

PROBIOTICA BIJ DARM- ONTSTEKINGS- ZIEKTEN

De wetenschap achter probiotica



weet meer over het microbioom

PROBIOTICA BIJ DARMONTSTEKINGSZIEKTEN

De laatste decennia heeft er wereldwijd een snelle toename van darmontstekingsziekten plaatsgevonden met een incidentie van 100-200 per 100.000 inwoners. Deze stijging vindt met name plaats in West-Europa en de Verenigde Staten, mogelijk als gevolg van een ongezonde westerse leefstijl.¹⁻⁵ In Nederland zijn er momenteel ruim 80.000 mensen met IBD.⁶ Dit is ongeveer 1 op de 200 mensen. IBD heeft een enorme impact op de kwaliteit van leven van deze mensen. Ze worden in hun functioneren beperkt op fysiek, mentaal en sociaal niveau, maar ook in hun leefstijl en dagelijkse activiteiten. Er is dan ook een grote behoefte om vanuit patiëntperspectief te zoeken naar alternatieve interventies die niet alleen gericht zijn op het verbeteren van klinische parameters, maar ook op het verhogen van de kwaliteit van leven van de patiënten.⁷ Naast aanpassing van voeding en leefstijl kan het inzetten van probiotica helpen bij het verlichten van klachten van IBD-patiënten.

DARMONTSTEKINGSZIEKTEN

De ziekte van Crohn (Crohn's disease, CD), colitis ulcerosa (ulcerative colitis, UC) en pouchitis vallen alle onder de verzamelnaam darmontstekingsziekten (inflammatory bowel disease, IBD). Zij worden gekenmerkt door een chronische ontsteking van de darmwand of het (darm)slijmvlies. Bij CD zijn de dunne darm, de dikke darm en/of de endeldarm ontstoken, maar er kan ook sprake zijn van ontstekingen in de rest van maag-darmkanaal. UC komt alleen in de dikke darm (colon) voor. De ontsteking begint in de endeldarm en kan zich verder uitbreiden door de dikke darm. Bij pouchitis is de pouch, een operatief kunstmatig aangelegd reservoir gemaakt van de dunne darm om ontlasting in op te vangen wanneer de dikke darm is verwijderd, ontstoken.

ZIEKTEVERLOOP

IBD is een multifactoriële aandoening waarbij het darmmicrobioom, het immuunsysteem, de genetische achtergrond, voeding en omgevingsfactoren een rol spelen. Daarbij lijkt het erop dat een verminderde darmbarrièrefunctie en daarmee een verhoogde doorlaatbaarheid (permeabiliteit) van de darmwand een belangrijke rol speelt bij het ontstaan en in stand houden van de ontstekingen.³² CD, UC en pouchitis kennen een patroon van periodes zonder ontstekingen (remissie) afgewisseld met opvlammingen van de ontsteking (exacerbatie, flare-ups). In een remissieperiode is de klinische ziekteactiviteit weliswaar laag, maar een kwart van de patiënten

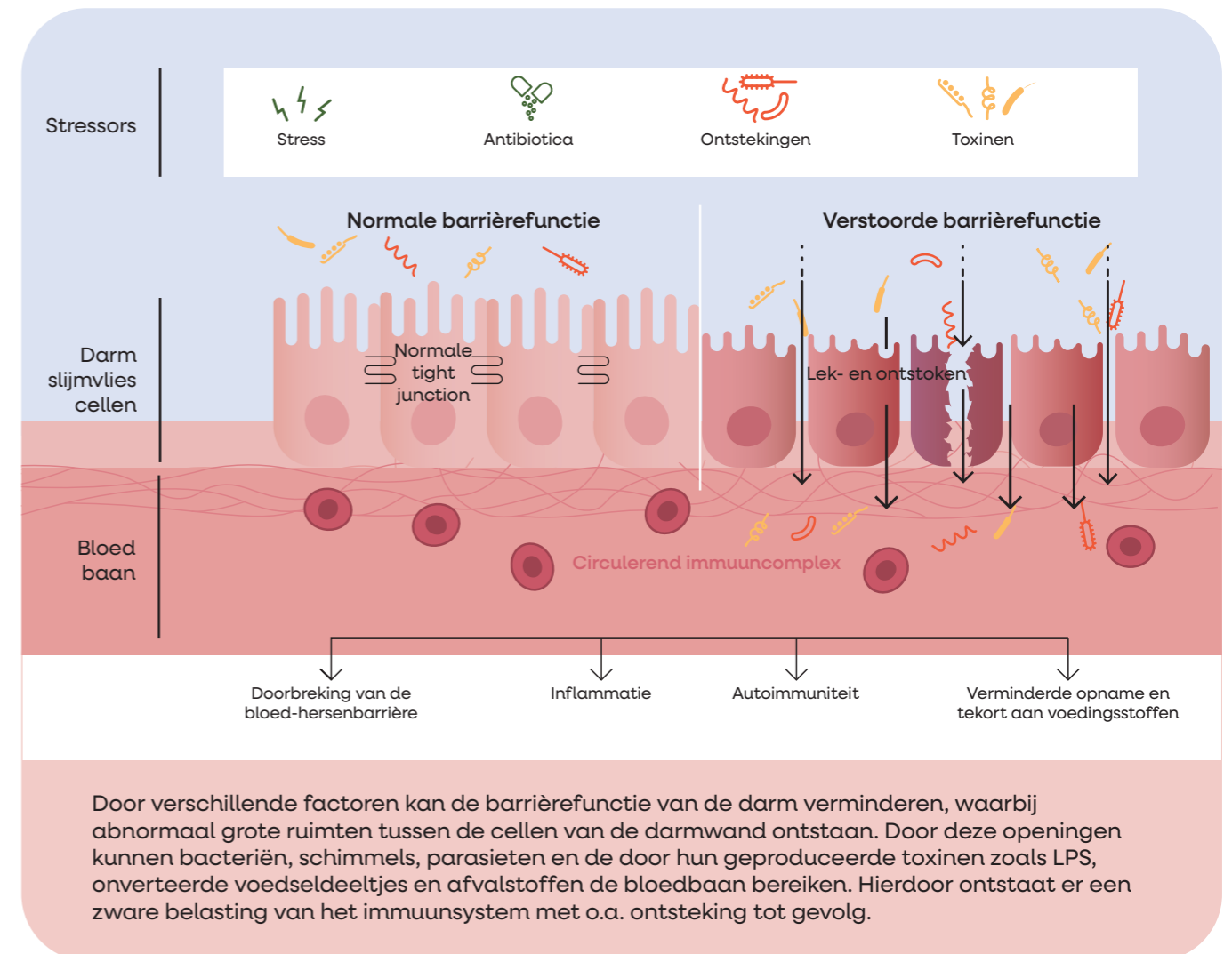
ervaart in een remissieperiode een verminderde kwaliteit van leven ten gevolge van IBD.¹⁵ Ondanks intensief onderzoek is de precieze oorzaak van IBD niet bekend.

OORZAKEN VERMINDERDE DARBARRIÈREFUNCTIE

De darmbarrièrefunctie hangt samen met de mate van doorlaatbaarheid van de darmwand. De doorlaatbaarheid van de darmwand wordt gereguleerd door tight junctions. Dit zijn eiwitstructuren die de darmepitheelcellen met elkaar verbinden. Onder normale omstandigheden zijn deze tight junctions gesloten en worden schadelijke stoffen niet doorgelaten naar de bloedbaan. Bij een verminderde darmbarrièrefunctie werken de tight junctions niet meer optimaal, waardoor de darmwand meer doorlaatbaar wordt (verhoogde permeabiliteit). Daardoor worden niet alleen selectief voedingsstoffen naar de bloedbaan doorgelaten, maar kunnen ook toxische stoffen en ziekteverwekkers de darmwand passeren en in de bloedbaan terechtkomen. Dit leidt tot (over)activatie van het immuunsysteem (afbeelding 1). Daarnaast wordt de darmwand door een verminderde productie van beschermende stoffen blootgesteld aan de darminhoud. Dit kan de darmwand verder beschadigen, waardoor de darmdoorlaatbaarheid toeneemt.



Afb. 1. Tight junctions



GEZONDHEIDSKLACHTEN EN BEHANDELING BIJ IBD

KLINISCHE ZIEKTESYMPTOMEN

Een opvlamming van IBD gaat gepaard met ingrijpende gezondheidsproblemen. De meeste mensen ervaren problemen zoals een verstoorde ontlasting (diarree of juist obstipatie), krampen, aandrang, verminderd hongergevoel, bloed- en gewichtsverlies, opgeblazen gevoel en dagelijks vaak (tot 15 keer) en lang toiletbezoek.^{1,8,9} De ernst van de symptomen kan van moment tot moment en per patiënt sterk variëren. Soms zijn de klachten niet of nauwelijks aanwezig, terwijl in andere periodes een ziekenhuisopname of operatie nodig is. Naar schatting heeft 20 tot 30% van de UC-patiënten één keer in het leven een periode die tot een levensbedreigende situatie kan leiden en acute opname in het ziekenhuis tot gevolg heeft.¹⁰

MEDICATIE

De huidige behandeling van IBD is bijna altijd gericht op de klinische uitkomsten zoals de activiteit van de ziekten en het behalen en behouden van remissie. Hiervoor wordt medicatie gebruikt zoals ontstekingsremmers (mesalazinepreparaten en corticosteroiden), immunosuppressiva, antibiotica en diarree remmers. Deze medicijnen werken niet voor iedere patiënt even goed; 30 tot 50% van de patiënten (afhankelijk van het medicijn) heeft er geen baat bij. Ook kunnen ze bijwerkingen hebben die de kwaliteit van leven niet ten goede komt, zoals misselijkheid en diarree. Bij de focus op remissietijdverlenging staat vaak de klinische

benadering voorop. Voor de patiënt zelf echter is de kwaliteit van leven van veel groter belang, omdat dit het dagelijks functioneren beïnvloedt.^{11,13,14}

KWALITEIT VAN LEVEN

IBD heeft een significante invloed op de kwaliteit van leven.^{7,9,11,12} Op het fysieke vlak noemen mensen vaak vermoeidheid en overgevoeligheid voor bepaalde etens- of drinkwaren. De invloed op psychisch vlak omvat vooral de angst voor het verloop en de gevolgen van de ziekte of eventuele bijkomende ziektes. De ziekte is altijd aanwezig en de onvoorspelbaarheid ervan heeft invloed op de stemming, activiteiten die mensen ondernemen, werk en sociale contacten.^{7,9,11} Dit kan leiden tot een (gevoel van) verlies van controle, sociale isolatie, een kwetsbare mentale gezondheid en verminderde educatieve en professionele mogelijkheden.^{9,12} Patiënten ervaren regelmatig dat de kwaliteit van leven minder aandacht krijgt vanuit de medische behandelaars, terwijl de kwaliteit van leven een grote invloed heeft op het dagelijks functioneren.^{7,9,12}

ROL VAN HET DARMMICROBIOOM

Bij mensen met IBD is aangetoond dat zij een andere samenstelling hebben van het darmmicrobioom dan gezonde mensen.¹⁶⁻¹⁸ Er is sprake van een verlaagde diversiteit en verlaagde aantallen van gunstige bacteriën zoals lactobacillen, bacteroidetes, firmicutes en andere butyraatproducerende bacteriën, vooral in

gebieden in de darm waar een actieve ontsteking is.^{16,19} Butyraat, een korteketenvetzuur, heeft een ontstekingsremmende werking. Een verminderde aanwezigheid van butyraatproducerende bacteriën zorgt ervoor dat ontstekingen minder goed worden geremd. Daarnaast zijn er juist meer *Actinobaccillus* en enterobacteriën zoals *E. coli*- en *Klebsiella*-soorten aanwezig bij mensen met IBD. Deze bacteriën staan bekend als pathogeen, wat inhoudt dat ze ontstekingen kunnen veroorzaken.^{16,19}

Een groot aantal onderzoeken heeft aangetoond dat veranderingen in het darmmicrobioom een belangrijke rol kunnen spelen bij het ontstaan en de ontwikkeling van UC.³² Bij mensen met CD is er een relatie aangetoond tussen afname van de diversiteit in het darmmicrobioom en toename in ziekteactiviteit.²⁰

OORZAAK OF GEVOLG

Het is niet duidelijk of de afwijkend darmmicrobioom een oorzaak of een gevolg is van IBD.^{16,18} Wel is er een relatie tussen het gebruik van antibiotica en IBD. Antibioticagebruik is geassocieerd met een verhoogd risico op IBD, vooral bij mensen van 40 jaar en ouder en binnen 2 jaar na het gebruik van antibiotica. Het risico neemt toe naar mate er vaker antibiotica worden gebruikt en als er antibiotica worden gebruikt die specifiek zijn gericht op gastro-intestinale pathogenen. De oorzaak van deze verhoogde risico's wordt toegeschreven aan het feit dat antibioticagebruik de diversiteit van het microbiom vermindert en leidt tot langdurige microbiële veranderingen in de darm.³³

MICROBIOTATRANSPANTATIE

In fecale microbiota transplantatiestudies (FMT) wordt een positief effect gezien op het darmmicrobioom. Bij FMT wordt ontlasting rijk aan darmbacteriën van een gezonde donor met een verondersteld gezond microbiom overgebracht naar een patiënt met IBD wiens microbiom 'on gezond' is en mogelijk bijdraagt aan voortdurende ontsteking. FMT is gericht op het herstellen van een gezonde microbiële samenstelling van de darm, wat ontstekingen kan verminderen en het evenwicht in het darmmicrobioom kan herstellen. Het precieze werkingmechanisme van FMT bij IBD is nog niet volledig bekend, maar er wordt aangenomen dat sprake is van een combinatie van directe en indirecte effecten op het immuunsysteem en het darmmicrobioom (afbeelding 2).³⁵ FMT helpt de darmbarriërefunctie te verbeteren door de productie van korteketenvetzuren, vooral butyraat, en galzuren te verhogen. FMT herstelt ook de immunofunctie via verschillende mechanismen, waaronder het remmen van de productie van ontstekingsstoffen. Microbiotatransplantatie lijkt echter vooralsnog geen langetermijneffect te hebben.

PROBIOTICA EN KLINISCHE EFFECTEN

Probiotica kunnen een rol spelen in het verminderen van klachten bij mensen met IBD. De interesse in het gebruik van probiotica bij IBD als vervangende of aanvullende therapie is groeiende, omdat probiotica op een veilige manier het darmmicrobioom beïnvloeden en geen of nauwelijks bijwerkingen geven.^{8,19,21,22}

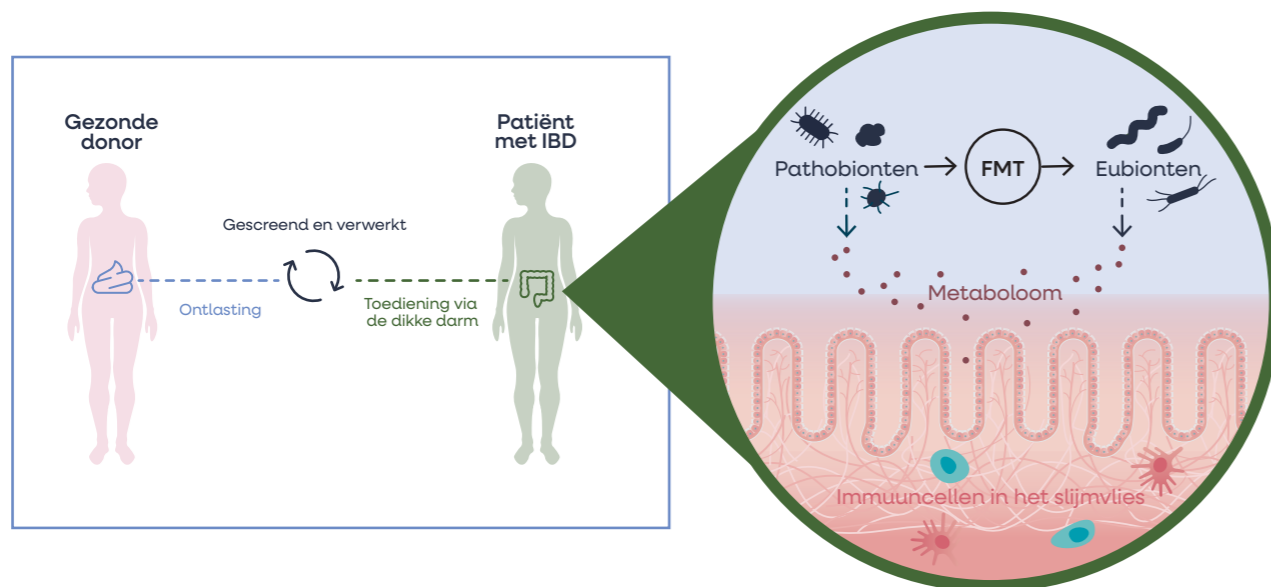
Multispecies probiotica, probiotica die bestaan uit meerdere bacteriestammen, kunnen de remissietijd van UC en pouchitis verlengen.^{5,19,22-25,32} De belangrijkste werkingmechanismen waarop dit effect berust, zijn het beïnvloeden van de samenstelling en activiteit van het darmmicrobioom, het beïnvloeden van het immuunsysteem en het versterken van de darmbarrière.³² Verschillende bacteriestammen hebben verschillende eigenschappen, waardoor de werking van een multispecies probiotica afhankelijk is van de precieze samenstelling.

PROBIOTICA EN KWALITEIT VAN LEVEN

Naast remissietijdverlenging blijkt uit onderzoek dat mensen met IBD die probiotica gebruiken vooral een betere kwaliteit van leven ervaren. Twee RCT's^{26,27} toonden aan dat mensen met pouchitis die multispecies probiotica gebruikten, een hogere kwaliteit van leven rapporteerden dan mensen die geen probiotica gebruikten. Gionchetti et al.²⁶ zagen dat de score op de kwaliteit van leven één maand na gebruik van probiotica langzaam toenam. Een van de aspecten die gunstig veranderde, was een verminderde frequentie van de stoelgang. De mensen in de placebogroep gingen zo'n acht keer per dag naar het toilet, terwijl dit in de probioticagroep rond de vijf keer was.

Vergelijkbare effecten werden ook in een derde studie gevonden, waarbij geen controlegroep aanwezig was.²⁸ De 23 mensen met pouchitis die probiotica kregen, rapporteerden vier weken na gebruik een verminderde frequentie van de stoelgang. Zij rapporteerden ook een hogere kwaliteit van leven, gemeten op een algemene scoringslijst, vergeleken met daarvoor. Ook bij mensen met UC lijken probiotica een positief effect te hebben op de kwaliteit van leven. Fujimori et al.²⁹ deden onderzoek naar multispecies probiotica bij 120 mensen met UC. In deze RCT zagen de onderzoekers na vier weken dat de kwaliteit van leven verbeterde, maar nog niet tot een statistisch significant niveau.

Afb. 2. Overzicht van de werking van fecale microbiota transplantatie (FMT) bij inflammatoire darmziekten (IBD)



● Triacylglycerol, Tetrapyrrool, KKVZ en Secundaire galzuren

ECOLOGIC® 825

De multispecies probiotische formulering Ecologic® 825 is speciaal ontworpen voor het gebruik bij IBD. De bacteriën in Ecologic® 825 zijn specifiek geselecteerd op hun in vitro vermogen om de groei van *C. difficile* en *E. coli* te remmen. Dit zijn twee pathogene bacteriesoorten die in verhoogde mate lijken voor te komen bij IBD. Daarnaast hebben de bacteriën in deze formulering het vermogen om het lichaam aan te zetten tot de aanmaak van ontstekingsremmende cytokines, waardoor ontstekingen geremd worden. Dit is ook van invloed op ontstekingen in de darm als gevolg van IBD. Ecologic® 825 bevat de volgende bacteriën: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* W51, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lacticaseibacillus paracasei* W56, *Lacticaseibacillus paracasei* W20, *Lactiplantibacillus plantarum* W62, *Ligilactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* W19. De formulering is gericht op het verbeteren van de kwaliteit van leven van IBD-patiënten.

UC EN CD

Naar het gebruik van Ecologic® 825 zijn verschillende onderzoeken gedaan. Uit een pilotstudie met 60 mensen (40 met UC en 20 met CD) blijkt dat 77% van de mensen met UC zich beter voelde na twee maanden gebruik van de formulering.³⁰ Van de patiënten gaf 68% aan dat dit effect al na één maand merkbaar was. Bij de 20 mensen met CD was het resultaat ook aanwezig, maar iets minder groot; na één maand merkte 35% verbetering en na twee maanden was dit gestegen naar 59%.

MAAGDARMKLACHTEN

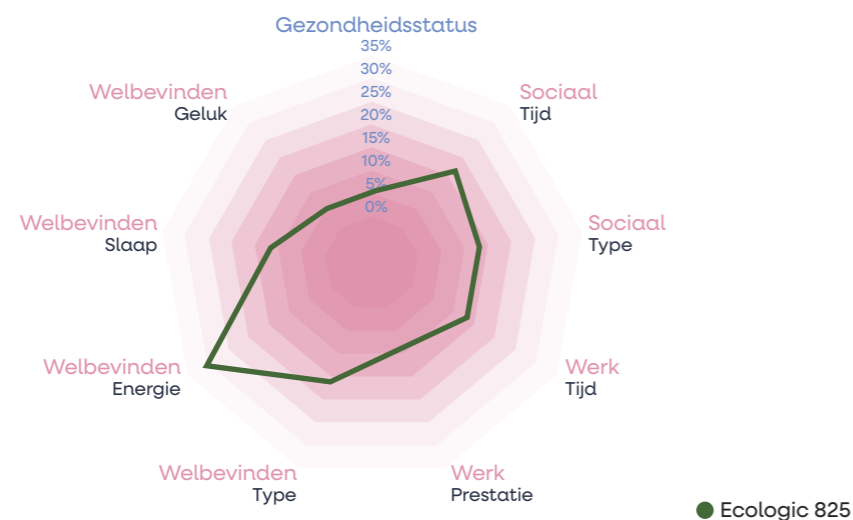
Een andere studie onder leiding van onderzoeker Van der Geest³¹ onderzocht het effect van verschillende probiotische formuleringen, waaronder Ecologic® 825, op onder meer de frequentie van maagdarmlachtingen. De mensen met IBD in deze studie die deze formulering innamen, rapporteerden na veertien dagen verbeteringen van 11 tot 42% op de frequentie van maagdarmlachtingen. De grootste verbetering (42%) was te zien op het gebied van misselijkheid.

KWALITEIT VAN LEVEN

Van der Geest et al.³¹ onderzochten ook de effecten van Ecologic® 825 op de ervaringen van patiënten met betrekking tot hun kwaliteit van leven. Ze vonden een significante verbetering in de kwaliteit van leven in de totale groep die deze formulering gebruikte met een toename van 32% in energieniveau, terwijl in de IBD-groep met het energieniveau met maar liefst 94% toenam (afbeelding 3).

Van der Waal et al.⁷ includeerden 23 mensen met UC, waarvan 14 mensen Ecologic® 825 gebruikten. Van deze 14 patiënten rapporteerden 9 mensen dat ze één of meer effecten bemerkten. Voor 4 van deze mensen had Ecologic® 825 grote invloed op hun kwaliteit van leven, voor 3 mensen een gemiddelde invloed en 2 personen merkten wel een positief effect, maar dit had niet direct invloed op de kwaliteit van leven. Geen enkele gebruiker rapporteerde nadelen van het gebruik. De meeste verbeteringen (bij 64% van de gebruikers) lagen op het fysieke domein van kwaliteit van leven. Met

Afb. 3. Verbetering van kwaliteit van leven bij gebruikers van die Ecologic® 825



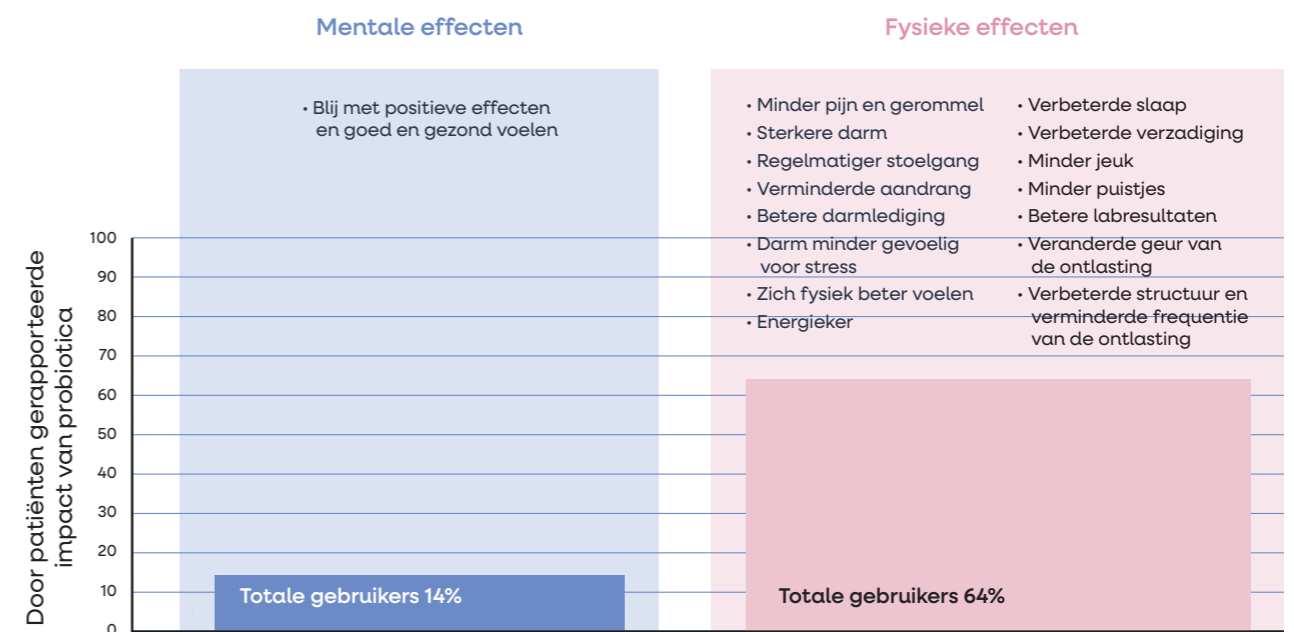
name een vermindering van de frequentie van de stoelgang werd genoemd en een verbetering van de consistentie van de ontlasting. 14% van de gebruikers rapporteerde psychologische effecten (afbeelding 4).

DARMBARRIÈRE, ONTSTEKINGEN, KORTEKETENVETZUREN EN IBD-SYMPTOMEN

In een caseserie-studie beschrijven Van Hemert et al.³³ dat 14 patiënten die gedurende acht weken Ecologic® 825 innamen, een significante vermindering lieten zien in zonuline in de ontlasting. Zonuline is een enzym dat de tight junctions opent die de cellen van de darmwand bijeenhouden,

waardoor ruimte ontstaat tussen de darmcellen. Dit leidt tot verhoogde doorlaatbaarheid van de darm. Daarnaast nam de ontstekingsmarker hooggevoelig c-reactieve proteïne (hsCRP) significant af. Bevindingen van Moser et al.³⁴ sluiten daarbij aan. Zij deden onderzoek met toediening van Ecologic® 825 onder tien IBD-patiënten met diarree, gedurende vier weken. Er werd een significante afname gezien in zonuline in de ontlasting. Daarnaast verbeterden ontstekingswaarden in de darm zoals CD4+ T-cellen significant, wat duidt op een vermindering van ontstekingen. Tot slot was een stijging te zien in de gunstige korteketenvezuren acetaat en butyraat en verminderde de ernst van de IBD-symptomen.

Afb. 4. Probiotica verbetert de kwaliteit van leven op het gebied van fysieke en psychologische effecten



CONCLUSIE

IBD kan leiden tot ernstige gezondheidsklachten en een sterk verminderde kwaliteit van leven. Er is nog geen oplossing die tot genezing van de ziekte leidt, waardoor de behandeling zich richt op het verlengen van de remissietijd en het verhogen van de kwaliteit van leven. Probiotica kunnen daarin een rol vervullen door klinische parameters te beïnvloeden zoals de samenstelling en activiteit van het darmmicrobioom, het beïnvloeden van het immuunsysteem, het versterken van de darmbarrière, en verlichting van symptomen. Het effect van probiotica is altijd stamspecifiek. Een reeks klinische studies met de Ecologic® 825 laat zien dat door het gebruik van deze specifieke probioische formulering de darmbarrière verbetert, maagdarmlachtingen afnemen en hierdoor de kwaliteit van leven verbetert.

REFERENTIES

1. Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., Cortot, A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140 (6) (2011), pp. 1785-1794.
2. Ghione, S., Sarter, H., Fumery, M., Armengol-Debeir, L., Savoye, G., Ley, D., The Epimad, G. Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's Disease (1988–2011): a population-based study of French adolescents. *Am. J. Gastroenterol.*, 113 (2017), p. 265.
3. Loftus Jr, E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 126 (6) (2004), pp. 1504-1517.
4. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:720-7
5. da Silva, B.C., Lyra, A.C., Rocha, R., Santana, G.O. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.*, 20 (28) (2014), pp. 9458-9467.
6. Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland. 2019. at <https://www.crohn-colitis.nl/>.
7. Van der Waal, M.B., Flach, J., Browne, P.D., Besseling-van der Vaart, I., Claassen, E., van de Burgwal, L.H.M. Probiotics for improving quality of life in ulcerative colitis: Exploring the patient perspective. *Pharma Nutrition* 2019.
8. Sivamaruthi, B.S. A comprehensive review on clinical outcome of probiotic and synbiotic therapy for inflammatory bowel diseases. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2018 8;3:179-186.
9. Byron, C., Cornally, N., Burton, A., Savage, E. Challenges of living with and managing inflammatory bowel disease: A meta-synthesis of patients' experiences. *J Clin Nurs* 2020 Feb;29(3-4):305-319.
10. Dulai, P.S. Jairath, V., Acute severe ulcerative colitis: latest evidence and therapeutic implications, *Ther. Adv. Chronic Dis.* 9 (2) (2018) 65-72.
11. van der Have, M., van der Aalst, K.S., Kaptein, A.A., Leenders, M., Siersema, P.D., Oldenburg, B., Fidder, H.H. Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014 Feb;8(2):93-106.
12. Fourie, S., Jackson, D., Aveyard, H. Living with Inflammatory Bowel Disease: A review of qualitative research studies. *Int J Nurs Stud.* 2018 Nov;87:149-156.
13. Kemp, K., Griffiths, J., Lovell, K. Understanding the health and social care needs of people living with IBD: a meta-synthesis of the evidence, *World J. Gastroenterol.* 18 (43) (2012) 6240-6249.
14. Hjortswang, H., Ström, M., Almer, S. Health-related quality of life in Swedish patients with ulcerative colitis, *Am J Gastroenterol.* 93 (11) (1998) 9.
15. Derwa, Y., Gracie, D.J., Hamlin, P.J., Ford, A.C. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Aug;46(4):389-400.
16. Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T, Che T, Zhang C. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? *IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. Pathogens.* 2019 Aug 13;8(3):126.
17. Bjarnason, I., Sission, G., Hayee, B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammopharmacology* . 2019 Jun;27(3):465-473.
18. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT (2017) Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14:573-584.
19. Ghouri, Y.A., Richards, D.M., Rahimi, E.F., Krill, J.T., Jelinek, K.A., DuPont, A.W. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* . 2014 Dec 9;7:473-87.
20. Gevers, D., Kugathasan, S., Denson, L.A., Vázquez-Baeza, Y., Van Treuren, W., Ren, B., Morgan, X.C. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014, 15, 382-392.
21. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf> (2017)
22. Coriat, J.Y., Azuero, J., Rosselli, D. A Review of the Literature on the Use of Probiotics to Treat Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. *Rev Col Gastroenterol* 2017 32;2.
24. Forbes, A., Escher, J., Hébuterne, X., Klęk, S., Krznaric, Z., Schneider, S., Shamir, R., Stardelova, K., Wierdsma, N., Wiskin, A.E., Bischoff, S.C. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* . 2017 Apr;36(2):321-347.
25. Silva NOE, de Brito BB, da Silva FAF, Santos MLC, de Melo FF. Probiotics in inflammatory bowel disease: Does it work? *World J Meta-Anal* 2020; 8(2): 54-66.
26. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1202-1209.
27. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*. 2004;53(1):108-114.
28. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C, Brigidi P, Vitali B, Straforini G, Campieri M. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007 Dec;50(12):2075-82; discussion 2082-4.
29. Fujimori, S., Gudis, K., Mitsui, K., Seo, T., Yonezawa, M., Tanaka, S., Sakamoto, C. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis, *Nutrition* 25 (5) (2009) 520-525.
30. Winclove Probiotics. *Ecologic® 825*. A multispecies probiotic food supplement for IBD. *Nutrafoods*7, 3 (2008).
31. Van der Geest AM, Besseling-van der Vaart I, Schellinger-de Goede EM, van der Waal MB, Claassen E, Flach J, van de Burgwal LHM. Multispecies probiotics promote perceived human health and wellbeing: insights into the value of retrospective studies on user experiences. *Benef Microbes*. 2021 Oct 11;12(5):413-430.
32. Guo J, Li L, Cai Y, Kang Y. The development of probiotics and prebiotics therapy to ulcerative colitis: a therapy that has gained considerable momentum. *Cell Commun Signal*. 2024 May 14;22(1):268. Erratum in: *Cell Commun Signal*. 2024 May 27;22(1):294.
33. Faye AS, Allin KH, Iversen AT, et al. Antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study. *Gut* 2023;72:663-670
34. Moser, Adrian & Spindelboeck, Walter & Halwachs, Bettina & Strohmaier, Heimo & Kump, Patrizia & Gorkiewicz, Gregor & Högenauer, Christoph. (2019). Effects of an oral synbiotic on the gastrointestinal immune system and microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *European Journal of Nutrition*. 58. 10.1007/s00394-018-1826
35. Arora U, Kedia S, Ahuja V. The practice of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2024 Jan;22(1):44-64.

Deze wetenschappelijke brochure informeert gezondheidsprofessionals over onderzoeken en inzichten met betrekking tot de rol van het microbioom en probiotica in darmontstekingsziekten.



tt. Vasumweg 221
1033 SJ Amsterdam
Nederland

020 435 02 35
www.winandweetmeer.nl
service@winandweetmeer.nl