



Informatieblad gelijktijdig gebruik van probiotica bij antibiotica

Ongeveer één op de vier volwassenen die antibiotica gebruikt, krijgt antibiotica geassocieerde diarree (AGD). Probiotica kunnen worden ingezet ter preventie van AGD. Wanneer een probioticum wordt gebruikt, geldt de aanbeveling om dit gedurende de gehele antibioticakuur en tot 1 à 2 weken na de kuur in te nemen. Hierbij is het wenselijk om de probiotica 2 uur na inname van de antibiotica in te nemen.

Het gebruik van antibiotica kan leiden tot diarree of andere darmklachten. Er zijn aanwijzingen dat deze bijwerkingen minder vaak ontstaan wanneer tijdens de kuur probiotica gebruikt worden. Wat zijn antibiotica en waarom krijgt men diarree of andere darmklachten door het gebruik? Wat zijn probiotica en waarom zou dit van belang kunnen zijn voor antibioticagebruikers? En wat is het advies voor het gebruik van probiotica tijdens antibioticagebruik? Dit informatieblad gaat daarop in.

Wat zijn antibiotica?

Antibiotica zijn geneesmiddelen die worden gebruikt bij infecties, veroorzaakt door pathogene (schadelijke) bacteriën [1]. Antibiotica kunnen bacteriën doden of hun groei remmen.

Wat zijn mogelijke bijwerkingen van het gebruik van antibiotica?

Antibiotica doden niet alleen pathogene bacteriën, maar ook de bacteriën die normaal de darm bevolken, ook wel de darmmicrobiota of darmflora genoemd. De darmmicrobiota kunnen onderverdeeld worden in nuttige en (potentieel) schadelijke bacteriën. Goede bacteriën helpen ons lichaam met allerlei processen, denk aan het verteren van voedsel in de darmen. Bij een gezond darmmicrobiota zijn de verschillende bacteriën met elkaar in evenwicht. De binnenkant van de darmwand is in dat geval helemaal bezet met nuttige bacteriën. De pathogene bacteriën kunnen zich daardoor niet vermenigvuldigen, omdat er o.a. onvoldoende ruimte en voedsel voor hen aanwezig is. Zo blijft het evenwicht in stand. Doordat antibiotica dit evenwicht verstoren ontstaan er lege plekken op de darmwand en krijgen de pathogene bacteriën de kans om zich te hechten en vermenigvuldigen. Wanneer deze pathogene bacteriën de overhand krijgen, kan een patiënt bijwerkingen krijgen, zoals diarree [2, 3].

Ongeveer één op de vier volwassenen die antibiotica gebruikt, krijgt antibiotica geassocieerde diarree (AGD). Dit gebeurt vooral bij het gebruik van breed spectrum antibiotica, zoals amoxicilline, amoxicilline met clavulaanzuur (Augmentin), clindamycine, ceftriaxon, cefaclor en cefalexine [4]. Dit zijn antibiotica die werken op meerdere soorten bacteriën tegelijk. In Nederland is een toename in het aantal breed spectrum antibioticavoorschriften te zien [5]. Zo behoort het breed spectrum-antibioticum amoxicilline bijvoorbeeld tot de top 25 van geneesmiddelen die in 2015 zijn toegenomen in het aantal recepten [5-7].

AGD treedt meestal vrij snel na het starten van een antibioticakuur op, maar iemand kan ook acht weken na het stoppen met de kuur nog diarree ontwikkelen. Hoewel AGD meestal tijdelijk is, kan het, vooral bij ouderen, kinderen en

Bronnen

- 1 Kapoor, G., S. Saigal, and A. Elongavan, *Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians*. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2017. 33(3): p. 300-305.
- 2 Slama, T.G., et al., *A clinician's guide to the appropriate and accurate use of antibiotics: the Council for Appropriate and Rational Antibiotic Therapy (CARAT) criteria*. Am J Med, 2005. 118 Suppl 7A: p. 1S-6S.
- 3 Francino, M.P., *Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances*. Front Microbiol, 2015. 6: p. 1543.
- 4 Keeney, K.M., et al., *Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease*. Annu Rev Microbiol, 2014. 68: p.217-35.
- 5 Agamennone, V., et al., *A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands*. BMC Gastroenterol, 2018. 18(1): p. 103.
- 6 *Genes- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP; <https://www.gipdatabank.nl/databank>)*.
- 7 *Genes- en hulpmiddelen Informatie Project*. Available from: <http://www.gipdatabank.nl/databank>.
- 8 The Lancet Infectious, D., *C difficile-a rose by any other name*. Lancet Infect Dis, 2019. 19(5): p. 449.
- 9 consultation, J.F.W.e., *Health and nutrition properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria*. 2001.
- 10 Hill, C., et al., *Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014. 11(8): p. 506-14.

chronisch zieken, gezondheidsrisico's met zich meebrengen. Zoals ondervoeding, uitdroging en een vermindering van kwaliteit van leven. AGD is onder te verdelen in twee types: niet-specifieke AGD, wat meestal mild is en *Clostridioides difficile*, voorheen bekend als *Clostridium difficile* [8], geassocieerde diarree (CDGD), wat kan leiden tot ernstige en soms zelfs fatale pseudomembraneuze colitis, een ontsteking van de dikke darm. Overgroei door *C. difficile* is de veroorzaker van ongeveer 20% van de gevallen van AGD. CDGD komt het vaakst voor bij mensen die in het ziekenhuis of een zorginstelling liggen. Het is moeilijk te behandelen, waardoor vaak een nieuwe infectie met *C. difficile* optreedt.

Wat zijn probiotica?

Probiotica zijn levende micro-organismen die, wanneer ze in voldoende hoeveelheden worden toegediend, een gezondheidsvoordeel opleveren voor de gastheer [9, 10]. De meeste probiotica bevatten melkzuurbacteriën die behoren tot het bacteriegeslacht *Lactobacillus* of *Bifidobacterium*, maar er zijn ook producten met bacteriën van de geslachten *Streptococcus* of *Enterococcus*. Probiotica kunnen via verschillende mechanismen een positief effect hebben op de gezondheid. Eén van de belangrijkste werkingsmechanismen is het herstel van de gezonde darmmicrobiota en diens activiteit. Zo is gebleken dat sommige probiotische bacteriën in staat zijn pathogenen in hun groei te remmen, hun toxines te vernietigen of hun binding aan de darmwand te remmen [11, 12]. Daarnaast kunnen probiotica een gunstig effect hebben op de darmbarrièrefunctie en op de ontwikkeling en functie van het immuunsysteem [13, 14].

Waarom kunnen probiotica van belang zijn voor antibiotica gebruikers?

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van probiotica AGD zou kunnen voorkomen of de ernst ervan kan verminderen. Hiervoor wordt meestal onderscheid gemaakt in drie patiëntgroepen, namelijk baby's/kinderen, volwassenen en ouderen.

In 2019 is een Cochrane review verschenen naar de effectiviteit van probiotica ter preventie van AGD bij kinderen [15]. Probiotica verlaagde de incidentie van AGD van 19% naar 8%, en er werden maar weinig en slechts milde bijwerkingen gezien. Het effect van probiotica voor de preventie van AGD bij volwassenen en ouderen is ook onderzocht in een meta-analyse [16]. Na evaluatie van 25 klinische studies werd een duidelijk positief effect gezien voor het gebruik van probiotica ter preventie van AGD bij volwassenen. In deze studie was onduidelijk welke probiotica voor het gevonden effect zorgden. Voor ouderen kon een effect na evaluatie van vijf klinische studies niet worden aangetoond.

Soorten probiotica

Niet iedere willekeurige probiotische stam is in staat om het risico op diarree bij antibioticagebruik te verminderen. In veel studies zijn verschillende probiotica gebruikt. TNO en ARTIS-Micropia hebben de "Nationale Gids van klinisch bewezen probiotica bij antibioticagebruik" uitgebracht [17], met een overzicht van acht klinisch bewezen probiotica die samen met antibiotica kunnen worden gebruikt om zo AGD te voorkomen, gebaseerd op een recente meta-analyse [5]. Hierbij werden uitsluitend studies geëvalueerd die aan de strengste methodologische eisen voldeden: gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek, waarin een duidelijke definitie van AGD werd gehanteerd, en waarbij de toedieningsduur van probiotica minimaal de duur van de antibioticabehandeling volgde. De resultaten van de 32 geselecteerde onderzoeken werden vervolgens samengevoegd voor elk specifiek probioticum dat in Nederland verkrijgbaar is.

- 11 Lee, Y.K., et al., *Displacement of bacterial pathogens from mucus and Caco-2 cell surface by lactobacilli*. J Med Microbiol, 2003. 52(Pt 10): p. 925-930.
- 12 von Ossowski, I., et al., *Mucosal adhesion properties of the probiotic Lactobacillus rhamnosus GG SpaCBA and SpaFED pilin subunits*. Appl Environ Microbiol, 2010. 76(7): p. 2049-57.
- 13 Ashraf, R. and N.P. Shah, *Immune system stimulation by probiotic microorganisms*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2014. 54(7): p. 938-56.
- 14 Servin, A.L., *Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens*. FEMS Microbiol Rev, 2004. 28(4): p. 405-40.
- 15 Guo, Q., et al., *Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 4: p. CD004827.
- 16 Jafarnejad, S., et al., *Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adults (18-64 Years) but Not the Elderly (>65 Years): A Meta-Analysis*. Nutr Clin Pract, 2016. 31(4): p. 502-13.
- 17 *Nationale Gids van klinisch bewezen probiotica bij antibioticagebruik*. <https://www.micropia.nl/nl/ontdek/onzichtbare-wereld/publicatie-nationale-gids-voor-probiotica-bij-antibiotica-eeen-fe/>
- 18 Genootschap, N.H.; Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-acute-diarree>.
- 19 Hempel, S., et al., *Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2012. 307(18): p. 1959-69.
- 20 Goldenberg, J.Z., et al., *Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 12: p. CD006095.

De producten zijn uiteindelijk gegroepeerd op basis van het aangetoonde effect in minstens één tot drie onafhankelijke klinische studies. Met de stam Lactobacillus rhamnosus GG zijn de meeste studies gedaan, allen met positief resultaat. Voor deze stam werd in tenminste drie van de geselecteerde studies gevonden dat bij een minimale dagelijkse dosis van 2×10^9 (twee miljard) kolonievormende eenheden de kans op AGD met een factor drie wordt verkleind. Op basis van deze resultaten werd een aanbeveling geschreven voor het gebruik van probiotica bij AGD.

Wat is het advies voor het gebruik van probiotica bij antibioticagebruik?

Probiotica worden momenteel nog niet standaard geadviseerd door de NHG ter preventie van AGD [18]. De NHG baseert dit advies op een Cochrane review waarbij de kwaliteit van bewijs voor preventie van AGD werd bestempeld als laag [19].

Op basis van zeer recente meta-analyses kan echter worden geconcludeerd dat er voldoende bewijs is voor preventieve effecten van probiotica voor AGD en dat er een aanbeveling gedaan kan worden voor het gebruik van specifieke probiotische producten ter preventie van AGD [15, 16, 20].

Het advies op basis van deze studies en de eerdergenoemde gids is: Bij het kiezen van een goed product is het belangrijk om naar de soort bacterie te kijken. Ook de kwaliteit is van belang, zo moeten de bacteriën levend de darmen bereiken. Wanneer een probioticum wordt gebruikt, geldt de aanbeveling om dit gedurende de gehele antibioticakuur en tot 1 à 2 weken na de kuur in te nemen. Hierbij is het wenselijk om de probiotica 2 uur na inname van de antibiotica in te nemen. In de "Nationale Gids van klinisch bewezen probiotica bij antibioticagebruik" zijn specifieke probiotische producten benoemd, te gebruiken ter preventie van AGD, op basis van wetenschappelijke evidentie.

Bijwerking melden?

Het is belangrijk dat patiënten, artsen en apothekers alle mogelijke bijwerkingen en interacties tussen antibiotica en probiotica melden bij het Bijwerkingencentrum Lareb. Door het melden van interacties leveren zij een belangrijke bijdrage aan het veiliger gebruik van geneesmiddelen en supplementen (www.lareb.nl).

Dit informatieblad is opgesteld door dr. M.F. Vrolijk en drs. H.P. van Steenwijk, Universiteit Maastricht, in opdracht van NPN.

Een bijdrage is geleverd door: Mw. Drs. L.K. de Munck-Khoe, apotheker niet-praktiserend; Mw. Drs. A.H. Palsma, voedingswetenschapper; Mw. Dr. Alie de Boer, Universitair Docent bij Maastricht University en Mw. Drs. M.J. Bakker, orthomoleculair therapeut en apotheker.