarop probiotica kunnen ingrijpen.

Referenties

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology* 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533
2. Valdes A, Walter J, Segal E, Spector T. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* 2018;k2179. doi:10.1136/bmj.k2179
3. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821
4. Pasolli E, Asnicar F, Manara S, et al. Extensive Unexplored Human Microbiome Diversity Revealed by Over 150,000 Genomes from Metagenomes Spanning Age, Geography, and Lifestyle. *Cell* 2019;176(3):649-662.e20. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.001
5. Mazmanian S, Round J, Kasper D. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008;453(7195):620-625. doi: 10.1038/nature07008
6. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology E-Book* (9th ed., p. 301). Elsevier.
7. Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, Melgar S. The Impact of Western Diet and Nutrients on the Microbiota and Immune Response at Mucosal Interfaces. *Frontiers In Immunology* 2017;8. doi: 10.3389/fimmu.2017.00838
8. Le Bastard Q, Al-Ghalith G, Grégoire M, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2017;47(3):332-345. doi: 10.1111/apt.14451
9. Zhang L, Li C, Ding L, Xu K, Ren H. Influences of initial pH on performance and anodic microbes of fed-batch microbial fuel cells. *Journal Of Chemical Technology & Biotechnology*, 2011;86(9):1226-1232. doi:10.1002/jctb.2641
10. Duncan S, Louis P, Flint H. Cultivable bacterial diversity from the human colon. *Letters In Applied Microbiology* 2007;44(4):343-350. doi: 10.1111/j.1472-765x.2007.02129.x
11. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano G, Gasbarrini A, Mele M. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019;7(1): 14. doi: 10.3390/microorganisms7010014
12. Pennisi E. Gut bacteria linked to mental well-being and depression. *Science* 2019;363(6427):569-569. doi: 10.1126/science.363.6427.569
13. Sartor R. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 2006;3(7):390-407. doi: 10.1038/ncpgast-hep0528

14. Koopman M, El Aidy S. Depressed gut? The microbiota-diet-inflammation triologue in depression. *Current Opinion In Psychiatry*, 2017;30(5):369-377. doi: 10.1097/ycp.0000000000000350
15. Finegold S, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal Microflora Studies in Late-Onset Autism. *Clinical Infectious Diseases* 2002;35(s1):S6-S16. doi: 10.1086/341914
16. Finegold S, Downes J, Summanen P. Microbiology of regressive autism. *Anaerobe* 2012;18(2):260-262. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.12.018
17. Li Q, Han Y, Dy A, Hagerman R. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Frontiers In Cellular Neuroscience* 2017;11: doi: 10.3389/fncel.2017.00120
18. Kang D, Adams J, Gregory A, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017;5(1): doi: 10.1186/s40168-016-0225-7
19. Louis P, Scott K, Duncan S, Flint H. Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. *Journal Of Applied Microbiology* 2007;102(5):1197-1208. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03322.x
20. Mahowald M, Rey F, Seedorf H, et al. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences* 2009;106(14):5859-5864. doi: 10.1073/pnas.0901529106
21. Scher J, Szczesnak A, Longman R, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013;2. doi: 10.7554/elife.01202
22. Diether N, Willing B. Microbial Fermentation of Dietary Protein: An Important Factor in Diet-Microbe-Host Interaction. *Microorganisms* 2019;7(1):19. doi: 10.3390/microorganisms7010019
23. Kamada N, Chen G, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nature Immunology* 2013;14(7):685-690. doi: 10.1038/ni.2608
24. Cani P, Delzenne N. The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism and Metabolic Disease. *Current Pharmaceutical Design* 2009;15(13):1546-1558. doi: 10.2174/138161209788168164
25. Kulecka M, Paziewska A, Zeber-Lubecka N, et al. Prolonged transfer of feces from the lean mice modulates gut microbiota in obese mice. *Nutrition & Metabolism* 2016;13(1): doi: 10.1186/s12986-016-0116-8
26. Kootte R, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metabolism* 2017;26(4):611-619.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.008
27. Imdad A, Nicholson M, Tanner-Smith E, Zackular J, Gomez-Duarte O, Beaulieu D, Acra S. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2018: doi: 10.1002/14651858.cd012774.pub2
28. Li Y, Cai H, Wang Z, Xu J, Fang J. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2015;43(4):445-457. doi: 10.1111/apt.13492
29. Nood E van, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal Of Medicine* 2013;368(5):407-415. doi: 10.1056/nejmoa1205037
30. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2014;11(8): 506-514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
31. Guo Q, Goldenberg J, Humphrey C, El Dib R, Johnston B. (2019). Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.cd004827.pub5
32. ISAPP (2020). Probiotic Checklist: making a smart selection not all products labelled probiotic are true probiotics. Retrieved 1 May 2020, from <http://4cau4jsaler1zglkq3wnmje1-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/04/Probiotic-Checklist-Infographic.pdf>

Referenties bij figuur 1

1. Allen AP, Hutch W, Borre YE, Kennedy PJ, Temko A, Boylan G, Clarke G. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and

- neurocognition in healthy volunteers. *Translational Psychiatry* volume 6; 2016:e939.
2. Youn S, Ji G, Han Y, Park M. Development of Strain-Specific Primers for Identification of *Bifidobacterium bifidum* BGN4. *Journal Of Microbiology And Biotechnology* 2017;27(5): 909-915. doi: 10.4014/jmb.1610.10018
 3. Rossi O, Berkel L van, Chain F, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* A2-165 has a high capacity to induce IL-10 in human and murine dendritic cells and modulates T cell responses. *Scientific Reports* 2016;6(1): doi: 10.1038/srep18507
 4. Shida K, Sato T, Iizuka R, et al. Daily intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* strain Shirota reduces the incidence and duration of upper respiratory tract infections in healthy middle-aged office workers. *European journal of nutrition* 2017;56(1): 45-53.
 5. Gleeson M, Bishop NC, Oliveira M, Tauler P. Daily probiotic's (*Lactobacillus casei* Shirota) reduction of infection incidence in athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism* 2011;21(1): 55-64.
 6. Martin R, Chamignon C, Mhedbi-Hajri N, et al. The potential probiotic *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 strain protects the intestinal barrier by stimulating both mucus production and cytoprotective response. *Scientific Reports* 2019;9(1): doi: 10.1038/s41598-019-41738-5
 7. Zhang W, Zhu B, Xu J, Liu Y, Qiu E, Li Z, et al. *Bacteroides fragilis* Protects Against Antibiotic-Associated Diarrhea in Rats by Modulating Intestinal Defenses. *Frontiers In Immunology* 2018;9: doi: 10.3389/fimmu.2018.01040
 8. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Zitoun C, Duchamp A, Bäckhed F, Mithieux G. Microbiota-produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis. *Cell metabolism* 2016;24(1):151-157.
 9. Tett A, Huang KD, Asnicar F, et al. The *Prevotella copri* complex comprises four distinct clades underrepresented in Westernized populations. *Cell host & microbe* 2019;26(5): 666-679.
 10. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukáš M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2014;53(11): 1617-1623.
 11. Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Huber AR, et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ *E. coli*. *Nature* 2020;1-8.
 12. Komiya Y, Shimomura Y, Higurashi T, et al. Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut* 2019;68(7):1335-1337.
 13. Lee SA, Liu F, Riordan S, Lee CS, Zhang L. Global investigations of *Fusobacterium nucleatum* in human colorectal cancer. *Frontiers in Oncology* 2019;9:566.
 14. Geerlings SY, Kostopoulos I, Vos WM de, Belzer C. *Akkermansia muciniphila* in the human gastrointestinal tract: when, where, and how?. *Microorganisms* 2018;6(3):75.
 15. Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nature medicine* 2019;25(7):1096-1103.