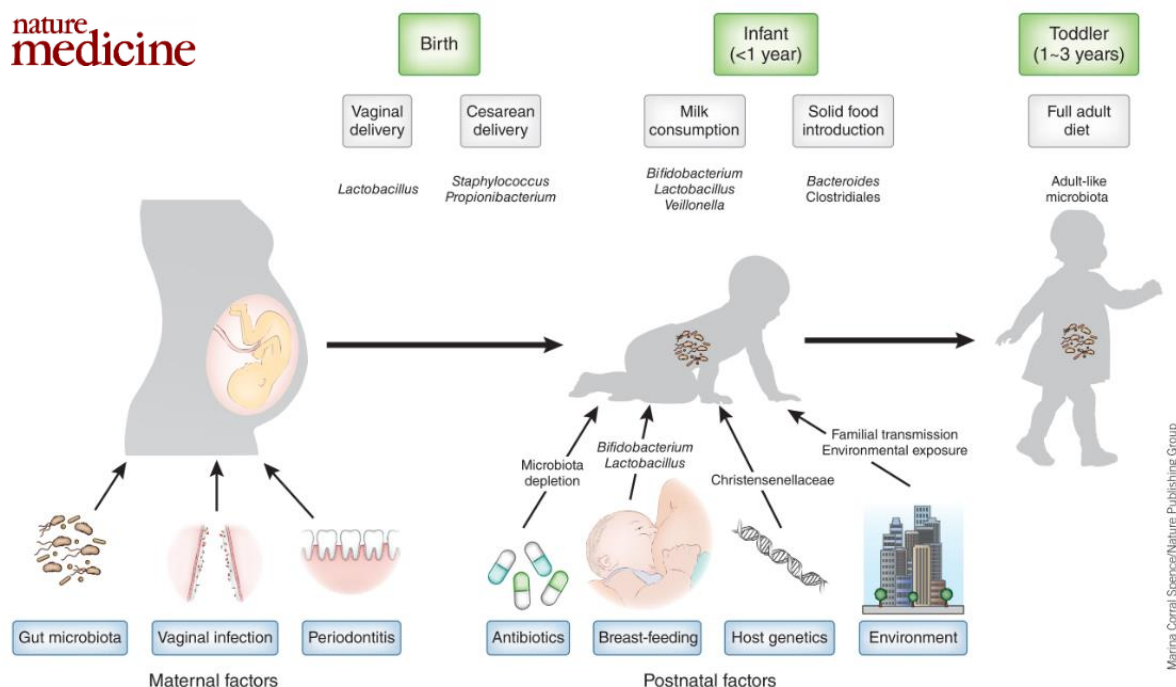


Nieuwsbrief: Het belang van een gezonde darmflora en het correct voorkomen / herstellen van intestinale dysbiose

Een groot aantal diverse bacteriële stammen koloniseren het gastro-intestinaal systeem. Al deze verschillende soorten bacteriën vormen samen onze darmflora en worden ook wel het 'microbioom' van de darm genoemd. De samenstelling en activiteit van dit microbioom speelt een cruciale rol in de gezondheid en immunocompetentie van elk individu.¹ Wanneer het microbioom verstoord wordt, wat vaak het geval is bij stress, chronische infecties, een ongezonde voeding of langdurig gebruik van geneesmiddelen, is het aantal of type van aanwezige micro-organismen veranderd en spreekt men van 'dysbiose'.² Dysbiose in de darm heeft een invloed op de mucosale en systemische immuniteit, waardoor het condities bevordert die zijn groei in stand houdt. Zo geeft het aanleiding tot het ontstaan van diverse frequente pathologieën en werd intestinale dysbiose recent nog in verband gebracht met een verhoogd risico op kanker.^{2,3}

1. Belang van het maternale microbioom voor de initiële kolonisatie in het kind

Onze kennis over het microbioom is de laatste jaren enorm toegenomen. Meer en meer wetenschappelijke evidentie toont aan dat de vorming van dit microbioom vroeg in het leven essentieel is voor de ontwikkeling van het immuunsysteem. Het maternale microbioom is hierbij van groot belang tijdens verschillende stadia in de vroege ontwikkeling van het kind (Figuur 1).⁴



Figuur 1: Factoren die het microbioom van de pasgeborene vorm geven. Vaginale infecties of tandvleesontstekingen van de moeder kunnen het microbioom van het kind beïnvloeden nog voor de geboorte. Bacteriën uit de darm en mond kunnen door de bloedstroom van de moeder naar de foetus getransporteerd worden. Ook de wijze van geboorte, vaginaal of via keizersnede, beïnvloedt de initiële kolonisatie van bacteriën in de pasgeborene. Postnataal zullen het dieet (borstvoeding versus flesvoeding), genetische factoren en omgevingsfactoren de darmflora verder vormen. Door een grotere diversiteit in de voeding zal de microbioom samenstelling geleidelijk een volwassen configuratie aannemen tegen de leeftijd van ongeveer 3 jaar. Figuur overgenomen van Tamburini et al.⁴

Eén van de belangrijkste gebeurtenissen voor de initiële kolonisatie van het microbiom is de geboorte. **Bij een vaginale geboorte** zullen de huid, darm, mond- en neusholtes van **het kind meteen verrijkt worden met verschillende goedaardige *Lactobacillus* stammen** die het vaginaal microbiom van de moeder weerspiegelen.⁵ Daarentegen zullen bij een geboorte via keizersnede frequente huid- en omgevingsbacteriën zoals *Staphylococcus*, *Streptococcus* of *Propionibacterium* stammen eerder de bovenhand nemen.⁶ Kinderen die via een keizersnede geboren worden hebben hierdoor een significant hoger risico op infecties, eczeem of stofwisselingsziekten.⁷

Ook na de geboorte wordt de vorming van het microbiom verder beïnvloed via de moeder. Wetenschappelijke studies hebben aangetoond dat via de borstvoeding verschillende bacteriële stammen van de moeder aan het kind worden doorgegeven, en dat goedaardige *Lactobacillen* hierin het meest abundant zijn.^{8,9} Een evenwichtige darmflora van de moeder is hierbij essentieel aangezien **een verstoring van de maternale darmflora**, bijvoorbeeld door een antibiotica-behandeling tijdens de zwangerschap of borstvoedingsperiode, **de hoeveelheid bacteriën in de moedermelk verlaagt en een verandering in het microbiom van het kind teweeg brengt**.^{9,10} Hierdoor kan de vroege ontwikkeling van het immuunsysteem van de pasgeborene verstoord worden, **wat de kans op immuun-gemedieerde ziekten later in het leven verhoogt**.^{4,11}

2. Dysbiose types en hoe deze kunnen ontstaan

Dysbiose wordt meestal gekenmerkt door enkele specifieke karakteristieken, die echter niet uitsluitend los van elkaar voorkomen (Figuur 2).

2.1. Bloei van pathobionten

Sommige commensale bacteriën, die in normale omstandigheden slechts in kleine hoeveelheden aanwezig zijn in de darm, kunnen een pathologische toestand veroorzaken wanneer het intestinale ecosysteem verstoord wordt. Deze commensalen, zoals bijvoorbeeld de *Enterobacteriaceae*, worden pathobionten genoemd en kunnen abnormaal gaan prolifereren als gevolg van enterische infecties of inflammatie.¹² Een dysbiose door bloei van pathobionten is bijvoorbeeld heel frequent in patiënten met **inflammatory bowel disease (IBD)** en kan hierbij de **inflammatie mogelijk versterken en de ziekte verergeren**.^{12,13}

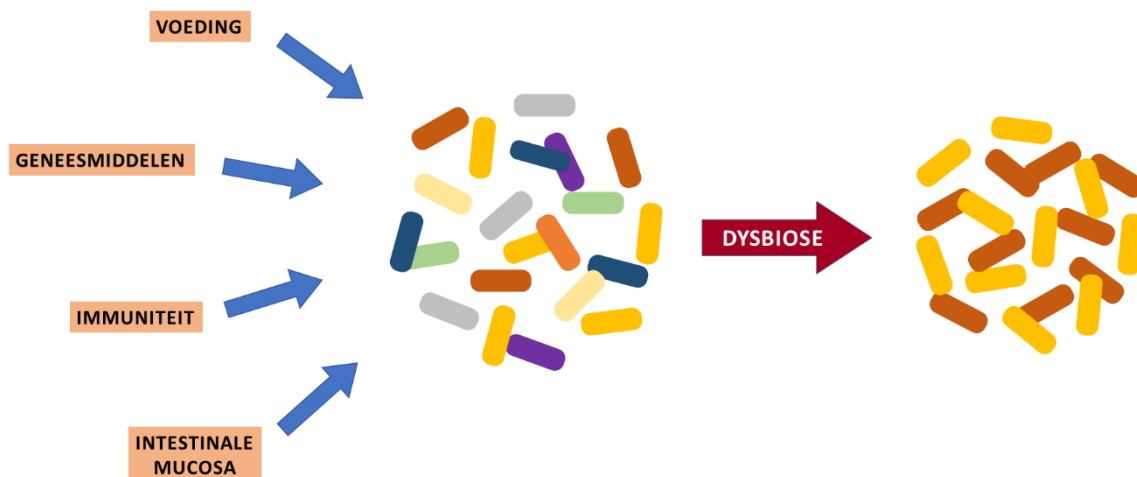
2.2. Verlies van commensalen

In tegenstelling tot de bloei van pathobionten, wordt dysbiose ook frequent veroorzaakt door een vermindering of volledig verlies van goedaardige bacteriën.² Eén van de belangrijkste oorzaken voor dit soort dysbiose is zonder twijfel het gebruik van antibiotica, die zelden enkel pathogene bacteriën elimineren.¹⁴ Het is daarom essentieel het evenwicht in de darmflora te bewaren tijdens een antibioticabehandeling, bijvoorbeeld door het gebruik van **probiotica om dysbiotische klachten zoals antibiotica-geassocieerde diarree te voorkomen**.¹⁵

2.3. Verminderde diversiteit

Naast de overgroei of vermindering van specifieke bacteriële stammen, is een algemene vermindering van de lokale diversiteit in het microbiom (alfa diversiteit) ook een wederkerende oorzaak van ziekte geassocieerde dysbioses. Tijdens de eerste levensjaren wordt de darmflora steeds rijker aan bacteriën.¹⁶ Een onevenwichtige voeding en onze moderne westerse leefwijze

liggen echter vaak aan de oorzaak van een verminderde diversiteit in onze darmflora.^{17,18} Hierdoor **vermindert de veerkracht en stabiliteit van het microbioom** en zal een kleine verstoring veel sneller leiden tot dysbiose en het ontstaan van inflammatoire aandoeningen in de darm (zie ook verder in punt 5).¹⁸

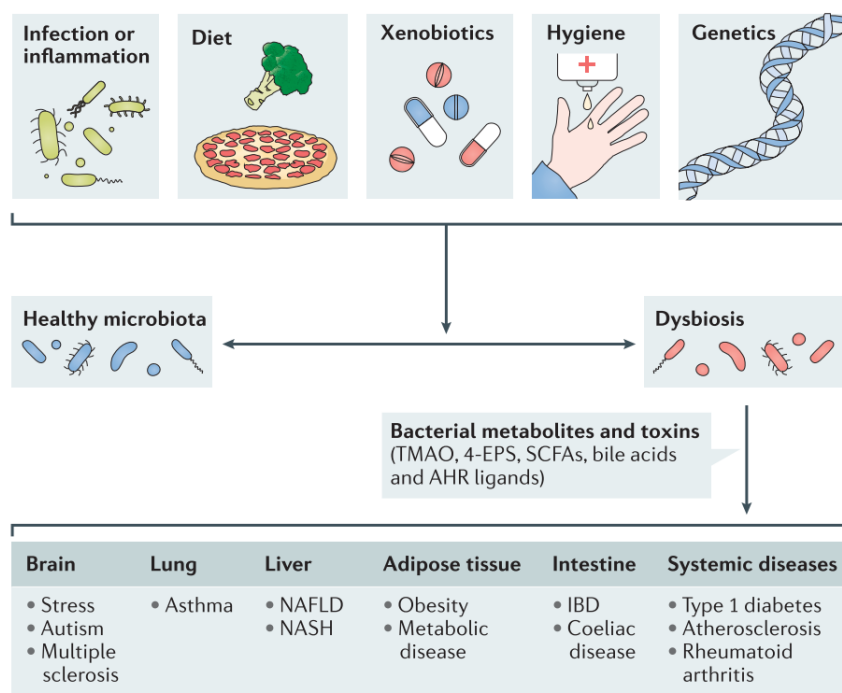


Figuur 2: Factoren die bijdragen tot het ontstaan van intestinale dysbiose. Het microbioom van de darm wordt constant blootgesteld aan variërende omgevingsfactoren als gevolg van een veranderde/eenzijdige voeding, het gebruik van geneesmiddelen, immuniteitsreacties en de intestinale mucosa. De inwerking van één, of een combinatie van deze factoren kan het evenwicht in de darmflora verstoren en tot dysbiose leiden.

3. De impact van dysbiose op het immuunsysteem en het ontstaan van diverse pathologie

In normale omstandigheden is er steeds een goede wisselwerking tussen het microbioom en de mucosale en systemische immuniteit. Via hun cel componenten en metabolieten sturen bacteriën als het ware signalen uit waardoor het immuunsysteem een soort homeostase kan creëren waarin gunstige bacteriën getolereerd worden en potentieel pathogene bacteriën worden aangevallen.¹⁹

Wanneer dit evenwicht echter verstoord wordt en een dysbiose in de darm ontstaat, kan het dysbiotisch microbioom het immuunsysteem zodanig gaan beïnvloeden dat er een feedback loop ontstaat die de dysbiose zelf in stand houdt.^{2,19} Daarnaast gaat dysbiose ook gepaard met een verhoogde translocatie van bacteriën doorheen het darmepitheel.²⁰ Hierdoor worden toll-like receptoren (TLRs) continu geactiveerd en wordt een overmaat aan pro-inflammatoire cytokines geproduceerd. Deze cytokines beschadigen het darmepitheel en leiden tot een chronische intestinale inflammatie.²¹ Bijkomend zal de aanhoudende dysbiose leiden tot een **continue blootstelling aan bacteriële metabolieten en toxines die in combinatie met chronische inflammatie bijdragen aan de ontwikkeling van ziektes in de darm of in distale organen** (Figuur 3).^{2,21}



Figuur 3: Het intestinale microbioom en het ontstaan van ziektes. Allerhande exogene factoren kunnen bijdragen tot het ontstaan en in stand houden van dysbiose. Een dysbiotisch microbioom kan, via metabolieten en toxines, de ontwikkeling van ziektes in de darm alsook in distale organen beïnvloeden. 4-EPS, 4-ethylphenylsulfate; AHR, aryl hydrocarbon receptor; IBD, inflammatory bowel disease; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; SCFAs, short-chain fatty acids; TMAO, trimethylamine-N-oxide. Figuur overgenomen uit Levy et al.²

4. Dysbiose management en preventie in ziekte en gezondheid

Zoals hierboven reeds aangehaald, kan een dysbiotisch microbioom in significante mate bijdragen tot het ontstaan van heel wat ernstige aandoeningen zowel in de darm als in distale organen (Figuur 3).² Recent nog wees een studie in het toonaangevend tijdschrift *'The Lancet Oncology'* zelf op de link tussen intestinale dysbiose en een verhoogd risico op kanker.³

Het is dan ook uitermate belangrijk dat dysbioses waar mogelijk worden voorkomen en ten allen tijde worden gecorrigeerd mochten zij toch optreden. Het gebruik van een goed pre-/probioticum ter preventie of herstel van dysbioses heeft de laatste jaren dan ook veel terrein gewonnen in de medische wereld.²² Er zijn dan ook heel wat gekende **situaties die het microbioom dramatisch aantasten**, met alle **bijhorende klachten en ziekte risico's**, zoals:

- Geneesmiddelengebruik (Antibiotica¹⁵, NSAID's²³, PPI's²⁴)
- Een ongezonde of onevenwichtige voeding¹⁷
- Inflammatoire darmziekten¹³
- ...

Anderzijds is een **gezond microbioom uitermate belangrijk bij**:

- Zwangerschap en lactatie⁴
- De vroege ontwikkeling van het kind⁴
- Het ondersteunen van de werking van kankerbehandelingen²⁵⁻²⁷
- Het voorkomen van ziekenhuisbacterie infecties²⁸
- ...

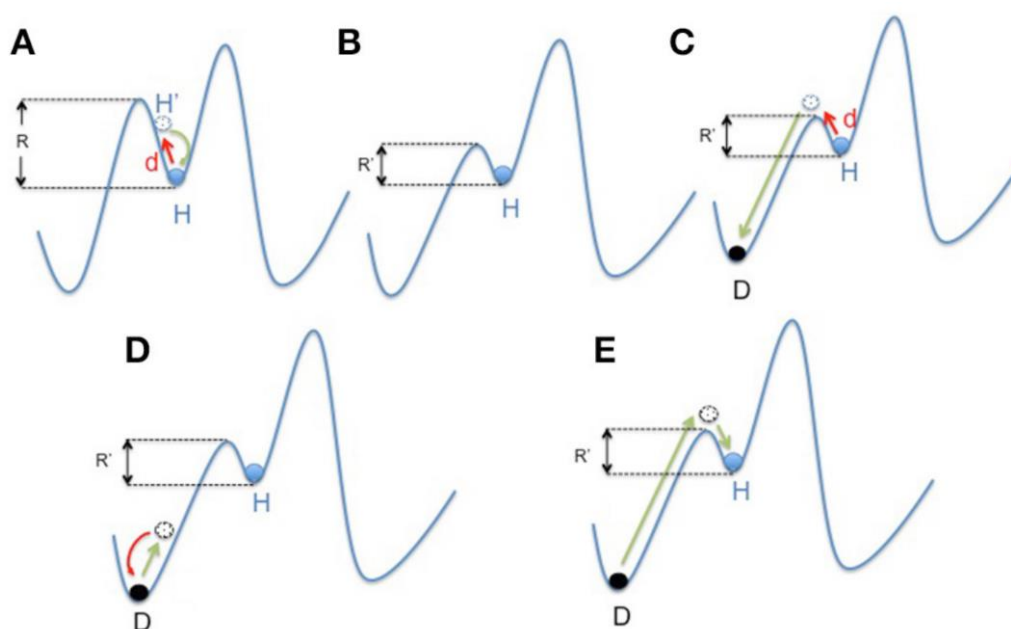
5. Belangrijke aandachtspunten bij het correct gebruik van pre-/probiotica

In normale omstandigheden is het microbioom in homeostase en kan het goed omgaan met veranderingen in zijn omgeving om zo deze homeostase toestand te behouden (Figuur 4A). Omstandigheden die het microbioom aantasten verkleinen deze weerbaarheid (Figuur 4B), waardoor een kleine verstoring makkelijk tot dysbiose kan leiden (Figuur 4C).¹⁸

Zoals hierboven reeds vermeld worden pre-/probiotica momenteel in verschillende situaties gebruikt ter correctie van dysbioses.²² Het is echter van groot belang dat **voldoende aandacht gaat naar het correct gebruik van pre-/probiotica om een dysbiose te kunnen omkeren**. Indien dit niet het geval is zal het microbioom niet voldoende aangespoord worden om terug de gezonde homeostase toestand te bereiken en onvermijdelijk terugkeren naar de dysbiose toestand waarin het zich bevond (Figuur 4D). Om een intestinale dysbiose te herstellen en terug te keren naar een gezonde darmflora in homeostase is een **voldoende sterke aanpak nodig** (Figuur 4, D – E).^{18,29,30}

Bij gebruik van pre-/probiotica houdt dit concreet in dat **een goed pre-/probioticum**:

- Een uitgekiende combinatie bevat van goedaardige bacteriën (vnl. *Lactobacillen*)
- De juiste voedingsstoffen (prebiotica) bevat voor het stimuleren van de kolonisatie van toegediende bacteriën en de proliferatie van reeds aanwezige commensalen
- **Voldoende lang wordt gebruikt** om de dysbiose te doorbreken en de darmflora terug in homeostase te kunnen brengen



Figuur 4: Microbioom homeostase, veerkracht en dysbiose. (A) In een gezonde toestand is het microbioom ecosysteem (weergegeven als blauwe cirkel) in homeostase (H) en heeft het een grote weerbaarheid (R) tegen verstoringen (d). (B – C) Sommige externe factoren kunnen de weerbaarheid van het microbioom aantasten waardoor een kleine verstoring kan leiden tot dysbiose. (D – E) Een voldoende grote stimulus is nodig om vanuit dysbiose terug te keren naar een gezond microbioom in homeostase. Figuur overgenomen uit Mosca et al.¹⁸

Indien u meer informatie wenst kan u steeds mailen naar info@pures.be

Referenties

1. Lynch, S. V. & Pedersen, O. (2016) **The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease.** *N. Engl. J. Med.* 375(24); 2369–2379.
2. Levy, M. et al. (2017) **Dysbiosis and the immune system.** *Nat. Rev. Immunol.* 17(4); 219–232.
3. Biragyn, A. & Ferrucci, L. (2018) **Gut dysbiosis: a potential link between increased cancer risk in ageing and inflammaging.** *Lancet Oncol.* 19(6); e295–e304.
4. Tamburini, S. et al. (2016) **The microbiome in early life: Implications for health outcomes.** *Nat. Med.* 22(7); 713–722.
5. Dominguez-Bello, M. G. et al. (2010) **Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns.** *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107(26); 11971–11975.
6. Dominguez-Bello, M. G. et al. (2016) **Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer.** *Nat. Med.* 22(3); 250–253.
7. Peters, L. L. et al. (2018) **The effect of medical and operative birth interventions on child health outcomes in the first 28 days and up to 5 years of age: A linked data population-based cohort study.** *Birth* (February); 1–11. doi:10.1111/birt.12348.
8. Martín, R. et al. (2003) **Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut.** *J. Pediatr.* 143(6); 754–758.
9. Soto, A. et al. (2014) **Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: Influence of antibiotherapy and other host and clinical factors.** *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 59(1); 78–88.
10. Nyangahu, D. D. et al. (2018) **Disruption of maternal gut microbiota during gestation alters offspring microbiota and immunity.** *Microbiome* 6(1); 1–10.
11. Olin, A. et al. (2018) **Stereotypic Immune System Development in Newborn Children.** *Cell* 174(5); 1277–1292.e14.
12. Stecher, B. et al. (2013) **‘Blooming’ in the gut: how dysbiosis might contribute to pathogen evolution.** *Nat. Rev. Microbiol.* 11(4); 277–84.
13. Frank, D. N. et al. (2007) **Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases.** *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104(34); 13780–13785.
14. Cho, I. et al. (2012) **Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity.** *Nature* 488(7413); 621–626.
15. Hempel, S. et al. (2012) **Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis.** *JAMA* 307(18); 1959–69.
16. Yatsunenko, T. et al. (2012) **Human gut microbiome viewed across age and geography.** *Nature* 486(7402); 222–227.
17. Cotillard, A. et al. (2013) **Dietary intervention impact on gut microbial gene richness.** *Nature* 500(7464); 585–588.
18. Mosca, A. et al. (2016) **Gut Microbiota Diversity and Human Diseases: Should We Reintroduce Key Predators in Our Ecosystem?** *Front. Microbiol.* 7:455.
19. Thaïss, C. A. et al. (2016) **The microbiome and innate immunity.** *Nature* 535(7610); 65–74.
20. Sato, J. et al. (2014) **Gut Dysbiosis and Detection of “Live Gut Bacteria” in Blood of Japanese Patients With Type 2 Diabetes.** *Diabetes Care* 37(8); 2343–2350.
21. Weiss, G. A. & Hennet, T. (2017) **Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis.** *Cell. Mol. Life Sci.* 74(16); 2959–2977.

22. McFarland, L. V. (2014) **Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: A systematic review.** *BMJ Open* 4(8);e005047.
23. Rogers, M. A. M. & Aronoff, D. M. (2016) **The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome.** *Clin. Microbiol. Infect.* 22(2); 178.e1-178.e9.
24. Imhann, F. *et al.* (2016) **Proton pump inhibitors affect the gut microbiome.** *Gut* 65(5); 740–748.
25. Iida, N. *et al.* (2013) **Commensal Bacteria Control Cancer Response to Therapy by Modulating the Tumor Microenvironment.** *Science*. 342(6161); 967–970.
26. Routy, B. *et al.* (2018) **The gut microbiota influences anticancer immunosurveillance and general health.** *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 15(6); 382–396.
27. Zitvogel, L. *et al.* (2018) **The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies.** *Science* 359(6382); 1366–1370.
28. Reid, G. *et al.* (1995) **Influence of lactobacilli on the adhesion of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* to fibers and epithelial cells.** *J. Ind. Microbiol.* 15(3); 248–253.
29. Tomasz, B. *et al.* (2014) **Long-term use of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* has a prophylactic effect on the occurrence and severity of pouchitis: a randomized prospective study.** *Biomed Res. Int.* 2014:208064.
30. Sabico, S. *et al.* (2018) **Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Clin. Nutr.* S0261-5614(18); 31351-7.