

Een diverse darmmicrobiota, met een grote verscheidenheid aan micro-organismen, draagt bij aan de robuustheid van onze gezondheid. Door zijn diversiteit is de darmmicrobiota in staat om in te spelen op veranderingen vanuit de omgeving. Voorbeelden van dit soort veranderingen zijn het binnendringen van een pathogene ziekteverwekker, het gebruik van geneesmiddelen maar ook het veranderen van voeding.^{1,2}

Uit een groot cohortonderzoek (ELDERMET project) blijkt dat vooral bij ouderen de samenstelling van de darmmicrobiota heel nauw samenhangt met zowel voeding als leefomgeving.¹ Op jongere leeftijd is deze relatie minder sterk aanwezig omdat de darmmicrobiota beter om kan gaan met veranderingen. Ook blijkt dat een minder diverse samenstelling van darmbacteriën bij ouderen die in een instelling verblijven, is gerelateerd aan een meer fragiele gezondheid.¹ Er lijkt daarom een belangrijke rol te zijn weggelegd voor voedingsinterventies die de samenstelling van de darmbacteriën moduleren en hiermee de gezondheid van kwetsbare ouderen ondersteunen.¹ In deze **Special** gaan we dieper in op dit onderwerp.

Jong & oud, gezond & ziek

Uit onderzoek blijkt dat de darmmicrobiota van gezonde ouderen (gemiddeld 78 jaar) niet veel verschilt van de darmmicrobiota van jong volwassenen (gemiddeld 36 jaar). Het gaat hierbij om ouderen die meestal nog zelfstandig wonen en een gevarieerd eetpatroon hebben.¹ Het omslagpunt lijkt te liggen op het moment waarop ouderen te maken krijgen met (chronische) aandoeningen, slechte mondgezondheid, geneesmiddelengebruik of zijn aangewezen op zorg (zowel korte opnames als langdurig/permanent). De darmmicrobiota gaat hierdoor dramatisch achteruit in diversiteit en activiteit.¹ Dit resulteert in een lagere productie van korte-ketenvetzuren, chronische inflammatie (*inflammaging*) en een verslechterde gezondheid.

Het proces van veroudering, de leefomgeving en het geneesmiddelengebruik zijn niet of nauwelijks te beïnvloeden. Vandaar dat er veel gezondheidswinst lijkt te behalen door zo vroeg mogelijk een gezonde en gevarieerde eet- en leefstijl aan te nemen en te houden.¹



Factoren die de darmmicrobiota beïnvloeden

De samenstelling van de darmmicrobiota wordt beïnvloed door verschillende factoren. Als specifiek gekeken wordt naar ouderen, komt dit onder andere door het verlies van tanden, verminderde speekselproductie, achteruitgang van de spijsverteringsorganen (waardoor de darmpassagetijd kan toenemen), verminderde werking van het immuunsysteem, chronische inflammatie, frequent medicijngebruik, woonomgeving, verminderde vezel- en vochtinname en ondervoeding.^{1, 3-5}

Naast een afwijkende (minder diverse) samenstelling, blijkt ook dat de activiteit van de darmmicrobiota verandert waardoor onder andere bepaalde gunstige stofwisselingsproducten minder geproduceerd worden.⁴ In de komende paragrafen worden verschillende factoren belicht die invloed op de samenstelling en de metabole activiteit hebben.

Chronische inflammatie

Veroudering wordt gekarakteriseerd door een chronische, subklinische inflammatie die in wetenschappelijke termen *inflammaging* of *inflamm-ageing* wordt genoemd. Deze chronische, laaggradige ontstekingen blijken een grote rol te spelen bij verschillende veelvoorkomende aandoeningen die gerelateerd zijn aan ouder worden zoals: neurodegeneratie, sarcopenie, osteoporose en dementie, maar ook bij kanker, hart- en vaatziekten, diabetes type II en het proces van veroudering zelf.⁵ Vandaar dat *inflammaging* wordt gezien als het begin van het proces van veroudering en het startpunt van vele aandoeningen.⁵

De oorzaak van *inflammaging* is nog niet volledig opgehelderd maar veranderingen in de wisselwerking tussen lichaam en darmmicrobiota spelen hoogstwaarschijnlijk een belangrijke rol. Vandaar dat in veel literatuur voeding wordt aangedragen als een belangrijke factor om *inflammaging* tegen te gaan of te vertragen met als doel gezonder oud te worden.⁵ Een voorbeeld is het NU-AGE project, dat in verschillende

Europese landen loopt, waarbij wordt gekeken of een Mediterrane voeding in staat is om inflammatie terug te dringen. Ook pre- en probiotica worden in de literatuur veelvuldig genoemd als potentiële interventie tegen *inflammaging* vanwege hun vermogen om de darmmicrobiota en de darmbarrière gunstig te beïnvloeden en zo inflammatie en andere ongunstige metabole veranderingen terug te dringen.⁵

Woonomgeving

Het aantal ouderen dat in een verzorgings- of verpleeghuis woont, neemt al jaren af, terwijl het totaal aantal ouderen stijgt. Ouderen blijven steeds langer zelfstandig wonen en de mensen die uiteindelijk naar een instelling verhuizen, zijn dan ook vaak ouder dan tachtig en zeer hulpbehoevend.⁶ Uit bevindingen van het Sociaal en Cultureel Planbureau blijkt dat de lichamelijke gezondheid van ouderen in instellingen de laatste jaren is verslechterd. Meer dan 80% van alle verpleeghuisbewoners heeft tenminste één chronische ziekte.^{6,7}

Deze bevindingen zijn in lijn met resultaten uit het ELDERMET-project. Zij vonden dat met name de woonomgeving een grote invloed had op de samenstelling van de darmmicrobiota.¹ De darmmicrobiota van ouderen die langdurig in een instelling verbleven was significant minder divers dan die van ouderen die nog zelfstandig wonen. Die verminderde diversiteit bleek zelfs direct gelinkt aan de toegenomen kwetsbaarheid van ouderen in instellingen.¹





Voeding

Het is bekend dat een gevarieerde voeding een positieve bijdrage levert aan de diversiteit van de darmmicrobiota.¹ Uit de voedsel- en consumptiepeiling van het RIVM onder 70+'ers blijkt echter dat veel ouderen de aanbevolen hoeveelheden voor volkorenproducten, groente en fruit (belangrijke leveranciers van onder andere vezels) niet halen.⁸

Fermentatie van vezels door de darmbacteriën in het colon zorgt voor de productie van korte keten-vetzuren. Butyraat is hiervan een van de belangrijkste metaboliëten en speelt een rol bij de bescherming van de darmbarrière tegen het binnendringen van ziekteverwekkers.⁴ Bij ouderen is er een verschuiving waargenomen van een gunstige sacharolytische activiteit van de colonmicrobiota naar een meer (schadelijke) proteolytische activiteit, waarbij stoffen zoals ammoniak, indolen en fenolen geproduceerd worden.⁴ Deze verschuivingen leiden op hun beurt tot een hogere pH in het colon waardoor onder andere de opname van mineralen verstoord kan raken en het risico op infecties toeneemt.⁴ De verandering in metabole activiteit is met name te wijten aan de verminderde inname van vezels maar ook door frequent gebruik van antibiotica.⁴ In de paragraaf geneesmiddelen wordt hier dieper op ingegaan.

Ten slotte blijkt dat ondervoeding en een slechte voedingstoestand ook op zichzelf kunnen leiden tot beschadigingen van het darmepitheel, verminderde werking van het immuunsysteem, nutriëntenmalabsorptie en verlies van eetlust.⁹

Geneesmiddelen

Veel geneesmiddelen hebben een aanzienlijk effect op de darmmicrobiota. Geneesmiddelengebruik is bijvoorbeeld de meest voorkomende oorzaak van verminderde speekselproductie. Dit heeft negatieve gevolgen voor de mondgezondheid en met name voor de conditie en barrièrefunctie van de slijmvliezen in de

mond.⁴ Daarnaast is er een heel scala aan maag-darmproblemen die kunnen optreden bij geneesmiddelengebruik. Opiaten staan bijvoorbeeld bekend om het veroorzaken van obstipatie maar ook ontstekingsremmende middelen (NSAIDs) kunnen schade aan het maag-darmkanaal veroorzaken.^{3,4} Van maagzuurremmers (protonpompremmers) en (breed spectrum) antibiotica is bekend dat zij de samenstelling van de darmmicrobiota ernstig kunnen verstoren met een verhoogd risico op infecties, diarree en mogelijk nutriëntenmalabsorptie als gevolg.^{3,4}

Het valt buiten de scope van deze Special om alle bijwerkingen en mechanismen van geneesmiddelen uitgebreid te bespreken maar het is evident dat dit een belangrijk aandachtspunt is in de zorg voor ouderen. Het medicijngebruik onder ouderen is al jaren onverminderd hoog. Meer dan 75% van alle mensen boven de 65 jaar gebruikt ten minste één medicijn op voorschrift van een arts.^{3,4,7} We spreken van polyfarmacie wanneer iemand gelijktijdig vijf of meer geneesmiddelen op voorschrift slikt.⁷ Het effect van polyfarmacie op de darmmicrobiota en de gezondheid van ouderen is nog onvoldoende onderzocht.





In de praktijk: Stoelgangproblemen

Het is duidelijk dat de veranderingen in de darmmicrobiota op oudere leeftijd grote gevolgen kunnen hebben voor de gezondheid en het welbevinden.¹ Met name in verzorgings- en verpleeghuizen krijgen veel ouderen te maken met stoelgangproblemen.^{7,10}

Door het voorschrijven van geneesmiddelen of het aanpassen van de voeding wordt geprobeerd de stoelgang te normaliseren. Omdat het in de praktijk vaak lastig is om de voedingsinname voor kwetsbare ouderen te optimaliseren qua vocht- en vezelinname en geneesmiddelen niet altijd effectief zijn of bijwerkingen geven, wordt onderzocht of de toediening van probiotica op dit vlak verlichting kan geven.^{3,8,11} In de volgende paragrafen worden verschillende onderwerpen besproken aan de hand van klinische studies met probiotica bij ouderen.

Verbetering stoelgangproblemen in verpleeghuis

In een recente studie is gedurende drie weken het ontlastingspatroon van kwetsbare ouderen (leeftijd 74-99 jaar) in een verpleeghuis gevolgd en geïdentificeerd volgens de 'Bristol Stool Chart'.¹²

De nulmeting werd gevolgd door een interventieperiode van zes weken waarbij de bewoners elke dag een flesje met 65 ml gefermenteerde zuiveldrank (met minimaal 6.5 miljard *Lactobacillus casei* Shirota bacteriën) dronken. Er waren geen veranderingen in voeding en medicatie

en de bewoners gingen onder begeleiding naar het toilet zodat de verpleging de ontlasting kon registreren volgens de Bristol Stool Chart. Na zes weken bleek de consistentie van de ontlasting significant verbeterd ten opzichte van de nulmeting. Er waren minder obstipatie- en diarree stoelgangstypes waargenomen en meer stoelgangen van het ideale stoelgangtype.¹²

Dagelijkse consumptie van een gefermenteerde zuiveldrank met *Lactobacillus casei* Shirota bacteriën kan de stoelgang van fragiele ouderen in een verpleeghuis verbeteren.



Diëtist Sabine Verdoorn in gesprek met een cliënt.

Stoelgangkaart

Informatie voor gezondheidsprofessionals

De 'Bristol Stool Chart' is een simpel visueel medisch hulpmiddel ontworpen om de vorm van menselijke ontlasting te categoriseren.

Type 1:		losse, harde keutels, zoals noten
Type 2:		worstvormig maar klonterig
Type 3:		worstvormig, met barstjes aan de buitenkant
Type 4:		worstvormig of als een slang, glad en zacht
Type 5:		zachte delen met duidelijke randen
Type 6:		zachte en papperige delen met niet-definieerbare randen
Type 7:		waterig, geen vaste stukken, helemaal vloeibaar

Reproduced with kind permission of Dr KW Heaton, formerly Reader in Medicine at the University of Bristol. ©2000-2014, Norgine group of companies.

Deze stoelgangkaart is bedoeld voor gezondheidsprofessionals en mag niet verstrekt worden aan consumenten/cliënten/patiënten.

Obstipatie

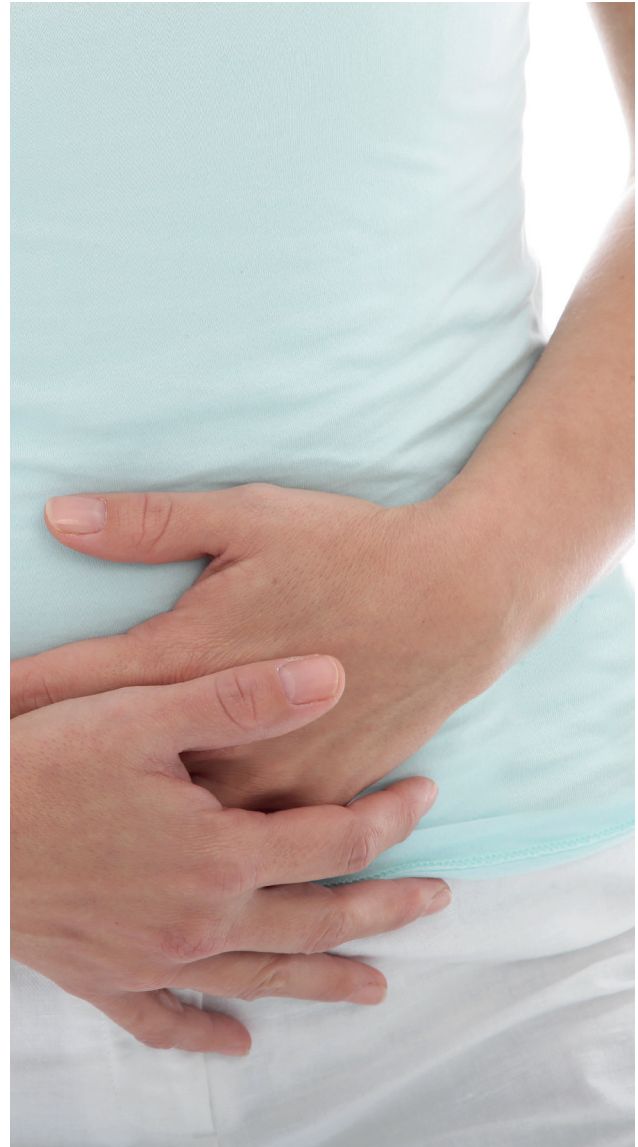
Bij ongeveer 10% tot 30% van de gezonde bevolking in Nederland komt obstipatie voor. Met het toenemen van de leeftijd stijgt ook de prevalentie van obstipatie.¹³ Zoals eerder besproken, gebruiken veel ouderen een of meerdere geneesmiddelen op voorschrift. Obstipatie is daarvan een veel voorkomende bijwerking. Laxantia staan dan ook hoog in de lijst van meest verstrekte geneesmiddelengroepen aan personen van 70 jaar en ouder.⁷ Opvallend is dat laxeremiddelen voor ouderen die in een instelling verblijven hoger op de ranglijst staan (op de derde plaats) dan voor ouderen die zelfstandig wonen of alleen poliklinisch behandeld worden (respectievelijk plek twaalf en zes).⁷

Uit onderzoek blijkt dat de prevalentie van obstipatie voor ouderen die langdurig in een instelling verblijven tussen de 50% en 79% ligt.^{14,15} De kwaliteit van leven blijkt voor mensen met obstipatie verminderd te zijn en voor de instelling hoge zorgkosten met zich te brengen.¹⁵ Hoewel de reguliere voedings- en leefstijladviezen en de toediening van (de meeste) laxantia gangbaar en veilig zijn, leveren ze niet voor alle patiënten voldoende verbetering van hun klachten op. In dit kader kunnen probiotica een goede aanvulling zijn op de algemene adviezen en medicatie.¹¹

In een meta-analyse over de effectiviteit van probiotica bij obstipatie vonden de wetenschappers bij volwassenen gunstige effecten op de stoelgang voor de bacteriestammen *Escherichia coli* Nissle 1917, *Bifidobacterium lactis* DN-173010 en *Lactobacillus casei* Shirota.¹¹

Ziekte van Parkinson en obstipatie

Maag-darmproblemen zoals obstipatie komen veel voor bij mensen met de Ziekte van Parkinson en worden waarschijnlijk veroorzaakt door malfunctie van het enterische zenuwstelsel.¹⁶ De standaardadviezen bestaan meestal uit een vezelverrijking en toediening van laxantia. Er is nog weinig onderzoek gedaan naar de effecten van probiotica bij ouderen met de Ziekte van Parkinson, maar de resultaten uit een kleine, open studie zijn hoopgevend.



Onderzoek

De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 71.9 jaar en de gemiddelde ziekteduur was 9.8 jaar. Alle deelnemers voldeden aan de vezel-, vocht- en beweegrichtlijnen voor obstipatie. Na vijf weken dagelijks een flesje met 65 ml gefermenteerde zuiveldrank (met minimaal 6.5 miljard *Lactobacillus casei* Shirota) te drinken, waren er significante verbeteringen te zien betreffende de consistentie van de stoelgang, opgeblazen gevoel, buikpijn en onvolledige defecatie.

Voor meer informatie en klinische studies over dit onderwerp is de **Special "Obstipatie en probiotica: de stand van zaken"** aan te vragen via de antwoordkaart of ga naar www.scienceforhealth.nl.

Diarree en antibiotica

Antibiotica staan hoog in de lijst van meest verstrekte geneesmiddelengroepen aan personen van 70 jaar en ouder.⁷ Dit valt te verklaren door de hoge prevalentie van infecties (onderste- en bovenste luchtwegen, urine-wegen en maag-darmkanaal) bij ouderen.⁷

Een veelvoorkomende bijwerking van antibiotica is diarree. De prevalentie van antibioticum-geassocieerde diarree (AAD) ligt tussen de 5% en 39% en is gelinkt aan hogere ziektekosten en een langere opnametijd in instellingen.¹⁷

C. difficile-kolonisatie bij ouderen

Een deel van de AAD wordt veroorzaakt door kolonisatie van *Clostridium difficile* bacteriën.¹⁸ *Clostridium difficile* is een pathogene bacterie die voorkomt bij 21% van de instellingsbewoners en slechts bij 1.6% van de zelfstandig wonende ouderen.^{1,3,4} Uit deze getallen wordt nogmaals duidelijk dat er grote verschillen zijn tussen de samenstelling van de darmmicrobiota van ouderen die nog zelfstandig wonen en diegenen die (langdurig) in een instelling verblijven. Dit is waarschijnlijk het gevolg van de verminderde werking van het immuunsysteem, het frequent gebruik van antibiotica en blootstelling aan *C. difficile* in instellingen.^{1,19}

Meerdere onderzoeken laten zien dat probiotica gunstige toepassingsmogelijkheden bieden voor geriatrische cliënten bij het verminderen van het risico op antibioticum-geassocieerde diarree (AAD) en *Clostridium difficile* geassocieerde diarree (CDAD).^{17,20}

Voor meer informatie en klinische studies over dit onderwerp is de **Special "Probiotica, antibiotica en diarree"** aan te vragen via de antwoordkaart of ga naar www.scienceforhealth.nl.



Onderzoek bij ouderen

Er zijn verschillende onderzoeken uitgevoerd met probiotische zuivelproducten. Als uitkomstparameters werd meestal gekeken naar de ontwikkeling van AAD en de aanwezigheid van *Clostridium difficile* toxine en CDAD.

Hickson *et al.* toonde in een groep van 135 oudere gehospitaliseerde patiënten aan dat het tweemaal daags drinken van een 97 ml probiotische melkdrank met *Lactobacillus casei* DN 114 001, *Lactobacillus bulgaricus* en *Streptococcus thermophilus* kan leiden tot minder gevallen van AAD en CDAD.²¹

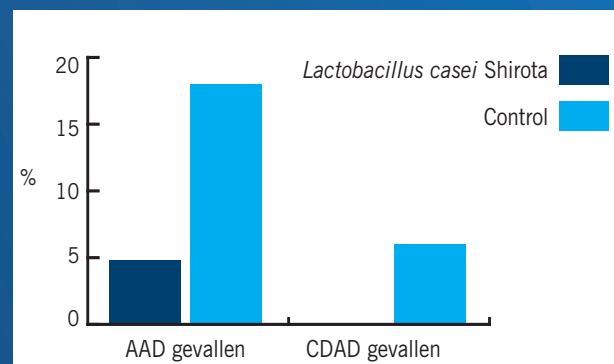
Deze uitkomst komt overeen met een studie waaraan 678 oudere en gehospitaliseerde patiënten. De helft kreeg dagelijks een flesje met 65 ml gefermenteerde zuiveldrank (met minimaal 6.5 miljard *Lactobacillus casei* Shirota bacteriën) en de controlegroep kreeg geen drankje.^{22,23}

In de probioticagroep bleek na analyse dat 5% van de patiënten diarree had tegenover 18% in de controlegroep ($p < 0.001$). Niemand met diarree in de probioticagroep bleek positief voor *C. difficile* toxine. Bij de patiënten met diarree in de controlegroep was het toxine wel aantoonbaar ($p < 0.0001$). In grafiek 1 staan de resultaten weergegeven.^{22,23}

Voorkomen recidief *C. difficile*

Bij ongeveer 35% van de mensen met een *C. difficile*-infectie treedt recidief op wat gepaard gaat met hoge ziektekosten en een langere ligduur.²⁴

Uit een onderzoek bij 66 oudere patiënten (mediaan leeftijd 78 jaar) is gebleken dat een flesje met 65 ml gefermenteerde zuiveldrank (met minimaal 6.5 miljard *Lactobacillus casei* Shirota bacteriën) het risico op recidief met *C. difficile* kon verminderen. In de probioticagroep trad bij 3.2% van de deelnemers recidief op tegenover 20% in de controlegroep ($P = 0.007$).²⁴



Grafiek 1. Effect van *Lactobacillus casei* Shirota op antibioticum-geassocieerde diarree (AAD) en *Clostridium difficile* geassocieerde diarree (CDAD)

Referenties

- 1) Claesson M.J. et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012 Aug 9;488(7410):178-84
- 2) Eldermet-project, University College Cork, Cork University Hospital, and Teagasc, Moorepark website: <http://eldermet.ucc.ie/>
- 3) Duncan S.H., Flint H.J. Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas*. 2013 May;75(1):44-50.
- 4) Tiihonen, K. et al. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev*. 2010 Apr; 9(2):107-16.
- 5) Cevenini, E. et al. Inflamm-ageing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013 Jan;16(1):14-20.
- 6) Klerk, M. de, Zorg in de laatste jaren, gezondheid en hulpgebruik in verzorgings- en verpleeghuizen 2000-2008. Sociaal en cultureel Planbureau, Den Haag november 2011.
- 7) Berg, S. van den, et al. Voeding in relatie tot aandoeningen en medicijngebruik bij ouderen. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 2012; RIVM Rapport 350047001.
- 8) Ocke M. et al. Diet of community-dwelling older adults : Dutch National Food Consumption Survey Older adults 2010-2012. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. RIVM Rapport 050413001.
- 9) Hamilton-Miller J. Probiotics and prebiotics in the elderly. *Postgrad Med J*. 2004 Aug;80(946):447-51.
- 10) Bouterse, M. et al. Huisartsenzorg in cijfers, Obstipatie, Huisarts en Wetenschap. 2010; 9:463-463
- 11) Chmielewska, A., Szajewska, H. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation, *World J Gastroenterol*. 2010; January 7; 16(1): 69-75.
- 12) Nieuwboer, M. van den, et al. Improving the bowel habits of elderly residents in a nursing home using probiotic fermented milk. *Beneficial Microbes*. 2015; Feb 17:1-8.
- 13) Diemel, J.M. et al. NHG-Standaard Obstipatie, Huisarts en Wetenschap. 2010; 53(9):484-98.
- 14) Gras-Miralles, B., Cremonini, F. A critical appraisal of lubiprostone in the treatment of chronic constipation in the elderly, *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 191-200.
- 15) Gandell D. et al. Treatment of constipation in older people. *CMAJ*. 2013 May 14;185(8):663-70.
- 16) Cassani, E. et al. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011; Jun;57(2):117-21.
- 17) Videlock, E.J., Cremonini, F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jun; 35(12):1355-69.
- 18) McFarland L. Emerging therapies for Clostridium difficile infections. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011 Sep;16(3):425-39.
- 19) Rea M. et al. Clostridium difficile carriage in elderly subjects and associated changes in the intestinal microbiota. *J Clin Microbiol*. 2012 Mar;50(3):867-75.
- 20) Hempel S. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1959-69.
- 21) Hickson M. et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007;335:80.
- 22) Kamhuber C. et al. Preventing antibiotic associated diarrhoea using a probiotic Lactobacillus casei preparation. *Z Gastroenterol*. 2009; 47 - P1.
- 23) Pirker, A. et al. Effects of antibiotic therapy on the gastrointestinal microbiota and the influence of Lactobacillus casei. *Food and Agricultural Immunology*, 2013; 24 (3):315-330.
- 24) Lee L. et al. Prevention of relapse following Clostridium difficile infection using probiotic Lactobacillus casei Shirota. *International Journal of Probiotics & Prebiotics*. 2013; 8(4):145-148.

Deze literatuurlijst is, inclusief links naar de online publicaties, te vinden op www.scienceforhealth.nl



Meer informatie online!

Met ruim 80 jaar ervaring heeft het bedrijf Yakult veel kennis in huis op het gebied van darmmicrobiota, probiotica en darmgezondheid. Al deze informatie is online beschikbaar en voor jou toegankelijk. Daarnaast kun je ook LcS-studies inzien, symposiumverslagen nalezen en presentaties bekijken.

Ben je bijvoorbeeld benieuwd naar de rol van bacteriën op ons lichaam en hoe we deze kunnen beïnvloeden? Of wil je je meer verdiepen in onze bacteriestam? Voor deze vragen (en nog veel meer!) kun je terecht op www.scienceforhealth.nl



Bijscholing op maat?

Een andere manier om op de hoogte te blijven, is met een van onze geaccrediteerde bijscholing bij jou op locatie. We bespreken graag van tevoren naar welke onderwerpen jouw interesse uitgaat.



Meer weten over probiotica & darmgezondheid?

Neem contact op met het Science-team van Yakult:

www.scienceforhealth.nl

info@scienceforhealth.nl

020 - 347 21 00

Disclaimer

Dit is een uitgave van Science for Health, de wetenschappelijke afdeling van Yakult Nederland B.V. **Niets uit deze uitgave mag zonder toestemming van de redactie openbaar worden gemaakt of veelevoudigd.** © 2015 Yakult Nederland B.V.