

 voedsel en waren autoriteit office for risk assessment	
Document type:	Opinion
Title:	Opinion on the safety of orally ingested probiotics
Author:	Director of the Office for Risk Assessment of the Food and Consumer Product Safety Authority
Country:	The Netherlands
Please refer to this document as follows:	Opinion of the Director of the Office for Risk Assessment of the VWA on the safety of orally ingested probiotics. VWA: The Hague, the Netherlands, June 18, 2009

Opinion of the Director of the Office for Risk Assessment

To the Minister of Health, Welfare and Sport and the Minister of Agriculture, Nature and Food Quality.

Subject

Opinion on the safety of orally ingested probiotics

Summary

There are currently no indications that the regular consumption of probiotics by healthy people involves risks. The outcome of the PROPATRIA project into the effect of probiotics in patients with pancreatitis is no reason to change this position. Vulnerable groups such as people with a seriously weakened immune system or severe intestinal disorders should exercise caution when using probiotics. The effects of probiotics in pregnant women and the long-term effects in infants are not sufficiently examined to judge the safety. Therefore, research into possible risks of the use of probiotics by very young children and pregnant women is necessary. The probiotic strains that are on the market usually have a 'history of safe use' and are not formally evaluated for safety. A safety assessment under the existing regulations is required for all new strains and known strains that are used as components of new products meant for consumption by vulnerable groups.

Samenvatting

Er zijn op dit moment geen aanwijzingen dat aan de normale consumptie van probiotica door gezonde mensen risico's verbonden zijn. De uitkomst van het "PROPATRIA" onderzoek naar het effect van probiotica bij patiënten met alveesklierontsteking geeft geen aanleiding dit standpunt te wijzigen. Risicogroepen zoals mensen met een sterk verzwakt immuun systeem of ernstige darmkwalen, dienen voorzichtigheid te betrachten bij het gebruik van probiotica. De effecten van het gebruik van probiotica door zwangeren en de lange termijn effecten bij zuigelingen zijn onvoldoende onderzocht om hierover een uitspraak te kunnen doen. Onderzoek naar eventuele risico's van gebruik van probiotica door heel jonge kinderen en zwangeren lijkt daarom gewenst. De stammen die als probiotica op de markt zijn hebben doorgaans een zogeheten "history of safe use" en zijn dientengevolge niet formeel op veiligheid beoordeeld. Nieuwe stammen en bekende stammen die een bestanddeel vormen van nieuwe producten bestemd voor kwetsbare groepen, zouden een veiligheidsbeoordeling moeten ondergaan in het kader van de daarvoor bestaande verordeningen.

Adviesaanvraag

De hoofdinspecteur levensmiddelen en genotmiddelen heeft in overleg met het ministerie van VWS op 13 februari 2008 advies gevraagd over de veiligheid van probiotica voor gezonde mensen en voor kwetsbare groepen (Bijlage 1). Als kwetsbaar bij gebruik van probiotica moet worden gedacht aan jonge kinderen, ouderen, zwangeren, mensen met een sterk verminderde weerstand en consumenten met ernstige darmkwalen. Gevraagd werd de risicobeoordeling te plaatsen in het kader van de vigerende regelgeving en opinies of beslissingen van autoriteiten zoals EFSA.

De directe aanleiding van dit verzoek is de twijfel die opgeroepen werd over de veiligheid van probiotica door de ongunstige uitkomst van het 'PROPATRIA'-onderzoek naar het effect van probiotica bij patiënten met acute alvleesklierontsteking. De patiënten kregen via een neussonde tweemaal daags een placebo of een mengsel van 10^{10} bacteriën van zes bacteriestammen (lactobacilli, bifidobacteriën) toegediend rechtstreeks in de dunne darm (jejunum) (Besselink et al. 2008). Het aantal sterfgevallen in de probiotica-groep was groter dan in de placebo-groep. De Inspectie Gezondheidszorg heeft, in samenwerking met de hoofdinspectie levensmiddelen en genotmiddelen van de VWA en de CCMO, de goedkeuring, opzet en uitvoering van dit medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen geïnspecteerd in het kader van de geldende wet- en regelgeving.

Aanpak

Het bureau Risicobeoordeling heeft het FrontOffice RIVM/RIKILT Voedselveiligheid vragen gesteld over de veiligheid en toepassing van probiotica. De antwoorden daarop (bijlagen 2 en 3) vormen mede de basis voor dit advies. Bij EFSA is geïnformeerd naar het standpunt over de classificatie van probiotica als levensmiddel of geneesmiddel (zie bijlage 4). Daarnaast heeft bureau Risicobeoordeling een literatuurstudie verricht naar de veiligheid van probiotica bij gebruik als voedingsmiddel en een aantal externe deskundigen geraadpleegd.

ALGEMENE INFORMATIE

Definitie

Probiotica worden gedefinieerd als: "levende organismen die, wanneer toegediend in adequate hoeveelheden, de gezondheid van de gastheer bevorderen" (FAO/WHO 2002). Alhoewel de definitie de toedieningsroute niet noemt, beperkt dit advies zich tot oraal ingenomen probiotica. De toepassing van probiotica als medische handeling wordt niet besproken, zie ook bijlage 4 voor het standpunt van EFSA. Volgens de FAO/WHO definitie zijn alleen stammen die de gezondheid bevorderen probiotica. Over de effectiviteit in die zin wordt in dit advies geen uitspraak gedaan. De term "probiotica" wordt in dit advies gebruikt voor alle microorganismen die op de markt gebracht worden met de claim dat ze bij orale inname een gunstige invloed op de gezondheid hebben.

Gebruik

Probiotica in de vorm van *Streptococcus thermophilus* en *Lactobacillus bulgaricus* in gefermenteerde melk worden al duizenden jaren door mensen ingenomen (Boyle et al. 2006). Probiotica zijn op de markt als supplementen en verwerkt in producten zoals zuivel drankjes en yoghurts. De *Lactobacillus casei* Shirota wordt sinds 1935 in verschillende producten toegepast. De *Bifidobacterium breve* Yakult sinds 1978. De stam *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) is meer dan 20 jaar op de markt en uitgegroeid tot wereldwijd een van de meest geconsumeerde probiotische stammen. De producten die op de markt zijn bevatten doses in de orde van 10^8 - 10^{11} levende cellen. Producten of supplementen die probiotische bacteriën bevatten worden vanwege het verwachte gezondheidsvoordeel inmiddels dagelijks door miljoenen gezonde mensen en mensen met bepaalde darm aandoeningen ingenomen. Ook worden tegenwoordig soms aan flesvoeding voor baby's probiotica toegevoegd.

In het jaar 2007 waren in Nederland tenminste 27 verschillende probiotische zuivel drankjes waaraan microorganismen zijn toegevoegd op de markt (Kuerschner et al., 2008). Uit de resultaten van onderzoek door GfK (GfK Panel Services Benelux B.V., Dongen) naar de aankoop van probiotische zuivel dranken (steekproef van 6000 huishoudens) kan worden afgeleid dat er in een jaar meer dan 300 miljoen stuks probiotische zuivel drankjes in Nederland werden gekocht. Van alle huishoudens heeft meer dan de helft gedurende het jaar tenminste één probiotisch zuivelproduct gekocht. In de meerderheid van de gevallen werden deze inkopen gedaan door personen in de leeftijd van 45-55 jaar.

Darmmicrobiota

Probiotica beïnvloeden primair de darmen. De darm van een volwassene bevat tussen de 400 en 600 soorten bacteriën met een totaal gewicht van ongeveer anderhalve kilo. Deze bacteriën zijn essentieel voor het verteringsproces. Een ongeboren kind heeft een vrijwel steriele darm. Gedurende de geboorte en meteen erna, koloniseren bacteriën afkomstig van de moeder en uit de omgeving het maagdarmkanaal van de baby. De microbiota (alle micro-organismen gezamenlijk) van de darm verandert snel tijdens de eerste levensweken; volwassen patronen worden bereikt bij de leeftijd van twee tot vier jaar (Marteau et al. 2002). Daarom wordt er in dit advies vanuit gegaan dat de conclusies van onderzoek naar de veiligheid van probiotica op gezonde volwassenen geldig zijn vanaf een leeftijd van 4 jaar. Onderzoek heeft aangetoond dat probiotische bacteriën de samenstelling van de darmmicrobiota kunnen beïnvloeden, zowel op jonge als op oudere leeftijd. Omdat de veranderingen niet consistent zijn, is het echter niet mogelijk gebleken de waarnemingen van een eenduidige interpretatie te voorzien (Klaenhammer 2000).

Kader

In dit advies wordt de veiligheid geëvalueerd van de inname van probiotica in de aanbevolen dosis door gezonde mensen, mede in het licht van de PROPATRIA studie. Waar mogelijk en relevant wordt ook de veiligheid behandeld voor mensen die niet volledig gezond zijn, zoals immuun gecompromitteerden en mensen met darmproblemen.

Veiligheid

In theorie kunnen probiotica verantwoordelijk zijn voor vier typen risico's: 1) infecties, 2) schadelijke metabole activiteiten, 3) ongunstige effecten op het immuunsysteem en 4) genoverdracht (Salminen et al. 1998, Snyderman 2008, Ishibashi en Yamazaki 2001, Marteau et al. 2002). Er zijn gevallen beschreven van bacteriëmie en sepsis (bloedvergiftiging), voornamelijk bij patiënten met een suboptimale immunestatus, een chronische ziekte of aandoening of een verminderde darmintegriteit (Boyle et al. 2006).

De overdracht van antimicrobiële resistentie van probiotische stammen naar meer pathogene bacteriën in de darmmicrobiota is mogelijk (Gueimonde et al. 2006). De kans dat virulentiegenen van pathogenen naar probiotische stammen worden overgedragen is klein omdat daarvoor geen selectiemechanismen zijn.

Gezonde mensen

De stammen waarvan het bekend is dat die als probiotica worden gebruikt hebben een "history of safe use" in de zin van de Novel Foods Verordening (EG/258/97) en hebben diensgevolge geen formele veiligheidsbeoordeling ondergaan. Gezien het veelvuldig gebruik van deze stammen als probiotica wordt het onwaarschijnlijk geacht dat belangrijke risico's voor de gezondheid niet opgemerkt zouden zijn. Op dit moment is er geen reden om te veronderstellen dat het normale gebruik van deze probiotica door gezonde mensen een extra risico voor de gezondheid kan opleveren. Als echter aan probiotica verwante andere stammen als nieuwe probiotica op de markt gebracht zouden worden, dient de veiligheid daarvan beoordeeld te worden, omdat de verwantschap aan veilige stammen geen garantie is voor veiligheid.

De conclusie dat de bekende probiotica veilig zijn voor gezonde mensen wordt mijns inziens niet weersproken door de uitkomst van het PROPATRIA-onderzoek. In dat onderzoek kregen ernstig zieke patiënten probiotica met behulp van een sonde in de darm toegediend. Een mogelijke verklaring voor de uitkomst van dat onderzoek is dat het maagdarmkanaal van deze patiënten was beschadigd en daardoor niet vergelijkbaar met gezonde volwassenen (Rahman 2003, Van Santvoort et al. 2006). Bovendien is de maagpassage in dit geval overgeslagen, waarbij doorgaans een groot deel van de microorganismen gedood wordt (Salminen et al. 1998).

Kwetsbare groepen

ZUIGELINGEN EN JONGE KINDEREN

Recent is een aantal onderzoeken gerapporteerd over de effecten van probiotica bij zuigelingen. Sommige van deze onderzoeken zijn uitgevoerd bij vroeggeboren baby's. Het doel van die studies was in de eerste plaats om na te gaan in hoeverre met de fles gevoede baby's door middel van bepaalde probiotica darmmicrobiota konden ontwikkelen die vergelijkbaar zijn met die van baby's die borstvoeding krijgen. Tevens is het mogelijk optreden van enkele nadelige bijwerkingen onderzocht. Bij vroeggeborenen zwaarder dan 1500 gram zijn geen nadelige

gevolgen van de als probiotica gebruikte Lactobacilli gevonden (Barclay et al., 2007). In geen van de andere dubbel-blinde placebo gecontroleerde onderzoeken bij kinderen die werden gevolgd tot een leeftijd van 24 of 36 maanden zijn negatieve gezondheidseffecten geconstateerd (Kukkonen et al., 2008). Op grond van de nu bekende informatie kan daarom geconcludeerd worden dat niet is gebleken dat het toedienen van probiotica aan zuigelingen op de korte termijn risico's met zich meebrengt. De lange termijn gevolgen zijn in mindere mate onderzocht en mogelijke consequenties worden hieronder besproken. De Franse voedselveiligheidsautoriteit AFSSA concludeerde in 2003 dat flesvoedingen met probiotica moeten worden gemeden door kinderen met een aangeboren of verworven immuundeficiëntie.

Eén van de effecten die uit een aantal van de dubbel-blinde placebo gecontroleerde onderzoeken naar probiotica bij jonge kinderen naar voren zijn gekomen is een schijnbaar versterkte afweer. Probiotische suppletie van pasgeborenen lijkt dus te kunnen leiden tot een wijziging van de immuunrespons. Een dergelijk effect valt in de lijn der verwachtingen, omdat ook bij volwassenen recent een direct effect op het immuunsysteem is aangetoond (Van Baarlen et al., 2009). De kinderen die het probioticum kregen hebben in sommige van de studies significant minder antibiotica nodig dan degene die een placebo toegediend werd en in andere eveneens minder, maar niet significant (Chouraqui et al., 2008). Ze hebben soms minder diarree en minder luchtweginfecties, maar deze effecten zijn niet consistent tussen de verschillende onderzoeken. De langstlopende studie volgde de kinderen tot een leeftijd van 36 maanden (Canani et al., 2007). Verkennend dieronderzoek van het RIVM geeft aanwijzingen voor de mogelijkheid van ontwikkeling van allergie en auto-immuniteit op latere leeftijd als gevolg van toediening van probiotica aan zuigelingen (Ezendam et al., 2005, Ezendam and Van Loveren, 2006, Ezendam et al., 2006). Een overzicht van de humane studies naar dit onderwerp leidt tot dezelfde conclusies (Ezendam and Van Loveren, 2007). De waargenomen effecten zijn klein maar duiden wel op een mogelijk risico. Kinderen die genetisch verhoogd risico liepen op allergieën hadden geen voor- of nadeel van probiotica, tenzij ze met behulp van een keizersnede geboren waren (Kuitunen et al., 2009). In dat geval hadden ze significant minder met allergieën geassocieerde ziekten, zoals eczeem. De moeders kregen probiotica of een placebo gedurende de laatste maand van de zwangerschap en de kinderen tijdens de eerste 6 maanden van hun leven. De kinderen werden tot hun vijfde levensjaar gevolgd. De effecten op later leeftijd zijn niet bekend. De enige mogelijkheid om daarover duidelijkheid te krijgen is het uitvoeren van een cohort studie naar de lange termijn effecten van inname van probiotica op heel jonge leeftijd.

Zuigelingen en jonge kinderen lijken dus op korte termijn geen nadelige gevolgen te ondervinden van inname van probiotica en onder sommige omstandigheden enig voordeel. Lange termijn nadelen in de zin van allergie en auto-immuniteit zijn niet uitgesloten, maar daar is nog geen onderzoek bij de mens aan gedaan. Een afweging van voor- en nadelen van het gebruik van probiotica op heel jonge leeftijd is daarom met de huidige kennis van zaken niet mogelijk.

Zwangere vrouwen

Tijdens de zwangerschap treden er wijzigingen op in het immuunsysteem van de moeder. Dit is van belang voor een goed verloop van de zwangerschap. Er zijn aanwijzingen dat probiotische lactobacillussoorten de respons op bepaalde signaaleiwitten van het immuunsysteem onderdrukken en daarmee deze fysiologische veranderingen negatief zouden kunnen beïnvloeden (Boyle et al., 2006, Clancy et al., 2007). Recent onderzoek (Van Baarlen et al., 2009) toont aan dat in gezonde vrijwilligers *Lactobacillus plantarum* de expressie van bepaalde aan het immuunsysteem gerelateerde genen beïnvloedt. De effecten van die veranderde gen expressie op de zwangerschap zijn niet bekend.

Net zoals voor het gebruik van probiotica bij zuigelingen geldt voor de toepassing door zwangere vrouwen dat het met de huidige kennis niet mogelijk is een afweging van de voor- en nadelen te maken.

Immuungecompromitteerden

Boyle et al. (2006) adviseren op basis van casuïstiek immuungecompromitteerde personen voorzichtigheid te betrachten bij het gebruik van probiotica. Datzelfde zouden personen moeten doen bij aanwezigheid van twee of meer van de volgende risicofactoren: centrale veneuze katheter; beschadigde darmepitheelbarrière; toedienen van probiotica door jejunostomie (een voedingskatheter in de darm); gebruik van breed-spectrum antibiotica waartegen het probioticum resistent is; probiotica met sterke slijmvlies-adhesie of bekende pathogeniciteit; en

ziekte van de hartkleppen (Boyle et al., 2006). In dergelijk gevallen zouden probiotica uitsluitend na overleg met een arts ingenomen moeten worden.

Mensen met darmproblemen

Voor mensen met lichte darmproblemen is het denkbaar dat zij baat hebben bij het gebruik van probiotica. Bij patiënten met ernstige darmkwalen, met name wanneer de darmepitheelbarrière niet intact is, kunnen microorganismen in de darmwand terechtkomen. In dat geval zouden ook normaliter niet ziekteverwekkende soorten de gezondheid van de patiënt nadelig kunnen beïnvloeden. Dergelijke patiënten dienen voor eventueel gebruik van probiotica hun arts te raadplegen.

Ouderen

Er is geen reden om aan te nemen dat de inname van probiotica voor gezonde ouderen niet veilig is. Hier is echter geen gericht onderzoek naar gedaan. Voor ouderen met een verminderde immuunstatus of darmproblemen geldt wat hierboven beschreven is.

Regelgeving

Probiotica vallen onder de regelgeving voor levensmiddelen. De toepassing van probiotica bij ernstig zieke patiënten met alveesklierontsteking in de PROPATRIA studie daarentegen dient als medisch handelen te worden beschouwd. De Europese Voedselveiligheid Autoriteit EFSA maakt hetzelfde onderscheid. Dit advies richt zich uitsluitend op de veiligheid van het gebruik als levensmiddel door de gezonde consument en door kwetsbare groepen.

Veiligheidsbeoordeling

De meeste probiotica zijn niet formeel op veiligheid beoordeeld. Een aantal probioticastammen werd al in levensmiddelen gebruikt voordat de verordening betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten (EG/258/97, de zogenaamde 'novel food'-wet) van kracht werd in 1997. Onder de 'novel food'-wet zijn geen producten beoordeeld die probiotica bevatten. In Nederland zijn wel in 1994 ontheffingen verleend in het kader van de Warenwetregeling Nieuwe voedingsmiddelen om Ecologic 316, een mix van micro-organismen, als probioticum in de handel te brengen, voor *Lactobacillus casei rhamnosus* ATCC 53103 (*Lactobacillus* GG) in gefermenteerde eet- en drinkwaren en voor de bacteriecultures *Streptococcus thermophilus* en *Enterococcus faecium* voor gebruik in gefermenteerde melkproducten.

In de VS hebben veel probiotische bacteriën de GRAS-status (Generally Recognised as Safe) en hebben diensgevolge geen beoordeling op veiligheid ondergaan. Een FAO/WHO werkgroep heeft in 2002 veiligheidscriteria opgesteld waar probiotica aan zouden moeten voldoen om de veiligheid te waarborgen (FAO/WHO, 2006). EFSA heeft voorgesteld om een QPS (Qualified Presumption of Safety) systeem te ontwikkelen voor micro-organismen in voer en voedsel. Als een stam de kwalificatie 'not suitable for QPS' krijgt, zal de stam een volledige risicobeoordeling moeten ondergaan (von Wright, 2005). Het voorgestelde QPS-systeem is gebaseerd op vier pijlers, namelijk taxonomie, kennis van het betreffende organisme, mate waarin het organisme ziekteverwekkend is en toepassing (EFSA, 2005). Deze criteria zouden kunnen worden gebruikt bij een eerste beoordeling van de veiligheid van probiotica. Concluderend: de criteria voor beoordeling bestaan, maar deze worden op dit moment nog onvoldoende toegepast.

Taxonomie

Onschadelijke en pathogene microorganismen kunnen taxonomisch nauw verwant zijn. Daarom zou het gewenst zijn QPS- of GRAS-status alleen op stamniveau toe te kennen en voor verwante stammen altijd een veiligheidsbeoordeling te eisen. Een eventueel vastgestelde veiligheid geldt uitsluitend op het niveau van de stam die beoordeeld is. Genetische karakterisatie van de betrokken stam is hierbij gewenst (EFSA, 2005).

Etikettering

De etikettering kent een aantal verplichte elementen. Deze zijn verwoord in de Warenwetregeling etikettering levensmiddelen in verband met verordening (EG) 608/2004. Zo moet het etiket onder andere de doelgroep, de naam van de aanwezige stammen en de portie aanbevolen voor dagelijkse consumptie vermelden. Op het etiket mag geen claim staan die niet is erkend.

Conclusies

- Er zijn geen aanwijzingen dat de momenteel gebruikte probiotische stammen in de aanbevolen doseringen bij orale inname door gezonde, volwassenen en ouderen een gezondheidsrisico vormen. De uitkomst van het PROPATRIA onderzoek is hiermee niet in tegenspraak, omdat het een medische behandeling van ernstig zieke patiënten betrof.
- Voor zuigelingen en zwangere vrouwen hebben we onvoldoende gegevens over de veiligheid van probiotica voor het doen van een definitieve uitspraak daarover. Het is niet bekend hoe probiotica de balans tussen de verschillende cellen van het immuunsysteem van zwangere vrouwen beïnvloeden. Inname van probiotica door zuigelingen heeft bepaalde effecten op het immuunsysteem. De mogelijke lange termijn gevolgen daarvan, in het bijzonder met betrekking tot ontwikkeling van allergieën, zijn niet bekend.
- Over de veiligheid van probiotica voor mensen met een sterk verzwakte afweer (immuungecompromitteerden) en patiënten met ernstige darmkwalen is geen algemene uitspraak te doen

Advies

Gegeven het voorafgaande kunnen de volgende maatregelen worden overwogen om veilig gebruik van probiotica te bevorderen:

- Nieuwe probiotische stammen die men op de markt wil brengen dienen conform de bestaande regelgeving een veiligheidsbeoordeling te ondergaan. De veiligheidscriteria die op dit moment in internationaal verband worden ontwikkeld, kunnen worden gebruikt voor deze beoordeling.
- Wanneer reeds op de markt zijnde probiotica worden geïntroduceerd voor nieuwe doelgroepen zoals zuigelingen is eveneens een veiligheidsbeoordeling raadzaam.
- Mensen met een sterk verminderde werking van het immuunsysteem of ernstige darmkwalen aanraden via voorlichting of via een waarschuwing op het etiket hun behandelende arts te raadplegen alvorens probiotica te gebruiken.

Om te voorzien in kennislacunes kan worden overwogen onderzoek te entameren naar:

- de eventuele lange termijn effecten van het toedienen van probiotica aan zuigelingen op allergie en auto-immuniteit.
- de effecten op zowel moeder als kind van inname van probiotica door zwangere vrouwen.

Hoogachtend,

Dr. H.P.J.M. Noteborn
Plv. directeur bureau Risicobeoordeling