

Nieuw! Probiotica

Humane intestinale microbiom

De belangrijkste functie van het spijsverteringskanaal (van mond tot anus) is de inname en vertering van voedsel, de absorptie van voedingsstoffen en het uitscheiden van afvalstoffen. Daarnaast huisvest het maagdarmkanaal een belangrijk deel van het immuunsysteem (GALT, gut-associated lymfoïde weefsel). Het maagdarmkanaal (met een contactoppervlak van 300 tot 400 m²) wordt bevolkt door meer dan 2000 soorten aërobe en anaërobe bacteriën, gisten en schimmels met een gezamenlijk gewicht van 1 tot 1,5 kilogram.⁽¹⁾ De term microbiom verwijst naar een complete collectie van micro-organismen, inclusief genetisch materiaal (genoom) en interacties met de omgeving, in dit geval de mens. Het microbiom in ons maagdarmsstelsel (intestinale microbiota, microbiële flora of darmflora) is van groot belang voor onze gezondheid.⁽²⁾ De microbiële flora is belangrijk voor de voedselvertering en heeft invloed op allerlei fysiologische, immunologische en neurologische processen. Verstoring van het normale evenwicht tussen de verschillende micro-organismen (dysbiose), al dan niet veroorzaakt door een infectie (het binnendringen en zich vermenigvuldigen van ziekteverwekkende micro-organismen), kan uiteenlopende gezondheidsklachten veroorzaken.^(2,3)

Dysbiose

Het intestinale microbiom bestaat voornamelijk uit permanente bewoners (residente flora), met daarnaast micro-organismen die het maagdarmkanaal binnenkomen en deze na verloop van tijd weer verlaten (transiënte flora). Een gezonde microbiële flora (zie tabel 1) kenmerkt zich door een goede balans tussen symbionten (micro-organismen met gezondheidsbevorderende eigenschappen zoals Lactobacillus en Bifidobacterium), commensalen (micro-organismen die goed noch slecht zijn voor de gezondheid van de gastheer) en pathobionten (potentiële ziekteverwekkers zoals Clostridium).^(1,4) Bij dysbiose is sprake van afname van de hoeveelheid symbionten en/of toename van de hoeveelheid pathobionten; dit leidt onder meer tot verstoring van de spijsvertering en activering van het immuunsysteem (zie figuur 1, zie pdf). De darmflora vormt zich in de eerste levensjaren en is vrijwel stabiel vanaf het tweede tot derde levensjaar; in die periode kan (chronische) dysbiose ontstaan, bijvoorbeeld doordat een kind met de keizersnede is geboren.

In tabel 2 (zie pdf) worden een aantal factoren genoemd die (acute) dysbiose bevorderen. Dysbiose kan gepaard gaan met (maagdarm)klachten zoals winderigheid, een opgeblazen gevoel, buikpijn, krampen, constipatie, diarree, candidiasis en halitose (slechte adem). Dysbiose kan de barrièrefunctie van de darmwand verminderen (verhoging darmpermeabiliteit of leaky gut) en de weerstand tegen infecties verlagen. Dysbiose is geassocieerd met meer dan 25 (chronische) aandoeningen; de associatie is sterk voor inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa), PDS (prikkelbare darm syndroom), (recidiverende) Clostridium difficile infectie, colorectalkanker, allergie/atopie, coeliakie, diabetes type 1 en type 2 en obesitas.⁽²⁾ Andere aandoeningen waarbij een mogelijk verband bestaat met afwijkingen van het intestinale microbiom zijn de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson, ADHD, autisme, depressie, angststoornis, chronisch vermoeidheidssyndroom, hart- en vaatziekten, diverticulose, fragiliteit bij ouderen, afstoting na transplantatie, multiple sclerose, niet-alcoholische leververvetting/steatohepatitis, borstkanker, reumatoïde artritis, de ziekte van Bechterew (ankylosing spondylitis) en polio- en retrovirusinfecties.^(1,2,5-7) Of dysbiose

bijdraagt aan het ontstaan en de progressie van een aandoening of eerder het gevolg is ervan, is niet altijd duidelijk. Onderzoek naar mogelijke causale verbanden is in volle gang. Daarbij is het definiëren van een (on)evenwichtige microbiële flora al een enorme opgave.⁽²⁾

Probiotica

Probiotica bevorderen een gezonde intestinale microbiële flora.⁽³⁾ De Wereldgezondheidsorganisatie definieert probiotica ('voor het leven') als levende micro-organismen die - in voldoende hoeveelheid ingenomen - de gezondheid van de gastheer ten goede komen. Meestal gaat het om melkzuurbacteriën die behoren tot het bacteriegeslacht *Lactobacillus* of *Bifidobacterium*; ze zijn geïsoleerd uit het intestinale microbioom van gezonde mensen of worden van oudsher gebruikt voor de productie van gefermenteerde zuivel. Probiotica verblijven over het algemeen tijdelijk (maximaal enkele weken) in het maagdarmkanaal; het zijn transiënte symbionten die zelf (specifieke) gezondheidseffecten hebben en die de activiteit van residente symbionten kunnen beïnvloeden en deze in staat stellen terrein terug te winnen op pathobionten.^(3,8-10) Een voedingssupplement met intestinale symbionten (probioticum) dient langere tijd te worden ingenomen als een langdurig effect gewenst is.⁽¹⁰⁾

Effecten probiotica stamspecifiek

Het is belangrijk precies te weten uit welke bacteriestam(men) een probioticum bestaat. De werkzaamheid en gezondheidsbevorderende eigenschappen van een probioticum zijn grotendeels stamspecifiek.^(3,8) Bijvoorbeeld, van de bacteriën die worden gerekend tot de bacteriegroep melkzuurbacteriën, bacteriegeslacht (genus) *Lactobacillus* en bacteriesoort (species) *rhamnosus*, is maar een beperkt aantal stammen geschikt voor gebruik als probioticum; de belangrijkste is *Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG®.⁽¹¹⁾ In dit artikel komen vijf probiotische bacteriestammen aan bod: *Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG®; *Lactobacillus acidophilus*, LA-5®; *Bifidobacterium*, BB-12® (*B. lactis*); *Lactobacillus rhamnosus*, GR-1® en *Lactobacillus reuteri*, RC-14®.* Deze bacteriestammen zijn al tientallen jaren op de markt, worden wereldwijd door veel mensen gebruikt en hebben wetenschappelijk aangetoonde gezondheidseffecten.

De bacteriestammen voldoen aan belangrijke criteria voor probiotica:^(1,3,9,12-16)

- Ze zijn stabiel in een voedingssupplement (mits volgens voorschrift bewaard) en bereiken na orale inname levend het maagdarmkanaal (ze zijn ongevoelig voor maagzuur, pancreasenzymen en galvloeistof), alwaar ze zich hechten aan darmepitheel en zich vermeerderen;
- Hun werkzaamheid is aangetoond in vele (honderden) preklinische en klinische studies, die voor een belangrijk deel zijn gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. Maar weinig andere stammen hebben een dergelijke uitgebreide onderbouwing;
- Ze hebben geen pathogene eigenschappen en zijn veilig in het gebruik.

Eigenschappen probiotica

Probiotica hebben uiteenlopende eigenschappen:^(1,3,5,6,8-11,17,18)

- Ze verbeteren het intestinale microbiële evenwicht en verlagen de kans op kolonisatie door ziekteverwekkers door competitie met voedingsstoffen en/of bindingsplaatsen aan darmepitheel en door productie van stoffen (waaronder organische zuren, bacteriocines, korte keten vetzuren, stikstofoxide,

waterstofperoxide) die ongewenste (transiënte) micro-organismen weren of doden. De bacteriestammen LGG, LA-5 en BB-12 hebben aangetoonde antimicrobiële effecten en hebben een positieve invloed op de samenstelling van de darmflora.^(8,9,17,19-21)

Van de bacteriestam LGG is aangetoond dat deze beschikt over zogenaamde pili (haarachtige structuren), waarmee deze bacteriën zich hechten aan het darmslijmvlies en zo de competitie aangaan met pathogenen wat betreft bindingsplaatsen.⁽¹³⁵⁾

Niet alle stammen beschikken over pili, wat een mogelijke verklaring zou kunnen zijn voor het verschil in bindingscapaciteit en verblijfsduur in de darm tussen bacteriestammen onderling.

- Ze verbeteren de mucosale barrièrefunctie en helpen bij het voorkomen van bacteriële translocatie (hierbij passeren levende micro-organismen en hun toxische metaboliëten het darmepitheel en migreren naar lymfklieren en andere plaatsen in het lichaam, waar ze ontstekingen veroorzaken), onder meer door stimuleren van de productie van slijm, secretair IgA en antimicrobiële peptiden (defensines) door darmepitheelcellen.
- Ze moduleren het (lokale) immuunsysteem (verbeteren balans tussen pro- en anti-inflammatoire cytokines, stimuleren aangeboren en verworven weerstand, bevorderen orale tolerantie voor voedselantigenen) en gaan mogelijk immunosenescentie (leeftijdsgelateerde achteruitgang van het immuunsysteem) tegen.⁽²²⁻²⁵⁾

BB-12 en LGG hebben weerstandsverhogende, immunomodulerende en ontstekingsremmende eigenschappen.^(3,8,26)

BB-12 produceert ontstekingsremmende en antimutagene metaboliëten, waaronder polyamines.^(13-15,27-29) In een dierstudie was suppletie met BB-12 geassocieerd met een toegenomen levensverwachting, mogelijk door remming van chronische laaggradige ontsteking in de dikke darm.⁽³⁰⁾

- Ze ondersteunen de voedselvertering (waaronder lactose) en opname van voedingsstoffen (waaronder mineralen) en stimuleren de darmperistaltiek.
- Ze produceren (kleine hoeveelheden) vitamines (vitamine K, B-vitamines) korte keten vetzuren en polyamines die de gezondheid ten goede komen; korte keten vetzuren bijvoorbeeld stimuleren de deling van darmepitheelcellen, stimuleren de productie van slijm door darmepitheel en de excretie van pancreasenzymen en bevorderen de darmperistaltiek.⁽³⁾ De stam LGG produceert twee proteïnes die de normale groei en levensduur van de darm-epitheelcellen ondersteunen.⁽¹³⁶⁾
- Ze helpen bij het onschadelijk maken van toxines; probiotica hebben antimutagene en anticarcinogene eigenschappen (door binding en afbraak procarcinogenen, productie antimutagene stoffen, ontstekingsremming, modulatie procarcinogene enzymen in het maagdarmkanaal, remming tumoren door immunomodulatie) en verlagen mogelijk de kans op colorectalkanker.^(1,2,21,31)
- Ze beïnvloeden de energiebalans en remmen reabsorptie van cholesterol.

Dosering en veiligheid

Wetenschappers geven aan dat probiotica in het algemeen in een voldoende hoge dosering ingenomen dienen te worden, willen deze effect sorteren.^(8,16,32) Gangbare doseringen in onderzoeken liggen tussen de 1 en 10 miljard. Hogere doseringen zijn mogelijk nog effectiever en zijn veilig. Er zijn studies gedaan met doseringen tot wel 75 miljard cfu per dag of zelfs 2 biljoen (10^{12}) cfu per dag waarbij geen negatieve effecten werden waargenomen.^(137,138) En in verhouding tot de grote hoeveelheden

micro-organismen die ons maagdarmsstelsel bevolken (zie tabel 1) zijn doseringen van vele miljarden zeker niet te hoog te noemen. Strikt genomen dient voor elke bacteriestam te worden bepaald, in welke dosering (en bij welke doelgroep en welke behandelduur) deze een bepaald therapeutisch effect heeft.⁽³³⁾ Ondanks dat bekend is dat probiotica een groter effect hebben als ze in een hogere dosis worden ingenomen, zijn er nog weinig dosis-respons studies gedaan met afzonderlijke bacteriestammen.⁽⁸⁾ Ook zijn individuele factoren (pH maag, darmperistaltiek, bestaande darmflora, voedingspatroon) bepalend voor het effect van suppletie.

De bacteriestammen LGG, BB-12 en LA-5 zijn veel onderzocht in de vorm van een probiotische yoghurt of gefermenteerde melk, maar ze zijn natuurlijk ook werkzaam in de vorm van een voedingssupplement.⁽³³⁾ Voor de werkzaamheid van lactobacillen zoals LGG en LA-5 maakt de toedieningsvorm niet uit; bifidobacteriën zoals BB-12 hebben mogelijk een iets groter effect als ze in de vorm van een probiotische yoghurt worden toegediend.^(33,34) Lactobacillen zoals LGG verhogen de effectiviteit van suppletie met BB-12 (met toename van binding aan darmepitheel en mucus).⁽³⁵⁾

Een probioticum kan een kortere periode (enkele weken tot maanden) worden ingenomen, bijvoorbeeld naar aanleiding van een antibioticumkuur, maar kan ook langdurig worden gebruikt bij chronische gezondheidsklachten. Probiotica hebben het predicaat 'generally recognized as safe' (GRAS) en zijn eveneens veilig voor kinderen, zwangeren en ouderen.^(3,8,32,36) Bij ernstig zieke mensen kan voorzichtigheid echter geboden zijn. De verreweg belangrijkste reden om van probioticagebruik af te zien is (ernstige) immunodeficiëntie.^(1,3,8,37) Het gebruik van LGG tijdens zwangerschap of het geven van borstvoeding was geassocieerd met een significant kleinere kans op vroegtijdige weeën, respectievelijk een toegenomen immunoprotectieve activiteit van moedermelk.^(36,38,39) In Finland is de consumptie van LGG sinds de introductie in 1990 enorm gestegen; het (zeer kleine) aantal meldingen van bacteriëmie met lactobacillen is desondanks niet toegenomen.^(8,32,39)

Dysbiose, spijsvertering en darmfunctie

Probiotica kunnen worden ingezet bij (maagdarm)klachten die (mede) het gevolg zijn van dysbiose, maar kunnen (in een lagere dosering) ook preventief worden gebruikt. De probiotica LA-5 en BB-12 zijn hier heel geschikt voor; ze hebben een gunstig effect op de darmflora, moduleren het immuunsysteem, ondersteunen de spijsvertering en verbeteren het defecatiepatroon.^(13,40-43)

Bij een groep gezonde jonge vrouwen leidde consumptie van LA-5 (0,3 miljard cfu/dag) en BB-12 (1 miljard cfu/dag) tot verbetering van de frequentie, hoeveelheid en eigenschappen van de ontlasting (daling pH, meer bifidobacteriën en minder clostridiumbacteriën).⁽⁴¹⁾ In een placebogecontroleerde kruisproef dronken ruim 40 jonge vrouwen (gemiddeld 21 jaar) gedurende 2 weken dagelijks een zuiveldrank met BB-12 (1 miljard cfu/dag).⁽⁴³⁾ Dit leidde tot verhoging van defecatiefrequentie (bij vrouwen met of zonder neiging tot constipatie), toename van de hoeveelheid feces en verbetering van de fecale kleur, geur en consistentie. Suppletie met BB-12 leidde tot significante verhoging van het percentage bifidobacteriën in de ontlasting. Achttien vrouwen die een hogere dosis BB-12 innamen (3 miljard cfu/dag gedurende een week) verdroegen deze

uitstekend. BB-12 suppletie leidde niet tot maagdarmlachten zoals buikpijn, een opgeblazen gevoel, gasvorming, diarree, aandrang of borborygmi (rommelend, borrelend geluid in de buik).⁽⁴³⁾ In een derde studie met 48 gezonde jonge vrouwen leidde inname van een zuiveldrank met BB-12 (3 miljard cfu/dag) en LA-5 (1 miljard cfu/dag) ook tot significante verbetering van het defecatiepatroon.⁽⁴¹⁾

Met het ouder worden verandert de samenstelling van de darmflora, waarbij het aantal bifidobacteriën sterk afneemt.⁽⁴²⁾ De afname van bifidobacteriën kan ouderen predisponeren tot constipatie of diarree. Naar schatting de helft van de ouderen in verpleeghuizen kampt met constipatie. In een placebogecontroleerde studie met 209 fragiele ouderen, die verbleven in verpleeghuizen, zorgde suppletie met BB-12 (1 miljard cfu/dag in een haverdrank) gedurende 7 maanden voor significante verbetering van het ontlastingspatroon (hogere frequentie, betere consistentie) waarbij het aantal dagen met een normaal ontlastingspatroon toenam en een groter percentage van de ouderen meer dan 30% van de dagen een normaal ontlastingspatroon had.⁽⁴²⁾ Het probioticum werd goed verdragen en veroorzaakte geen bijwerkingen.

Een probioticum met BB-12 (en LA-5) kan de laxerende werking van sennabladeren verbeteren. In een recente dierstudie is vastgesteld dat BB-12 de laxerende werking van sennabladeren (*Sennae folium*) verbetert door sennosides om te zetten in rheinanthrone, de werkzame stof die de darmperistaltiek stimuleert.⁽⁴⁴⁾

Infectieuze diarree

Acute gastro-enteritis

Acute diarree ontstaat meestal door een plotselinge maagdarminfectie met virussen, bacteriën of parasieten. Probiotica zijn uitvoerig getest voor de preventie en behandeling van diarree, met name bij kinderen. Een meta-analyse van 63 klinische studies die zijn uitgevoerd sinds 1980 onderschrijft dat het zinvol is probiotica te geven bij acute infectieuze diarree.⁽³⁾ Het best onderzochte en meest effectieve probioticum bij acute diarree is zonder twijfel LGG.^(10,21,45,46) Een meta-analyse van 8 studies (988 deelnemers) naar de werkzaamheid van LGG (1-10 miljard cfu/dag) bij acute infectieuze diarree bij kinderen (1-36 maanden) laat zien dat LGG de periode van diarree significant bekort met een dag, vooral als deze door het rotavirus wordt veroorzaakt.^(45,47) In verschillende (gerandomiseerde, placebogecontroleerde) studies halveerde LGG de duur van (rotavirus) diarree bij kinderen.⁽²¹⁾ Behandeling met LGG is geassocieerd met toename van de productie van rotavirusspecifieke IgA antilichamen, wat suggereert dat LGG de immunrespons tegen rotavirus verbetert en de kans op herinfectie verlaagt.^(18,21) In een studie was bij 90% van de kinderen met acute diarree die LGG kregen, een significante toename te zien van IgA specifieke antilichaamproducerende cellen tegenover 46% in de placebogroep.^(1,48) Momenteel beveelt de American Academy of Pediatrics LGG aan voor de behandeling van acute infectieuze diarree bij kinderen.⁽⁴⁹⁾

Preventiestudies met een duur tot 1 jaar laten zien dat LGG-suppletie de kans op acute infectieuze diarree iets verlaagt; ook deze studies zijn voornamelijk gedaan met kinderen.^(10,11,21) Bij kinderen in de kinderopvang kon per 7 kinderen 1 geval van rotavirusdiarree worden voorkomen door preventieve suppletie met LGG.^(10,50) Veel studies naar het preventieve en therapeutische effect van LGG bij acute diarree adviseren een dosis van 10 miljard cfu per dag.⁽¹⁰⁾ Maar er worden soms ook hogere

doseringen ingezet zoals tot wel 2 biljoen (10^{12}) cfu per dag (bij kinderen ouder dan 1 jaar).⁽¹³⁸⁾ Dergelijke hoge doseringen bleken geen aanleiding te geven tot bijwerkingen en complicaties en werden veilig bevonden. Een dosering van 2 biljoen cfu per dag bleek in deze studie echter even effectief te zijn als een dosering van 20 miljard cfu per dag.

LGG heeft onder meer antimicrobiële activiteit tegen Salmonella, een belangrijke oorzaak van voedselvergiftiging, en Shigella, veroorzaker van dysenterie.⁽¹⁷⁾ In klinisch onderzoek is aangetoond dat LGG een gunstige invloed heeft op het beloop van Shigella-infecties; of LGG ook effectief is bij Salmonellabesmettingen is nog niet goed onderzocht.⁽¹⁷⁾ Een meta-analyse naar het therapeutische effect van lactobacillen bij acute diarree suggereert dat er sprake is van een dosis-respons effect.⁽⁵¹⁾ Een probioticum met BB-12 (en LA-5) kan ook worden ingezet voor de preventie en behandeling van acute diarree.^(21,51) Verschillende studies hebben aangetoond dat suppletie met BB-12 de duur van acute (rotavirus) diarree bij kinderen significant bekort.⁽¹⁷⁾ LGG heeft hier echter de voorkeur vanwege de uitgebreidere wetenschappelijke onderbouwing.

Preventie reizigersdiarree

Een paar studies naar de preventie van reizigersdiarree laten positieve uitkomsten zien van suppletie met LGG of een combinatie van LA-5 en BB-12.^(21,60) Reizigersdiarree door besmet voedsel of water komt voor bij 5 tot 50% van de reizigers, afhankelijk van de reisbestemming. In de meeste gevallen (80–85%) gaat het om pathogene bacteriën (Escherichia coli, Campylobacter jejuni, Shigella, Salmonella, Vibrio parahemolyticus e.a.). Daarnaast kan sprake zijn van een virale infectie (norwalk- of rotavirus) of parasitaire infectie (Entamoeba histolytica, Giardia lamblia). In een meta-analyse van gerandomiseerde, klinische studies met controlegroep is geconcludeerd dat sommige probiotica de kans op reizigersdiarree significant verlagen.⁽⁶⁰⁾ Twee studies in de meta-analyse suggereren een beschermend effect van LGG tegen reizigersdiarree (2 miljard cfu/dag vanaf 2 dagen voor vertrek en gedurende de hele reis).^(61,132) De eerste studie laat een (bijna) significante afname van 11,8-39,5% zien (vergeleken met placebo) van de incidentie van reizigersdiarree bij gezonde Finse volwassenen die naar Turkije afreisden; het beschermende effect van LGG-suppletie was groter bij degenen die Alanya bezochten dan bij degenen die Marmaris als reisdoel hadden.⁽⁶¹⁾ De tweede studie liet een significante afname van reizigersdiarree zien (vergeleken met placebo) bij 245 gezonde Amerikanen die 1 tot 3 weken in een ontwikkelingsland verbleven.⁽¹³²⁾ Het relatieve risico op diarree in de LGG-groep bedroeg 53% (beschermingspercentage van 47%). Het beschermende effect van LGG was groter bij degenen die al eens eerder reizigersdiarree hadden gehad. Gebruik van een probioticum met onder meer BB-12 en LA-5 (9 miljard cfu/dag vanaf 2 dagen voor vertrek) zorgde in placebogecontroleerd onderzoek eveneens voor significante verlaging van de incidentie van diarree bij toeristen die twee weken in Egypte verbleven (beschermingspercentage van 40%).⁽⁶²⁾

Antibiotica

Antibiotica hebben een negatieve invloed op de hoeveelheid en diversiteit van micro-organismen in het maagdarmkanaal, ook bij afwezigheid van maagdarmklachten zoals diarree of constipatie. Suppletie met een probioticum tijdens en na een antibioticakuur is daarom altijd aan te raden om het microbiële evenwicht te helpen

herstellen en zo maagdarmklachten of andere bezwaren zoals een verminderde weerstand tegen te gaan. Het probioticum wordt dan bij voorkeur op een ander tijdstip van de dag ingenomen (minimaal 2 uur gescheiden van de inname van het antibioticum).

Ongeveer 20 tot 30% van de mensen die antibiotica gebruiken, krijgt last van diarree. Vermeerdering van de *Clostridium difficile* bacterie is de oorzaak van antibiotica-geassocieerde diarree in 25% van de gevallen.⁽³⁾ Diverse placebogecontroleerde klinische studies hebben aangetoond dat probiotica helpen om antibiotica-geassocieerde (inclusief *clostridium*-geassocieerde) diarree te voorkomen bij kinderen en volwassenen.^(2,3,11,53,54) Reden voor de American Academy of Pediatrics om probiotica te adviseren voor de preventie van antibiotica-geassocieerde diarree.⁽⁴⁹⁾ Van de onderzochte probiotica is LGG het effectiefst.^(10,12,55-57) Wel is een voldoende hoge dosis LGG (minimaal 10 miljard cfu/dag bij volwassenen, 1-10 miljard cfu/dag bij kleine kinderen) nodig om de kans op diarree significant te verlagen.^(10,21,55)

Een probioticum met BB-12 en LA-5 verlaagt mogelijk ook de kans op antibiotica-geassocieerde diarree (waaronder *clostridium*-geassocieerde diarree) door het stimuleren van de weerstand en door toename van het aantal beschermende symbionten.^(17,20,21,58) Bij een groep gezonde vrijwilligers, die een antibioticum innamen (500 mg ampicilline per dag), zorgde suppletie met BB-12 en LA-5 (4 miljard cfu/dag) voor een significant snellere en betere herkolonisatie van het maagdarmkanaal met melkzuurbacteriën dan placebo.^(21,58)

Langdurig gebruik van antibiotica (meer dan 2 weken) en het gelijktijdige gebruik van meerdere antibiotica vergroot de kans op (recidiverende) *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree aanzienlijk, vooral als iemand in een ziekenhuis verblijft. Deze vorm van (recidiverende) diarree, waarbij de samenstelling van de darmflora sterk afwijkend is, vooral als de diarree geregeld terugkomt, is moeilijk te behandelen met antibiotica en/of probiotica.⁽³⁾ Desondanks zijn er aanwijzingen dat LGG in enige mate helpt bij *Clostridium difficile* colitis.⁽²¹⁾ Primaire preventie van *clostridium*-geassocieerde diarree is uitermate belangrijk; een review van 25 gerandomiseerde studies suggereert dat effectieve bescherming met probiotica (vooral LGG) mogelijk is in een dosis van minimaal 10 miljard cfu/dag.⁽⁵⁹⁾

Zweren van maag of twaalfvingerige darm

De belangrijkste oorzaak van een zweer in maag of duodenum is de *Helicobacter pylori* bacterie, een gramnegatieve bacterie die in het zure milieu van de maag kan overleven. Ongeveer een vijfde van de mensen die besmet zijn met de bacterie (vaak al op kinderleeftijd) krijgt een maag- of duodenumzweer. De standaardbehandeling tegen *H. pylori* bestaat uit twee antibiotica en een maagzuurremmer (triple therapie). Deze behandeling is effectief in circa 80% van de gevallen, maar werkt bij minder dan 60% van de mensen die zijn besmet met een clarithromycine-resistente *H. pylori*. Verschillende probiotica (waaronder *Lactobacillus* spp. en *Bifidobacterium* spp.) kunnen in aanvulling op de triple therapie het succespercentage van de behandeling verhogen en bijwerkingen van antibiotica verminderen.⁽⁶³⁻⁶⁵⁾ Daarnaast verbeteren probiotica (mede door hun antioxidatieve en ontstekingsremmende werking) de barrièrefunctie van de maagwand en remmen ze ontsteking van het

maagslijmvlies.⁽⁶⁵⁾

In een pilotstudie kregen 120 met helicobacter besmette proefpersonen gedurende 7 dagen de triple therapie, de helft van hen kreeg daarnaast gedurende 14 dagen een probioticum met LGG.⁽⁶⁶⁾ Bijwerkingen van de triple therapie (vooral opgeblazen gevoel, diarree, veranderde smaak) traden significant minder op in de LGG-groep, vergeleken met de controlegroep. Dezelfde onderzoeksgroep publiceerde een tweede studie met 60 proefpersonen, van wie de helft naast de triple therapie twee weken LGG innam (tweemaal daags 6 miljard cfu na ontbijt en avondeten) en de andere helft een placebo.⁽¹²⁾ LGG zorgde in deze studie eveneens voor significante afname van bijwerkingen van de triple therapie. Een derde studie, waarin twee verschillende probiotica en een probioticum-combinatie met elkaar werden vergeleken, bevestigde opnieuw dat LGG-suppletie leidt tot een betere verdraagbaarheid van de triple therapie.⁽⁶⁷⁾ Er zijn vooralsnog geen aanwijzingen dat LGG de effectiviteit van de triple therapie verhoogt.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

Suppletie met LA-5 en BB-12 (10 miljard cfu/dag gedurende 4-6 weken) helpt eveneens tegen bijwerkingen van de triple therapie en zorgde in onderzoek voor verbetering van de therapietrouw.^(68,69) Suppletie met LA-5 en BB-12 verlicht de maagontsteking en verhoogt de effectiviteit van de triple therapie waarschijnlijk wel.^(65,68,69) Hierbij is BB-12 verantwoordelijk voor groeiremming van *H. pylori*.⁽⁶⁹⁾ Als de triple therapie niet effectief is tegen de *H. pylori*, wordt de quadruple therapie (met 4 medicijnen) ingezet. Deze quadruple therapie heeft meer kans van slagen als voorafgaande aan deze behandeling gedurende 4 weken een (hooggedoseerd) supplement met LA-5 en BB-12 wordt gebruikt.⁽⁷⁰⁾

Een andere oorzaak van zweren van maag of twaalfvingerige darm is het gebruik van NSAID's. Bij gezonde vrijwilligers is vastgesteld dat (preventieve) inname van LGG (2,4 miljard cfu/dag) het maagslijmvlies significant beschermt tegen beschadiging (en verhoging van de permeabiliteit) door de NSAID indomethacine.⁽⁷¹⁾ LGG beschermde de ingewanden niet; mogelijk was de dosering daarvoor te laag. De beschermende werking van LGG kan te maken hebben met toename van slijmvorming door de maagwand, afname van bacteriële overgroei, stimulering van de lokale immuunrespons en toename van de antioxidantcapaciteit; deze factoren zijn veranderd bij NSAID-geassocieerde gastro-enteropathie en kunnen worden beïnvloed door LGG.⁽⁶⁵⁾

Stralingsgeïnduceerde diarree

Er zijn aanwijzingen uit klinische studies dat probiotica met lactobacillen (zoals LGG) het darmepitheel beschermen tegen beschadiging door bestraling en de kans op stralingsgeïnduceerde diarree verlagen.^(10,72-74) Stralingsenteritis is een (dosisafhankelijke) bijwerking van radiotherapie van de buik tegen kanker. Het epitheel van met name de dunne darm is erg gevoelig voor bestraling. Bij proefdieren zorgde preventieve toediening van LGG voor significante bescherming van het darmepitheel tijdens bestraling, mede door beïnvloeding van het ontstekingsenzym COX-2.⁽⁷²⁾

Prikkelbare darm syndroom

Bij het prikkelbare darm syndroom (PDS) is de darmwand overgevoelig voor prikkels en treden klachten op zoals buikkrampen, buikpijn, gasvorming, een opgeblazen

gevoel en een wisselend ontlastingspatroon (dan verstopping, dan diarree). Dysbiose (met lage aantallen lactobacillen en bifidobacteriën) en een verhoogde darmpermeabiliteit spelen waarschijnlijk een belangrijke rol in de pathogenese van PDS.^(1,75,76) Onderzoekers hebben waargenomen dat PDS voor het eerst kan optreden na infectieuze gastroenteritis, gepaard kan gaan met bacteriële overgroei van de dunne darm en dat antibiotica zorgen voor klachtenvermindering bij een deel van de mensen met PDS.⁽¹⁰⁾ Ongeveer 10 tot 15% van de kinderen en volwassenen heeft last van terugkerende PDS. In een Italiaanse placebogecontroleerde studie (141 kinderen tussen 5 en 14 jaar) is aangetoond dat LGG klachten verlicht bij schoolgaande kinderen met PDS of functionele buikpijn.⁽⁷⁶⁾ Suppletie met LGG (3 miljard cfu/dag) gedurende 8 weken resulteerde in significante afname van de frequentie en ernst van buikpijn, een effect dat ten minste 8 weken aanhield na het staken van LGG-suppletie en mogelijk te verklaren is door de waargenomen verbetering van de barrièrefunctie van de darmwand (vastgesteld met de lactulose-mannitoltest).⁽⁷⁶⁾ Een meta-analyse van drie gerandomiseerde klinische studies concludeert dat LGG-suppletie (doseringen van tweemaal daags 3 miljoen tot tweemaal daags 10 miljard cfu) bijdraagt aan pijnverlichting bij kinderen met PDS (afname frequentie en intensiteit pijn).⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾ Verder onderzoek naar de optimale dosis en behandelduur is gewenst.⁽⁷⁹⁾

Of LGG-suppletie bij volwassenen met PDS helpt, is minder duidelijk. Suppletie met LGG (10 miljard cfu/dag) vermindert mogelijk diarree bij volwassenen met PDS.⁽⁸⁰⁾ Ook is het mogelijk dat vooral bifidobacteriën invloed hebben op de symptomatologie van PDS; dit is nog onvoldoende onderzocht.⁽¹⁰⁾ Verschillende studies suggereren dat een combinatie van bacteriestammen (LGG, BB-12, *L. rhamnosus* Lc705 en *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS) klachten van PDS bij volwassenen significant verlicht (afname symptoomscore 37-42%).^(8,82,83) In een placebogecontroleerde studie namen volwassenen met PDS gedurende 5 maanden een (op melk gebaseerd) drankje in met deze bacteriestammen (4,8 miljard cfu/dag).⁽⁸¹⁾ Dit resulteerde in significante afname van klachten (met name buikpijn en opgezwollen buik) in de probioticumgroep, vergeleken met de placebogroep, en verbetering van de kwaliteit van leven. Verbetering van het algemene welbevinden kan een belangrijk resultaat zijn van probioticagebruik door mensen met PDS.⁽¹⁾

Een onderzoeker oppert dat probiotica (met lactobacillen en bifidobacteriën) mogelijk geschikter zijn voor de preventie van PDS dan voor de behandeling van PDS-klachten.⁽⁷⁵⁾

Inflammatoire darmziekten

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn de twee belangrijkste inflammatoire darmziekten. Bij de ziekte van Crohn kan elk deel van maagdarmkanaal, van mond tot anus, chronisch ontstoken zijn; in de meerderheid van de gevallen begint de aandoening in het laatste deel van het ileum. Colitis ulcerosa beperkt zich tot colon en rectum. Bij de ziekte van Crohn is de hele darmwand aangedaan; bij colitis ulcerosa alleen het darmepitheel.⁽¹⁾ Onder meer genetische factoren en factoren zoals dysbiose en een verhoogde darmpermeabiliteit leiden vermoedelijk tot disregulatie van het mucosale immuunsysteem, met darmontsteking en beschadigingen tot gevolg.^(1,10) Onderzoekers denken dat verstoring van het intestinale microbiom een sleutelrol speelt in de ontwikkeling en progressie van

inflammatoire darmziekten, met name bij de ziekte van Crohn. Bij de ziekte van Crohn is waargenomen dat de darmflora veel minder *Faecalibacterium prausnitzii* bacteriën bevat, een anaërobe butyraatproducerende bacterie met ontstekingsremmende eigenschappen.⁽²⁾ Een sterke afname van een andere residente darmbacterie, *Akkermansia muciniphila*, houdt mogelijk ook verband met inflammatoire darmziekten.⁽²⁾ Alhoewel de rol van dysbiose in de pathogenese van colitis ulcerosa minder uitgesproken is dan in de pathogenese van de ziekte van Crohn, is het therapeutische effect van probiotica waarschijnlijk groter bij colitis ulcerosa dan bij de ziekte van Crohn.⁽¹⁾

De reeds gepubliceerde studies naar het effect van probiotica bij inflammatoire darmziekten hebben verschillende tekortkomingen waaronder een klein aantal proefpersonen, gebruik van verschillende bacteriestammen en doseringen, verschillen in behandelduur en verschillen in conventionele behandelingen.⁽¹⁾ Conclusies zijn daardoor moeilijk te trekken en vooralsnog is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat probiotica invloed hebben op het ziektebeloop van Crohn.^(1,84-86) Probiotica in een hoge dosering hebben mogelijk wel een gunstig effect bij colitis ulcerosa.⁽¹⁾ Suppletie met LGG (18 miljard cfu/dag) was in onderzoek effectief en veilig in het verlengen van de remissieperiode bij patiënten met colitis ulcerosa.⁽¹³⁴⁾ Chronische of recidiverende pouchitis (ontsteking van de pouch) is een belangrijke complicatie bij circa 10 tot 20% van de patiënten met colitis ulcerosa waarbij, na verwijdering van de dikke darm, een zogenaamde ileo-pouch-anale-anastomose (IPAA) wordt aangelegd, een verbinding tussen een reservoir van de dunne darm ileum en de anus.⁽¹⁾ In een Nederlandse studie is vastgesteld dat de kans op een eerste episode van pouchitis na een IPAA-operatie significant lager is bij patiënten die vanaf de operatie dagelijks LGG (10 tot 20 miljard cfu/dag) innemen dan bij patiënten die dit niet doen.⁽⁸⁷⁾ Na drie jaar had 7% van de LGG-groep tegenover 29% van de controlegroep een eerste keer pouchitis gehad.

Voedselallergie en atopisch eczeem

De darmflora van een baby of peuter heeft een belangrijke interactie met het zich ontwikkelende immuunsysteem, dat leert onschuldige (voedsel) antigenen te tolereren en mogelijke ziekteverwekkers aan te vallen. Allergie is een overgevoelighedsreactie van het (verworven) afweersysteem op onschadelijke stoffen (allergenen zoals voedselbestanddelen, stuifmeelkorrels, uitwerpselen van huisstofmijt, schimmelsporen en huidschilfers van dieren) en kan zich onder meer uiten in voedselallergie, atopisch eczeem, hooikoorts en astma (IgE-gemedieerde allergie). Onderzoek suggereert dat de darmflora van allergische kinderen afwijkt van die van niet-allergische kinderen (kleiner aantal en andere bifidobacteriestammen, meer clostridiumbacteriën, afwijkende bacteriële vetzuurprofielen in feces) en dat deze afwijkingen van de darmflora vooraf gaan aan het ontstaan van een allergie.^(2,18,88,89)

Er is toenemend wetenschappelijk bewijs dat probiotica een gunstige rol kunnen spelen bij de preventie en behandeling van allergieën, met name voedselallergie en atopisch eczeem bij kinderen. De meeste studies zijn gedaan met LGG.^(18,88-90) In een Finse placebogecontroleerde preventiestudie was inname van LGG tijdens de laatste maand van de zwangerschap (2x10 miljard cfu/dag) en de eerste 6 maanden na de geboorte (2x10 miljard cfu/dag door moeder bij borstvoeding of 10 miljard cfu/dag in flesvoeding) geassocieerd met significante afname van de cumulatieve incidentie van

atopisch eczeem in de eerste zeven levensjaren van het kind.⁽⁹⁰⁻⁹²⁾ De bescherming was het grootst bij de kinderen die borstvoeding hadden gekregen; LGG-suppletie had geen invloed op atopische sensibilisering.^(39,90)

Onderzoekers hebben een verhoogd gehalte aan TGF- β (Transforming Growth Factor- β) gevonden in borstvoeding van moeders die LGG innamen.⁽¹⁵⁾ TGF- β is een belangrijke regulerende cytokine met ontstekingsremmende eigenschappen; een verhoogd gehalte in moedermelk remt mogelijk intestinale allergische ontsteking.⁽⁸⁸⁾ Ook zijn er aanwijzingen dat inname van LGG door zwangere vrouwen ertoe leidt dat er bij baby's na de geboorte meer Bifidobacterium breve en minder Bifidobacterium adolescentis in de darm aanwezig is.⁽⁹³⁾ B. adolescentis wordt meer bij allergische baby's aangetroffen dan bij gezonde baby's; Bifidobacterium breve beschermt mogelijk tegen allergie.^(36,93)

In een recente Duitse studie was LGG-inname door de moeder (10 miljard cfu/dag vanaf de laatste zwangerschapsmaand tot 6 maanden na geboorte van de baby) echter niet geassocieerd met daling van de kans op eczeem bij het kind.⁽⁹⁴⁾ In diverse studies met baby's (2,5-15,7 maanden) die LGG (doseringen variërend van 0,3 tot 1 miljard cfu/g of 10 miljard cfu/dag in flesvoeding) of BB-12 (0,3-1 miljard cfu/g in flesvoeding) kregen, verbeterden klachten van atopisch eczeem significant door het gebruik van probiotica.⁽⁸⁸⁾ De studies suggereren dat LGG en BB-12 het allergische ontstekingsproces remmen en het herstelproces van atopisch eczeem versnellen.^(21,88,95) In een andere studie werden echter geen positieve effecten waargenomen van LGG-suppletie op symptomen, ontstekingsparameters of cytokineproductie van atopisch eczeem bij kinderen.⁽⁹⁶⁾ Er zijn weinig studies die het effect van probiotica bij volwassenen met een allergie hebben onderzocht. Een pilotstudie suggereert dat suppletie met BB-12 (yoghurt) klachten verlicht van atopisch eczeem bij volwassenen, mogelijk door verbetering van de mucosale barrièrefunctie en modulatie van de cytokineproductie.⁽⁹⁷⁾

Mede door de wisselende onderzoeksresultaten is meer onderzoek nodig om vast te stellen welke bacteriestammen (in welke dosering en behandelduur) significante invloed hebben op (de preventie van) allergie en atopisch eczeem en welke werkingsmechanismen hieraan ten grondslag liggen.^(18,88,90)

Leveraandoeningen

Probiotica kunnen worden ingezet bij hepatische encephalopathie (een complicatie van levercirrose), niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), alcoholische steatohepatitis en levercirrose.⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾ Bij NASH speelt intestinale bacteriële overgroei met toename van proinflammatoire cytokines een belangrijke rol in de pathogenese van de aandoening. Pilotstudies doen vermoeden dat probiotica een positieve invloed hebben op NASH.⁽⁹⁸⁾

Bij levercirrose bestaat een grotere kans op bacteriële translocatie; hierbij passeren levende micro-organismen en hun toxische metabolieten het darmepitheel en migreren naar lymfklieren en andere plaatsen in het lichaam, waar ze ontstekingen veroorzaken. Normaliter passeert slechts een klein aantal bacteriën het darmepitheel; deze worden direct uitgeschakeld door het immuunsysteem van de lamina propria. Translocatie is mogelijk bij een grote hoeveelheid bacteriën

(bacteriële overgroei dunne darm), dysbiose, een verhoogde darmpermeabiliteit en disfunctie van het lokale afweersysteem, zoals bij levercirrose.⁽⁹⁸⁾

Ammoniak, geproduceerd door darmbacteriën, speelt waarschijnlijk een sleutelrol bij hepatische encephalopathie. Door cirrose is de lever niet meer in staat toxische stoffen onschadelijk te maken.⁽¹⁰⁾ Bij (minimale) hepatische encephalopathie treden er verstoringen op van cognitieve functies, fijne motoriek en visueel waarnemen. Pilotonderzoek heeft uitgewezen dat probiotica zoals *Lactobacillus acidophilus* helpen bij (minimale) hepatische encephalopathie en de klachten sterk kunnen terugdringen.^(98,101) Momenteel loopt een studie waarin het effect van LGG bij minimale hepatische encephalopathie wordt onderzocht.

Diabetes type 2 en metabool syndroom

Oxidatieve stress is een belangrijke factor in de pathogenese en progressie van diabetes; probiotica gaan oxidatieve stress tegen en kunnen een gunstige werking hebben bij diabetici. Bij 64 proefpersonen (30-60 jaar) met diabetes type 2 is het effect van een probiotische yoghurt met LA-5 (4 miljoen cfu/dag) en BB-12 (3,6 miljoen cfu/dag) op de bloedglucosestofwisseling en antioxidantstatus vergeleken met gewone yoghurt.⁽¹⁰²⁾ Na zes weken waren de nuchtere bloedglucosespiegel en HbA1c-spiegel significant afgenomen en de totale antioxidantstatus en activiteit van SOD en glutathionperoxidase in rode bloedcellen significant toegenomen in de probioticumgroep, vergeleken met de controlegroep.

Tijdens de zwangerschap kan de glucosetolerantie (tijdelijk) verminderd zijn. In een studie zorgde supplementie met BB-12 (10 miljard cfu/dag) en LGG (10 miljard cfu/dag) voor een significant betere bloedglucoseregulatie tijdens de zwangerschap; dit is belangrijk voor een optimale foetale groei en verlaagt de kans op zwangerschapscomplicaties.⁽¹⁰³⁾ Een andere (placebogecontroleerde) studie laat zien dat de kans op zwangerschapsdiabetes significant daalt als vrouwen vanaf het eerste trimester van de zwangerschap een supplement met BB-12 en LGG innemen.⁽¹⁰⁴⁾ In de probioticumgroep (probioticum + dieetadviezen) had 13% van de vrouwen zwangerschapsdiabetes gekregen tegenover 36% en 34% in de controlegroepen (dieetadviezen + placebo of geen interventie).

Probiotica kunnen de plasmalipidenspiegels beïnvloeden (door verlaging cholesterolopname uit het maagdarmkanaal, inbouwen cholesterol in celmembranen, enzymatisch deconjugeren galzouten, omzetten cholesterol in coprostanol).^(105,106) In een meta-analyse van 13 gerandomiseerde studies met controlegroep (RCT's) en een paar andere studies is vastgesteld dat probiotica (waaronder BB-12 en LA-5, ieder minimaal 4×10^6 cfu/dag) zorgen voor significante daling van de totaalcholesterol- en LDL-cholesterolspiegels bij proefpersonen (waaronder type 2 diabetici) met een normale of verhoogde cholesterolspiegel, maar dat ze vermoedelijk geen invloed hebben op de triglyceriden- en HDL-cholesterolspiegels.⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾ Er zijn aanwijzingen dat probiotica een bloeddrukverlagende werking hebben, onder meer door beïnvloeding van de plasmalipidenspiegels, insulinegevoeligheid en reninespiegel.⁽¹⁰⁵⁾

Doordat probiotica een ontstekingsremmende en antioxidatieve werking hebben en de insulinegevoeligheid verbeteren, kunnen probiotica bijdragen aan de preventie van metabool syndroom en diabetes type 2.⁽¹⁰⁵⁾

Bovenste luchtweginfecties

Verschillende studies hebben aangetoond dat probiotica de weerstand verhogen tegen bovenste luchtweginfecties bij jonge kinderen.^(26,110) In een placebogecontroleerde studie kregen 281 kinderen, die naar de kinderopvang gingen, gedurende 3 maanden dagelijks gefermenteerde melk met (of zonder) LGG (1 miljard cfu/dag).⁽¹¹⁰⁾ Vergeleken met de placebogroep hadden de kinderen in de LGG-groep een significant kleinere kans op infecties van de bovenste luchtwegen (risicodaling 34%), een kleinere kans om langer dan 3 dagen last te hebben van een bovenste luchtweginfectie (risicodaling 43%) en hadden ze significant minder dagen last van luchtwegklachten.⁽¹¹⁰⁾ In een vergelijkbare studie kregen 571 gezonde kinderen tussen 1 en 6 jaar gedurende zeven maanden (herfst, winter) dagelijks melk met (of zonder) LGG ($1,3-2,6 \times 10^8$ cfu/dag).⁽²⁶⁾ Kinderen in de LGG-groep waren minder vaak afwezig door ziekte, de kans op luchtweginfecties met complicaties en infecties van de onderste luchtwegen was 17% lager en de kans dat ze antibiotica kregen voor een luchtweginfectie was 19% lager. Ook was er een daling van de incidentie van middenoorontsteking met 21%. De onderzoekers concluderen dat de kans op een luchtweginfectie en de kans dat deze ernstig is, iets kleiner is bij gezonde jonge kinderen die dagelijks LGG innemen.⁽²⁶⁾

Acute infecties van de bovenste luchtwegen (verkoudheid, ontsteking van luchtpijp en strottenhoofd met symptomen zoals koorts, hoesten, pijn en hoofdpijn) worden veroorzaakt door virussen en gaan binnen 3 tot 7 dagen over.⁽¹¹¹⁾ In een review van 14 gerandomiseerde placebogecontroleerde studies bij kinderen en volwassenen is vastgesteld dat probiotica de kans op acute infecties van de bovenste luchtwegen verlagen en het antibioticagebruik terugdringen.⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾ Een andere systematische review suggereert dat probiotica een gunstig effect lijken te hebben op de ernst en duur van klachten van luchtweginfecties maar dat ze de kans op een luchtweginfectie niet verlagen.⁽¹¹⁴⁾

Reumatoïde artritis

Probiotica moduleren het (intestinale) immuunsysteem en beïnvloeden daarmee mogelijk ook ontstekingsprocessen in het lichaam. In een dierstudie is onderzocht of LGG een ontstekingsremmende activiteit heeft bij experimentele artritis (reumatoïde artritis, ziekte van Behçet).⁽¹¹⁵⁾ De onderzoekers waren verrast door de krachtige preventieve en curatieve werking van LGG bij experimentele artritis. Uit onderzoek is bekend dat LGG ontstekingsremmende en anti-allergische eigenschappen bezit; zo moduleert LGG onder meer de proliferatie van B- en T-lymfocyten en de productie van pro- en anti-inflammatoire cytokines (LGG verhoogt het ontstekingsremmende interleukine-10).⁽¹¹⁵⁾ Het is goed mogelijk dat LGG ook een significante invloed heeft op het ziekteverloop van reumatoïde artritis bij mensen. In een placebogecontroleerde pilotstudie namen 21 reumapatiënten 12 maanden lang een probioticum met LGG in.⁽¹¹⁶⁾ Significante effecten van LGG-suppletie waren er niet, maar er was wel een tendens te zien in afname van het aantal gevoelige en gezwollen gewrichten en afname van de ziekte-activiteit; daarnaast nam het algemene gevoel van welbevinden toe in de probioticumgroep. Meer onderzoek is gewenst.

Urogenitale infecties bij vrouwen

Bacteriële vaginose

Bacteriële vaginose is een van de belangrijkste oorzaken van vaginale klachten bij seksueel actieve vrouwen. Bij bacteriële vaginose is sprake van een verstoorde balans tussen micro-organismen die van nature in de vagina voorkomen. Hierbij is de zuurgraad hoger dan normaal (pH boven 4,5) en krijgen *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* en bepaalde anaërobe bacteriën de kans zich sterk te vermeerderen, ten koste van de normaliter overheersende (melkzuurproducerende) lactobacillen.⁽¹¹⁷⁾ De belangrijkste klacht van bacteriële vaginose is een onaangenaam (vischtig) ruikende, overvloedige (grijs)wittige afscheiding; in veel gevallen veroorzaakt bacteriële vaginose geen klachten.⁽¹¹⁸⁾ Onder meer vaginale douches, het wassen met zeep, het dragen van een spiraaltje en het gebruik van antibiotica kunnen bacteriële vaginose bevorderen. Bacteriële vaginose is niet helemaal onschuldig; de kans op besmetting met een seksueel overdraagbare aandoening is toegenomen en zwangere vrouwen hebben een verhoogd risico op vroeggeboorte.^(118,119) Behandeling met een antibioticum mag in eerste instantie succesvol zijn, de klachten komen vaak snel terug. In humane studies is aangetoond dat orale suppletie met GR-1 (0,5-2,5 miljard cfu/dag) en RC-14 (0,5-2,5 miljard cfu/dag) gedurende 14 tot 60 dagen zorgt voor significante verbetering van de vaginale flora, zowel bij pre- als postmenopauzale vrouwen.^(118,120-123) De kans op (recidivering van) bacteriële vaginose neemt hierdoor af. In een Nigeriaanse studie met 40 vrouwen was suppletie met GR-1 en RC-14 gedurende 5 dagen significant effectiever tegen bacteriële vaginose dan het tweemaal daags vaginaal inbrengen van metronidazolgel gedurende 5 dagen.⁽¹²⁴⁾ Negentig procent van de vrouwen die lactobacillen innamen, hadden geen last meer van bacteriële vaginose tegenover vijfenvijftig procent in de metronidazolgroep. Studies laten zien dat suppletie met GR-1 en RC-14 naast een antibioticum aanmerkelijk effectiever is tegen bacteriële vaginose en vaginale infectie met de gist *Candida albicans* (vulvovaginale candidiasis) dan een antibioticum alleen.^(119,120,125,126) In een Italiaanse studie met 48 vrouwen met bacteriële vaginose/vaginitis resulteerde behandeling met een antibioticum en daarnaast GR-1 en RC-14 gedurende 15 dagen bij 46 van de 48 vrouwen in volledige vaginale herkolonisatie met lactobacillen.⁽¹²⁰⁾ De onderzoekers concluderen dat orale suppletie met GR-1 en RC-14 het vaginale microbiële evenwicht uitstekend kan herstellen, wat de kans op recidivering van klachten verkleint.

Vulvovaginale candidiasis

Vulvovaginale candidiasis is na bacteriële vaginose de meest voorkomende vaginale dysbiose. In een placebogecontroleerde klinische studie kregen 55 vrouwen met vulvovaginale candidiasis (dikke witte afscheiding, vaginale jeuk, branderig gevoel, dyspareunie, dysurie) gedurende 4 weken naast fluconazol (150 mg/dag) een (oraal) probioticum met GR-1 (1 miljard cfu/dag) en RC-14 (1 miljard CFU/dag) of placebo.⁽¹²⁵⁾

Na 4 weken waren de klachten in de probioticumgroep significant afgenomen en was *Candida albicans* significant minder vaak aantoonbaar in vaginale afscheiding, vergeleken met de placebogroep. De lactobacillen GR-1 en RC-14 doden gisten zoals *Candida albicans* en remmen aanhechting van *Candida albicans* aan vaginaal epitheel.⁽¹⁾

Urineweginfecties

Urineweginfecties komen vaak voor; in 80 tot 90% van de gevallen betreft het vrouwen. De meeste urineweginfecties worden veroorzaakt door bacteriën die vanuit

de darm en vagina via de urethra opstijgen naar de blaas en eventueel de nieren. De belangrijkste verwekker is *Escherichia coli*.⁽¹²⁷⁾ Een goede blaaslediging en gezonde vaginale flora (die voornamelijk uit lactobacillen bestaat) zijn belangrijk voor de preventie van urineweginfecties. Factoren die de vaginale (en intestinale) flora negatief beïnvloeden (antibioticumgebruik, oestrogeendaling in postmenopauze) verhogen de kans op urineweginfecties.^(75,127) Een artikel in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde uit 2006 over niet-antibiotische profylaxe van recidiverende urineweginfecties noemt probiotica met GR-1 en RC-14 veelbelovend.⁽¹²⁷⁾ GR-1 en RC-14 zijn goed in staat de darmen en vagina te koloniseren, zich te hechten aan epitheel van vagina en urinewegen en de aanhechting en vermeerdering van pathogene micro-organismen te remmen.^(127,128) In onderzoek is aangetoond dat GR-1 en RC-14 na orale inname gekweekt kunnen worden uit de vagina.^(127,129,130) In placebogecontroleerd onderzoek met gezonde premenopauzale vrouwen zorgde suppletie met GR-1 en RC-14 voor verbetering van de vaginale flora met significante reductie van potentieel pathogene bacteriën en gisten.^(123,127) Het is te overwegen om een probioticum met GR-1 en RC-14 in plaats van een profylactisch antibioticum te gebruiken om recidivering van urineweginfecties te voorkomen.^(118,133) Voor een klinisch effect is een hoeveelheid GR-1/RC-14 van minimaal 1 miljard cfu per dag nodig.^(118,121) Een recente Nederlandse studie vergeleek de effectiviteit van GR-1 en RC-14 (tweemaal daags 1 miljard cfu gedurende 12 maanden) met antibiotica (trimethoprim-sulfamethoxazole, 480 mg/dag gedurende 12 maanden) voor de preventie van recidiverende urineweginfecties bij 252 postmenopauzale vrouwen.⁽¹³¹⁾ De probiotica waren weliswaar 13,8% minder effectief dan de antibiotica, ze zorgden nog steeds voor meer dan 50% daling van het aantal urineweginfecties. Het voordeel van probiotica is dat ze geen antibioticaresistentie bevorderden, hetgeen de antibiotica in de studie wel deden. Daarbij hebben antibiotica een negatieve invloed op de darmflora.

Referenties

1. Iannitti T et al. *Therapeutic use of probiotic formulations in clinical practice*. Clinical Nutrition 2010;29:701-725.
2. de Vos WM, de Vos EA. *Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation*. Nutr Rev. 2012;70 Suppl 1:S45-56.
3. Kotzampassi K et al. *Probiotics for infectious diseases: more drugs, less dietary supplementation*. Int J Antimicrob Agents. 2012;40(4):288-96.
4. Round JL et al. *The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease*. Nat Rev Immunol. 2009;9(5):313-23.
5. Hawrelak JA et al. *The causes of intestinal dysbiosis: a review*. Altern Med Rev. 2004;9(2):180-197.
6. Isolauri E et al. *Probiotics*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2004;18(2):299-313.
7. Noverr MC et al. *The 'microflora hypothesis' of allergic diseases*. Clin Exp Allergy. 2005;35(12):1511-20.
8. Boyle RJ et al. *Probiotic use in clinical practice: what are the risks?* Am J Clin Nutr. 2006;83:1256-64.
9. Saarela M et al. *Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties*. J Biotechnol. 2000;84(3):197-215.
10. Ciorba MA. *A gastroenterologist's guide to probiotics*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(9):960-8.

11. Goldin BR et al. *Clinical indications for probiotics: an overview*. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 2:S96-100.
12. Armuzzi A et al. *The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during Helicobacter pylori eradication therapy*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(2):163-9.
13. Matsumoto M et al. *Anti-inflammatory metabolite production in the gut from the consumption of probiotic yogurt containing Bifidobacterium animalis subsp. lactis LKM512*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2006;70(6):1287-92.
14. Matsumoto M et al. *Impact of LKM512 yogurt on improvement of intestinal environment of the elderly*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001;31(3):181-6.
15. Matsumoto M et al. *Dynamics of fecal microbiota in hospitalized elderly fed probiotic LKM512 yogurt*. *Microbiol Immunol*. 2009;53(8):421-32.
16. Champagne CP et al. *Recommendations for the viability assessment of probiotics as concentrated cultures and in food matrices*. *Int J Food Microbiol*. 2011;149:185-93.
17. Hütt P et al. *Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against entero- and uropathogens*. *J Appl Microbiol*. 2006;100(6):1324-32.
18. Goubeyre P et al. *Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions*. *J Leukoc Biol*. 2011;89(5):685-95.
19. Benno Y et al. *Effects of Lactobacillus GG yoghurt on human intestinal microecology in Japanese subjects*. *Nutr Today* 1996;31(suppl):9S–11S.
20. Nord CE et al. *Oral supplementation with lactic acid-producing bacteria during intake of clindamycin*. *Clin Microbiol Infect*. 1997;3(1):124-132.
21. Salminen B. *Human studies on probiotics: aspects of scientific documentation*. *Scand J Nutr*. 2001;45:8-12.
22. Lebeer S et al. *Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens*. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8:171-84.
23. de Vrese M et al. *Probiotics and non-intestinal infectious conditions*. *Br J Nutr*. 2002;88 Suppl 1:S59-66.
24. Candore G et al. *Immunosenescence and anti-immunosenescence therapies: the case of probiotics*. *Rejuvenation Res*. 2008;11(2):425-32.
25. Kabeerdoss J et al. *Effect of yoghurt containing Bifidobacterium lactis Bb12 on faecal excretion of secretory immunoglobulin A and human beta-defensin 2 in healthy adult volunteers*. *Nutr J*. 2011;10:138.
26. Hatakka K et al. *Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial*. *BMJ*. 2001;322:1-5.
27. Matsumoto M et al. *Consumption of Bifidobacterium lactis LKM512 yogurt reduces gut mutagenicity by increasing gut polyamine contents in healthy adult subjects*. *Mutat Res*. 2004;568(2):147-53.
28. Matsumoto M et al. *The influence of the immunostimulation by bacterial cell components derived from altered large intestinal microbiota on probiotic anti-inflammatory benefits*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;49(3):387-90.
29. Wang Z et al. *Secreted factors from Bifidobacterium animalis subsp. lactis inhibit NF- κ B-mediated interleukin-8 gene expression in Caco-2 cells*. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77(22):8171-4.
30. Matsumoto M et al. *Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production*. *PLoS One*. 2011;6(8):e23652.

31. Roos NM et al. *Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998.* Am J Clin Nutr. 2000;71:405-11.
32. Gupta V et al. *Probiotics.* Indian J Med Microbiol 2009;27(3):202-9.
33. Homayoni Rad A et al. *Do probiotics act more efficiently in foods than in supplements?* Nutrition. 2012;28(7-8):733-6.
34. Saxelin M et al. *Persistence of probiotic strains in the gastrointestinal tract when administered as capsules, yoghurt, or cheese.* Int J Food Microbiol. 2010;144(2):293-300.
35. Juntunen M et al. *Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection.* Clin Diagn Lab Immunol. 2001;8(2):293-6.
36. Dugoua JJ et al. *Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Lactobacillus, Bifidobacterium, and Saccharomyces spp.* J Obstet Gynaecol Can. 2009;31(6):542-52.
37. Gardiner GE et al. *Oral administration of the probiotic combination Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 for human intestinal applications.* Int Dairy J. 2002;12:191.
38. Nishijima K et al. *Probiotics affects vaginal flora in pregnant women, suggesting the possibility of preventing preterm labor.* J Clin Gastroenterol 2005;39(5):447-8.
39. Rautava S et al. *Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant.* J Allergy Clin Immunol. 2002;109(1):119-21.
40. Savard P et al. *Impact of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 and Lactobacillus acidophilus LA-5-containing yoghurt, on fecal bacterial counts of healthy adults.* Int J Food Microbiol. 2011;149(1):50-7.
41. Shioya et al. *Effect of fermented milk containing Bifidobacterium lactis FK 120 on the fecal flora and fecal properties in healthy female volunteers.* Food Health and Nutrition Research (Journal of Nutritional Food) 2000:18-18.
42. Pitkala KH et al. *Fermented cereal with specific bifidobacteria normalizes bowel movements in elderly nursing home residents. A randomized, controlled trial.* J Nutr Health Aging. 2007;11(4):305-11.
43. Uchida K et al. *Effect of fermented milk containing Bifidobacterium lactis Bb-12 on stool frequency, defecation, fecal microbiota and safety of excessive ingestion in healthy female students -2nd report.* J Nutr Food. 2005:39-51.
44. Matsumoto M et al. *Promotion of intestinal peristalsis by Bifidobacterium spp. capable of hydrolysing sennosides in mice.* PLoS One. 2012;7(2):e31700.
45. Szajewska H et al. *Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children.* Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:871-881.
46. Szymanski H et al. *Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three Lactobacillus rhamnosus strains—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:247–253.
47. Allen SJ et al. *Probiotics for treating acute infectious diarrhoea.* Cochrane Database Syst Rev 2010;CD003048.
48. Saavedra J. *Probiotics and infectious diarrhea.* Am J Gastroenterol. 2000;95(1S):S16-8.
49. Thomas DW et al. *American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, et al. Probiotics and prebiotics in pediatrics.* Pediatrics 2010;126:1217–1231.
50. Mattila-Sandholm T et al. *Up-to-date on probiotics in Europe.* Gastroenterol Int. 1998;11:8-16.

51. Van Niel C et al. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: A meta-analysis. *Pediatrics* 2002;109:678-684.
52. Chouraqui JP et al. *Acidified milk formula supplemented with bifidobacterium lactis: impact on infant diarrhea in residential care settings.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(3):288-92.
53. McFarland LV. *Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease.* *Am J Gastroenterol.* 2006;101:812–822.
54. Johnston BC et al. *Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea.* *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD004827.
55. Guandalini S. *Probiotics for prevention and treatment of diarrhea.* *J Clin Gastroenterol.* 2011;45 Suppl:S149-53.
56. Szajewska H et al. *Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials.* *J Pediatr* 2006;149:367-372.
57. Saxelin M. *Lactobacillus GG - A human probiotic strain with thorough clinical documentation.* *Food Rev Int.* 1997;13:293-313.
58. Black FT et al. *Effects of lactic acid producing bacteria on the human intestinal microflora during ampicillin treatment.* *Scand J Infect Dis.* 1991;23:247-54.
59. Johnson S et al. *Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics?* *Int J Infect Dis* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.06.005>
60. McFarland LV. *Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea.* *Travel Med Infect Dis.* 2007;5(2):97-105.
61. Oksanen PJ et al. *Prevention of travellers' diarrhoea by Lactobacillus GG.* *Ann Med.* 1990;22:53-6.
62. Black FT et al. *Prophylactic efficacy of lactobacilli on traveler's diarrhea.* *Travel Medicine,* 1989;333-335.
63. Panpetch W et al. *Human gastric biopsy-derived lactobacilli suppress Helicobacter pylori-induced interleukin-8 production from gastric epithelial cells in vitro.* *Int J Interferon, Cytok Med Res.* 2011;3:43-49.
64. Wilhelm SM et al. *Treating bugs with bugs: the role of probiotics as adjunctive therapy for Helicobacter pylori.* *Ann Pharmacother.* 2011;45(7-8):960-6.
65. Gotteland M et al. *Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori?* *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1077-1086.
66. Armuzzi A et al. *Effect of Lactobacillus GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during Helicobacter pylori eradication therapy: a pilot study.* *Digestion.* 2001;63(1):1-7.
67. Cremonini F et al. *Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study.* *Am J Gastroenterol.* 2002;97(11):2744-9.
68. Sheu BS et al. *Impact of supplement with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt on triple therapy for Helicobacter pylori eradication.* *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1669-75.
69. Wang KJ et al. *Effects of ingesting Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt in subjects with colonized Helicobacter pylori.* *Am J Clin Nutr.* 2004;80:737-41.
70. Sheu BS et al. *Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual Helicobacter pylori infection after failed triple therapy.* *Am J Clin Nutr* 2006;83:864-9.

71. Gotteland M et al. *Effect of Lactobacillus ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indomethacin in humans*. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:11-17.
72. Ciorba MA et al. *Lactobacillus probiotic protects intestinal epithelium from radiation injury in a TLR-2/cyclooxygenase-2-dependent manner*. *Gut* 2012;61:829-838.
73. Ciorba MA et al. *Probiotic therapy in radiation-induced intestinal injury and repair*. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1165:190–194.
74. Packey CD et al. *Microbial influences on the small intestinal response to radiation injury*. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26:88–94.
75. de Vrese M. *Health benefits of probiotics and prebiotics in women*. *Menopause Int*. 2009;15(1):35-40.
76. Francavilla R et al. *A randomized controlled trial of Lactobacillus GG in children with functional abdominal pain*. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1445-52.
77. Horvath A et al. *Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1302–1310.
78. Bausserman M et al. *The use of Lactobacillus GG in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial*. *J Pediatr* 2005;147:197-201.
79. Gawrońska A et al. *A randomized doubleblind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:177-84.
80. O'Sullivan MA et al. *Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomised double-blind placebo-controlled crossover study*. *Dig Liver Dis*. 2000;32:294-301.
81. Kajander K et al. *Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(1):48-57.
82. Kajander K et al. *A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:387-94.
83. McFarland LV. *Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome*. *World J Gastroenterol* 2008;14(17):2650-2661.
84. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, et al. *Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease*. *BMC Gastroenterol* 2004;4:5.
85. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. *A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease*. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:833–839.
86. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, et al. *Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG*. *Gut* 2002;51:405–409.
87. Gosselink MP et al. *Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain Lactobacillus rhamnosus GG*. *Dis Colon Rectum* 2004;47:876–884.
88. Boyle RJ et al. *The role of probiotics in the management of allergic disease*. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(5):568-576.
89. Rautava S et al. *The development of gut immune responses and gut microbiota: effects of probiotics in prevention and treatment of allergic disease*. *Curr Issues Intest Microbiol*. 2002;3(1):15-22.

90. Kalliomäki M et al. *Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics*. J Nutr. 2010;140(3):713S-21S.
91. Kalliomäki M et al. *Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2001;357(9262):1076-9.
92. Kalliomäki M et al. *Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2003;361(9372):1869-71.
93. Gueimonde M et al. *Effect of maternal consumption of lactobacillus GG on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42(2):166–70.
94. Kopp MV et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation*. Pediatrics. 2008;121:e850-6.
95. Nermes M et al. *Interaction of orally administered Lactobacillus rhamnosus GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis*. Clin Exp Allergy 2010;41:370-7.
96. Brouwer ML et al. *No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial*. Clin Exp Allergy 2006;36:899-906.
97. Matsumoto M et al. *LKM512 yogurt consumption improves the intestinal environment and induces the T-helper type 1 cytokine in adult patients with intractable atopic dermatitis*. Clin Exp Allergy. 2007;37(3):358-70.
98. Lata J et al. *Probiotics in hepatology*. World J Gastroenterol. 2011;17(24):2890-2896.
99. Mutlu E et al. *Intestinal dysbiosis: a possible mechanism of alcohol-induced endotoxemia and alcoholic steatohepatitis in rats*. Alcohol Clin Exp Res. 2009;33:1836-1846.
100. Forsyth CB et al. *A. Lactobacillus GG treatment ameliorates alcohol-induced intestinal oxidative stress, gut leakiness, and liver injury in a rat model of alcoholic steatohepatitis*. Alcohol 2009;43:163-172.
101. Bajaj JS et al. *Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy*. Am J Gastroenterol. 2008;103(7):1707-15.
102. Ejtahed HS et al. *Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients*. Nutrition, doi:10.1016/j.nut.2011.08.013.
103. Laitinen K et al. *Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota Group. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial*. Br J Nutr. 2009;101:1679-87.
104. Luoto R et al. *Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study*. Br J Nutr. 2010;103:1792-9.
105. Lye HS et al. *The improvement of hypertension by probiotics: effects on cholesterol, diabetes, renin and phytoesterogens*. Int J Dairy Sci. 2009;10:3755-75.
106. Ooi LG et al. *Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings*. Int J Molec Sci. 2010;11:2499-522.
107. Guo Z et al. *Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: A meta-analysis of randomised controlled trials*. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;21(11):844-50.
108. Ejtahed H et al. *The effects of probiotic and conventional yogurt on diabetes markers and insulin resistance in type 2 diabetes patients: A randomised controlled clinical trial*. Iranian J Endocrinol Metabol. 2011;13:1-8.

109. Ejtahed HS et al. *Effects of probiotic yogurt containing Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium lactis on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus*. J Dairy Sci. 2010;94:3288–94.
110. Hojsak I et al. *Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Clin Nutr. 2010;29(3):312-6.
111. Hao Q et al. *Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 9. Art. No.: CD006895.
112. Rautava S et al. *Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy - a randomised, double-blind, placebo-controlled study*. Br J Nutr. 2009;101(11):1722-6.
113. Kekkonen RA et al. *The effect of probiotics on respiratory infections and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners*. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2007;17(4):352-63.
114. Vouloumanou EK et al. *Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review*. Int J Antimicrob Agents. 2009;34(3):197.e1-10.
115. Baharav E et al. *Lactobacillus GG bacteria ameliorate arthritis in Lewis rats*. J Nutr. 2004;134:1964-1969.
116. Hatakka K et al. *Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis-a pilot study*. Scand J Rheumatol. 2003;32(4):211-5.
117. Dekker JH. *Vaginale aandoeningen: candidiasis, bacteriële vaginose en trichomoniasis*. Seksoa, juli 2011. http://www.soaaidsmagazine.nl/artikel_medisch_/1436#
118. Reid G et al. *Probiotic Lactobacillus dose required to restore and maintain a normal vaginal flora*. FEMS Immunol Med Microbiol. 2001;32(1):37-41.
119. Martinez RC et al. *Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), Lactobacillus rhamnosus GR-1, and Lactobacillus reuteri RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Can J Microbiol. 2009;55(2):133-8.
120. Cianci A et al. *Efficacy of Lactobacillus Rhamnosus GR-1 and of Lactobacillus Reuteri RC-14 in the treatment and prevention of vaginoses and bacterial vaginitis relapses*. Minerva Ginecol. 2008;60(5):369-376.
121. Petricevic L et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;141:54-57.
122. Reid G et al. *Nucleic acid-based diagnosis of bacterial vaginosis and improved management using probiotic lactobacilli*. J Med Food. 2004;7(2):223-8.
123. Reid G et al. *Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women*. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003;35:131-134.
124. Anukam KC et al. *Clinical study comparing probiotic Lactobacillus GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis*. Microbes Infect. 2006;8(12-13):2772-6.
125. Martinez RC et al. *Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14*. Lett Appl Microbiol. 2009;48:269-274.
126. Anukam K et al. *Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial*. Microbes Infect. 2006;8(6):1450-4.

127. Beerepoot MA et al. *Niet-antibiotische profylaxe van recidiverende urineweginfecties*. Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150(10):541-544.
128. Reid G. *Probiotic Lactobacilli for urogenital health in women*. J Clin Gastroenterol. 2008;42(Suppl 3 Pt 2):S234-6.
129. Reid G et al. *Oral probiotics can resolve urogenital infections*. FEMS Immunol Med Microbiol. 2001;30:49-52.
130. Gardiner GE et al. *Persistence of Lactobacillus fermentum RC-14 and Lactobacillus rhamnosus GR-1 but not L. rhamnosus GG in the human vagina as demonstrated by randomly amplified polymorphic DNA*. Clin Diagn Lab Immunol. 2002;9(1):92-96.
131. Beerepoot MA et al. *Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women*. Arch Intern Med. 2012;172(9):704-12.
132. Hilton E et al. *Efficacy of Lactobacillus GG as a diarrheal preventive in travelers*. J Travel Med. 1997;4:41-3.
133. Reid G et al. *Instillation of Lactobacillus and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections*. Microecol Ther. 1995;23:32-45.
134. Zocco MA et al. *Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis*. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:1567-74.
135. Kankainen M et al. *Comparative genomic analysis of Lactobacillus rhamnosus GG reveals pili containing a human- mucus binding protein*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(40): 17193–17198.
136. Claes I et al. *Genetic and biochemical characterization of the cell wall hydrolase activity of the major secreted protein of Lactobacillus rhamnosus GG*. PLoS One. 2012;7(2):e31588.
137. Fujimori S et al. *High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease*. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(8):1199-204.
138. Basu S et al. *Efficacy of high-dose Lactobacillus rhamnosus GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial*. J Clin Gastroenterol. 2009;43(3):208-13.