

PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8117**Advies betreffende de definities en criteria omtrent prebiotica en probiotica
in het kader van de gezondheidsbeweringen**

4 juli 2007

1. INLEIDING

De bacteriën van de darmflora spelen een belangrijke rol bij de instandhouding van de gezondheidstoestand van een individu op welke leeftijd ook. Prebiotica en probiotica zijn in de voeding aanwezig en kunnen de samenstelling en het metabolisme van de flora beïnvloeden.

Dit advies maakt deel uit van de verdere reflectie van de HGR omtrent voedings- en/of gezondheidsbeweringen (Advies betreffende voedings- en gezondheidsbeweringen 2005; Schema voor het indienen van dossiers voor het opeisen van voedings- en/of gezondheidsbeweringen, 2005).

2. CONCLUSIE

Prebiotica zijn voedingsbestanddelen die

1. bestendig zijn tegen het maagzuur, hydrolyse door de enzymen van de gastheer en maag-darmabsorptie;
2. door de endogene bacteriële microflora gefermenteerd worden;
3. op selectieve wijze de groei en/of de activiteit van darmbacteriën stimuleert die een positieve invloed hebben op de gezondheid en het welzijn verbonden aan de fysiologie van het maagdarmkanaal (Gibson en Roberfroid, 1995; Roberfroid, 2000; Gibson, 2007).

Probiotica bestaan uit levende micro-organismen die, wanneer ze in adequate hoeveelheid worden ingenomen, heilzame effecten hebben op de gezondheid (Reid et al., 2003).

Synbiotica zijn associaties van pre- en probiotica in eenzelfde *carrier* (voedingsmiddel, supplement).

Dit advies verduidelijkt de criteria die, aan de hand van de heden beschikbare studies in de wetenschappelijke literatuur, toelaten een voordelige rol aan de inname van pre- en probiotica toe te schrijven.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

3.1. PREBIOTICA

Criteria voor de erkenning van het prebiotische effect

Om een selectief effect op de bacteriële groei aan te tonen, kunnen *in vitro* studies worden uitgevoerd (idealerweise in teeltsysteem met menselijke flora). Hierbij wordt het voorkeurgebruik van substraten die kandidaat prebiotica zijn, geanalyseerd (oligo-polysacchariden van variabele structuur en oorsprong – cf. tabel in bijlage): het prebiotisch effect *in vitro* wordt geëvalueerd door het volgende aan te tonen

1. een gunstig effect op de groei van bacteriën waarvan het heilzaam effect op de gezondheid erkend is (tot op heden komen deze bacteriën overeen met *Bifidobacteria* en *Lactobacilli*);

en/of

2. een groei-inhibitie van potentieel pathogene stammen (bijvoorbeeld sommige stammen van het type *Clostridium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*) (Gibson, 2007; Vulevic, 2004).

De bevestiging bij de mens – in ad hoc interventiestudies - van het prebiotische effect (kwantitatieve analyse van interessante bacteriën door analyse van de fecale flora) blijkt onontbeerlijk om een reëel prebiotisch effect te bevestigen (Gibson, 2007; Delzenne en Williams, 2002).

De intensiteit van het prebiotische effect hangt af van de oorspronkelijke samenstelling van de flora, van de chemische structuur van de oligosacchariden (en dus van hun verkozen fermentatieplaats) en is omkeerbaar na het stopzetten van de suppletie.

In vitro en *in vivo* studies kunnen ook interessante informatie verstrekken over het profiel van korteketen carboxylzuren (acetaat, propionaat, butyraat ...) die bij de fermentatie van prebiotica worden gevormd. Deze zuren worden inderdaad vaak betrokken bij de heilzame effecten voor de gastheer die verbonden zijn aan het verbruik van prebiotica (Delzenne, 2003).

Welke zijn de “kandidaat” prebiotica ?

De huidige voedingsingrediënten waarvoor een prebiotisch effect degelijk bewezen is, zijn de fructanen van het type inuline (inuline, oligofruuctose, fructo-oligosacchariden) en de galacto-oligosacchariden (Macfarlane et al., 2006; Gibson, 2007).

Er bestaan andere mogelijke kandidaat prebiotica waarvoor gedeeltelijke of preliminaire gegevens aanwezig zijn. Het betreft sommige voedingsvezels, namelijk isomalto-oligosacchariden, lactosucrose, xylo-oligosacchariden, oligosacchariden uit soja en gluco-oligosacchariden.

Anderzijds heeft lactulose – dat als geneesmiddel wordt gebruikt – ook prebiotische eigenschappen.

3.2. PROBIOTICA

Criteria voor de erkenning van het probiotische effect

Meerdere factoren beïnvloeden de doeltreffendheid van probiotica: het micro-organisme moet bestendig zijn tegen een zure pH, gal en pancreasenzymen om intact te blijven tijdens het gastro-intestinaal transit.

Aanhechting aan het darmslijmvlies is ook een belangrijk criterium dat in acht moet worden genomen bij het analyseren van hun effect op de immuniteit, de bescherming tegen pathogene stammen, het herstellen van beschadigde slijmvliezen en de kolonisatieduur van de darmflora (Isolauri et al., 2004).

De probiotische micro-organismen moeten niet-pathogeen zijn en klassieke bestanddelen zijn van de menselijke darmflora (Meier en Steuerwald, 2005).

Welke zijn de “kandidaat” probiotica ?

De frequentst gebruikte stammen voor probiotische doeleinden zijn bacteriën die melkzuur produceren: *Lactobacilli* (bv: *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*), *Enterococci*, *Bifidobacteria* (bv *Bifidobacterium lactis*). De *Lactobacilli* zijn het vaakst voorgesteld en bestudeerd, waarschijnlijk omdat ze in grote hoeveelheden aanwezig zijn in gefermenteerde melkproducten, voedingswaren die ruim verbruikt worden in onze landen.

Sinds enkele jaren werden andere micro-organismen ontwikkeld als mogelijke probiotica (bv. *Saccharomyces boulardii*, *Escherichia coli nissle*) (Gupta et al., 2000; Guslandi et al., 2000). Hun erkenning als probiotica blijft betwist aangezien ze niet behoren tot de micro-organismen van de menselijke commensale flora.

Door hitte geïnactiveerde bacteriën zouden ook bepaalde probiotische effecten kunnen hebben via hun DNA (Jijon et al., 2004).

3.3. PREBIOTICA EN PROBIOTICA IN DE ZUIGELINGENVOEDING

De pasgeborene verwerft een karakteristieke flora die afhangt van de geboortecomstandigheden (natuurlijke wegen of keizersnede).

Moedermelk bevat een grote verscheidenheid oligosacchariden (voornamelijk galacto-oligosacchariden) die nuttig blijken voor de instandhouding en de ontwikkeling van een adequate flora.

De toevoeging van probiotica (voornamelijk de species *Lactobacillus* en *Bifidobacterium*) en van prebiotica (fructo-oligosacchariden, galacto-oligosacchariden) in kunstmelk kan als interessant worden beschouwd in de context van een adequaat beheer van de fysiologische functies die van de darmflora afhangen. Pre- en probiotica kunnen eventueel bijdragen tot een versterking van de darmimmunitet en hierdoor het aantal koortsaanvallen, infectieuze diarree, ... verlagen (Chen et al., 2005; Veereman-Wauters, 2005; Bakker-Zierikzee et al., 2005; ESPGHAN CoN 2004).

4. REFERENTIES

- Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, Kok FJ, Tolboom JJ, Bindels JG. Effect of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable *Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life. *Br J Nutr* 2005; 94 (5), 783-790.
- Chen CC, Walker WA. Probiotics and prebiotics: role in clinical disease states. *Adv Pediatr* 2005; 52, 77-113.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. 2005. Advies betreffende voedings- en gezondheidsbeweringen. Brussel: HGR n°8117. Gepubliceerd op www.health.fgov.be/CSS_HGR
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. 2005. Schema voor dossiers voor het opeisen van voedings- en/of gezondheidsbeweringen. Brussel: HGR n°8117. (document beschikbaar op aanvraag).
- Delzenne N. Oligosaccharides: state of the art. *Proc Nutr Soc* 2003; 62, 177-182.
- Delzenne N, Williams C. Prebiotics and lipid metabolism *Current Opinion in Lipidology Revue ?* 2002; 13, 61-67.
- ESPGHAN CoN – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. 2004. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38, 365-374.
- ESPGHAN CoN – European Society for paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. 2004. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39, 465-473.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125(6):1401-12.
- Gibson G. Prebiotic concept and current evidence. *J Nutr* in press 2007.
- Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease ? results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31, 453-457.
- Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45, 1462-1464.
- Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. Microbial-gut interactions in health and disease. *Probiotics. Best Pract res Clin Gastroenterol* 2004; 18, 299-313.
- Jijon H, Backer J, Diaz H, Yeung H, Thiel D, McKaigney C, De Simone C, Madsen K. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. *Gastroenterology* 2004 May;126(5):1358-73.
- Macfarlane S, Macfarlane GT, Cummings JH. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(5):701-14.
- Meier R, Steuerwald M. Place of probiotics *Current Opinion in Critical Care* 2005; 11 (4), 318-328.
- Reid G, Sanders ME, Gaskins HR, Gibson GR, Mercenier A, Rastall R, Roberfroid M, Rowland I, Cherbut C and Klaenhammer TR. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J. Clin Gastroenterol* 2003; 37, 105-118.
- Roberfroid M. Prebiotics and probiotics: are they functional foods ? *Am. J. Clin. Nutr* 2000; 71, 1682S-1687S.

- Veereman-Waiters G. Application of prebiotics in infant foods. 2005; 93 (S1), S57-S60.
- Vulevic J, Rastall RA, Gibson GR. Developing a quantitative approach for determining the in vitro prebiotic potential of dietary oligosaccharides. FEMS Microbiol Lett. 2004; 1;236(1):153-9.

5. BIJLAGE(N)

Studies uitgevoerd bij de mens met oligosacchariden (aangepast van Delzenne en Williams, current opinion in lipidology 2002).

CLASS OF COMPOUNDS	EXAMPLE	PREBIOTIC EFFECT	EFFECT ON COLONIC/FECAL FLORA	DOSE AND DURATION OF TREATMENT
Oligosaccharides				If human studies are available
Fructans	Chicorey root inulin, oligofructose, synthetic fructan	+++	+ <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacilli</i> - <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridia</i> ...	4-40g/day-1 to 5 weeks
Galacto-OS (GOS)	Trans GOS, natural GOS from human milk	++(+)	+ <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacilli</i>	3to 10g/d
Glucose-based oligosaccharides	Dextran and oligodextrans	++	+ <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacilli</i>	/
	Polydextrose	++(+)	+ <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacilli</i> - <i>Bacteroides</i>	4 to 12g/d.
	Isomalto-oligosaccharides	++(+)	+ <i>Bifidobacteria</i>	13.5g/d for 2 weeks
Xylooligosaccharides		++	+ <i>Bifidobacteria</i>	/
Soy-bean oligosaccharides	Raffinose - stachyose	++(+)	+ <i>Bifidobacteria</i> + <i>Bacteroides/Eubacteria</i> (low dose) - <i>Clostridia</i>	3 to about 10g/d for 3 weeks
Other oligosaccharides	Arabinoxylans (rye, wheat bran, wheat flours)	+	?	?

6. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de leden en de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van dit advies in het kader van de WG "Voedings- en gezondheidsbeweringen":

CARPENTIER Yvon *	(voeding, pathologische biochemie – ULB)
DE HENAUW Stefaan	(voedingsepidemiologie – UGent)
DELZENNE Nathalie *	(voeding, toxicologie – UCL) (verslaggever)
GOSSET Christiane *	(volksgezondheid – ULg)
NOIRFALISE Alfred *	(toxicologie, bromatologie – ULg)
POORTMANS Jacques *	(voeding van de sporter – ULB)

De administratie werd vertegenwoordigd door:

POTTIER Jean	(beweringen – DG4)
--------------	--------------------

De werkgroep heeft ook de volgende deskundige geraadpleegd:

RIGO Jacques *	(voeding in de pediatrie – ULg)
----------------	---------------------------------

Het voorzitterschap werd verzekerd door Dhr. Alfred NOIRFALISE en het wetenschappelijk secretariaat door Mevr. Michèle ULENS.