

Saccharomyces Boulardii

Hoe kan *Saccharomyces Boulardii* als probioticum ingezet worden naast de reguliere behandeling van diarree bij acute- en chronische maagdarmaandoeningen door de diëtist?

Saccharomyces Boulardii

Hoe kan *Saccharomyces Boulardii* als probioticum ingezet worden naast de reguliere behandeling van diarree bij acute- en chronische maagdarmaandoeningen door de diëtist?

De Haagse Hogeschool
Opleiding Voeding en Diëtetiek
Johanna Westerdijkplein 75
Den Haag
Tel. 070 4458300

Periode:
Begeleiding Haagse Hogeschool:
Begeleiding Disolut:
Auteur:

september 2013- februari 2014
M.C. Baauw
R. Hiemstra
Ashita Sewnath
Poolsezoom 48
2912GJ Nieuwerkerk a/d IJssel
ashitasewnath@hotmail.com
10072462

Voorwoord

Voor u ligt mijn scriptie, welke het resultaat is van een literatuur- en praktijkonderzoek naar de plaats van *Saccharomyces Boulardii* (SB) bij de behandeling van diarree door de diëtist, in opdracht van het bedrijf Disolut. Met deze scriptie zal ik de opleiding Voeding en Diëtetiek afronden.

Mijn literatuuronderzoek beschrijft wat het effect van de gist SB als probioticum is bij diarree door acute- en chronische maagdarmaandoeningen en in welk gedeelte van de behandeling SB effectief ingezet kan worden. Om het literatuuronderzoek te ondersteunen zijn er interviews afgenomen met diëtisten met een eigen praktijk die het probioticum Boulardii van Disolut gebruiken. De resultaten van het literatuur- en praktijkonderzoek zijn gebruikt voor het opstellen van teksten voor een folder en commerciële website voor diëtisten en consumenten die Boulardii gebruiken of willen gaan gebruiken. De folder en website zullen gemaakt worden door de opdrachtgever en worden gebruikt ter promotie van het product Boulardii. Het literatuuronderzoek dient als naslagwerk voor diëtisten over SB op basis van wetenschappelijke informatie. Ik hoop dat verspreiding van de folder, de commerciële website en het literatuuronderzoek ervoor zorgen dat het product Boulardii meer bekendheid krijgt en dat de evidence-based informatie diëtisten ervan overtuigd om het product te gaan gebruiken. De Engelstalige artikelen zijn van een hoog level of evidence en laten zien dat de inzet van SB bij verschillende aandoeningen effectief is.

Ik wil ten eerste Remko Hiemstra bedanken dat ik deze opdracht kon doen. Hij heeft door de weken heen veel moeite gedaan om mij te helpen bij het zoeken van informatie en tips gegeven over de aanpak. Deze scriptie heeft mij verbeterd in de rol van onderzoeker en rol manager voeding. Graag zou ik na de opleiding weer een opdracht willen uitvoeren voor Disolut. Ten tweede wil ik Marjolein Baauw bedanken voor de begeleiding via de Haagse Hogeschool. Tot slot wil ik de diëtisten bedanken die geïnteresseerd waren deel te nemen aan mijn praktijkonderzoek.

Graag wil ik u veel leesplezier wensen.

Ashita Sewnath
Nieuwerkerk a/d IJssel, februari 2014

Samenvatting

Het bedrijf Disolut hoopt met een nieuw product genaamd Boulardii op de markt te kunnen komen. Omdat de Nederlandse diëtist niet bekend is met Boulardii, is uitgezocht welke effecten de gist *Saccharomyces Boulardii* heeft bij verschillende typen diarree en welke plaats het product kan hebben naast de huidige behandeling van diarree door de Nederlandse diëtist. Hiervoor is de onderzoeksvraag opgesteld: Hoe kan *Saccharomyces Boulardii* als probioticum ingezet worden naast de reguliere behandeling van diarree bij acute- en chronische maagdarmaandoeningen door de diëtist?

Het literatuuronderzoek was gebaseerd op bewijs van de volgende databases: PubMed, PubMed Health, PMC, Cochrane, Medline, NCBI, MeSH, CINAHL en Google Scholar. De artikelen hadden level A1 of A2 voor de mate van bewijs.

Voor het praktijkonderzoek zijn er twaalf diëtisten benaderd die een gestructureerde vragenlijst moesten beantwoorden om zo te achterhalen hoe Boulardii ingezet wordt in de praktijk. De diëtisten waren afkomstig van Natuur Diëtisten Nederland, Diëtistenpraktijk Health Risk Control en Diëtisten Coöperatie Nederland.

SB kan op basis van meta-analyses effectief ingezet worden bij de preventie van antibiotica-geassocieerde diarree bij volwassenen en kinderen en bij de preventie van reizigersdiarree. De randomised-controlled trials ondersteunen het gebruik van de gist bij de vermindering van de symptomen bij een *H. pylori* infectie als aanvulling op de standaard tripel therapie en bij preventie enterale-voedingsgerelateerde diarree.

Geen van de twaalf geïnterviewde diëtisten gebruikte Boulardii in de praktijk en één diëtist heeft ervan gehoord. De gist *Saccharomyces Boulardii* is vrijwel onbekend. Er worden twee probiotica door de diëtisten gebruikt die SB bevatten, dit zijn GiSol 30C en Bio-strath.

Voordat de diëtisten SB inzetten in de behandeling willen zij meer informatie over het literatuuronderzoek, een goede prijs van het product voor de cliënt, een goede beschikbaarheid van Boulardii, een goede inkoopprijs voor de diëtist en informatie over ervaringen met het product van collega's. Er zijn meer onderzoeken nodig om de effecten van SB bij chronische maag- darmaandoeningen, acute infectieuze diarree en terugkerende episodes van CDI te onderzoeken, maar de huidige onderzoeken laten gunstige effecten bij het verminderen van diarree zien. Met de gevonden informatie zal een website en een brochure ontwikkeld worden.

Inhoudsopgave

Samenvatting

1. Inleiding	2
2. Methode van onderzoek	4
2.1 Literatuuronderzoek	4
2.1.1 Databases	4
2.1.2 Zoektermen en zoekmethode	4
2.1.3 Inclusie- en exclusiecriteria	4
2.1.3 Data-verwerking	5
2.2 Praktijkonderzoek	5
2.2.1 Type onderzoek	5
2.2.1 Plaats en periode van het onderzoek	5
2.2.3 Populatie en steekproefgrootte	5
2.2.4 Methode van dataverzameling	5
2.2.5 Data-verwerking en data-analyse	6
2.3 Kwaliteitsaspecten onderzoek	6
2.3.1 Betrouwbaarheid	6
2.3.2 Validiteit	6
3. Resultaten	7
3.1 Literatuuronderzoek	7
3.1.1 Saccharomyces Boulardii(SB)	7
3.1.1.1 Probiotica	7
3.1.1.2 De geschiedenis van SB	7
3.1.1.3 Taxonomie en eigenschappen	7
3.1.2 Werkingsmechanisme	8
3.1.3 Wetenschappelijke onderzoeken	10
3.1.3.1 Effectiviteit van SB bij acute maag-darmaandoeningen	10
3.1.3.2 Effectiviteit van SB bij chronische maag-darmaandoeningen	18
3.2 Praktijkonderzoek	21
4. Conclusie	24
4.1 Literatuuronderzoek	24
4.2 Praktijkonderzoek	24
5. Discussie en aanbevelingen	25
Literatuurlijst	26
Bijlagen	
Bijlage 1 Afbeeldingen en tabellen	
Bijlage 2 Interview	
Bijlage 3 Labelen interviews	
Bijlage 4 Tekst voor brochure	
Bijlage 5 Tekst voor commerciële website	

1. Inleiding

Disolut, opgericht in 2008, is een klein bedrijf dat zich bezighoudt met oplossingen voor maag-darm klachten. Disolut's eerste product is Disolact lactase en wordt toegepast bij lactose intolerantie. Met een nieuw product genaamd Boulardii hoopt Disolut een nieuwe waardevolle bijdrage te kunnen leveren aan de diarreeklachten bij mensen met maag-darm klachten.

Het probioticum Boulardii bestaat uit capsules waarin de gist *Saccharomyces Boulardii* zit verwerkt. *Saccharomyces Boulardii* is een gist geïsoleerd uit lychee fruit. Het probioticum dankt de naam aan de Franse wetenschapper Henri Boulard. Het probioticum Boulardii werd voor het eerst in Frankrijk gebruikt bij de behandeling van diarree¹.

Het gebruik van SB is bij de volgende aandoeningen onderzocht: antibiotica-geassocieerde diarree, *Clostridium difficile* infecties, *Helicobacter pylori* infecties, acute diarree, enterale-voedingsgerelateerde diarree, reizigersdiarree, de ziekte van Crohn, Colitis Ulcerosa, Prikkelbare darmsyndroom, giardiasis en HIV-gerelateerde diarree²⁻³⁻⁴. Het gebruik als een probioticum is volgens een systematische review en een meta-analyse effectief en veilig bij verschillende soorten diarree en SB blijkt het meest effectief bij zowel de preventie van diarree als gevolg van een antibioticabehandeling als door terugkerende infecties met *Clostridium difficile*². De werking van SB berust op het herstellen van de darmflora, het vernietigen van pathogene stoffen, het remmen van de werking van toxines en het herstellen van het absorptievermogen van het slijmvlies van de dunne darm². Deze werkingen leiden tot een verminderde frequentie en duur van de diarree en een verbetering van de consistentie van de stoelgang bij acute en chronische maag-darmaandoeningen⁴⁻⁵.

Het gebruik van probiotica en de dieetbehandelingsrichtlijnen door de Nederlandse diëtist bij diarree door acute-of chronische maag-darmaandoeningen heeft als doel om de voedingstoestand te handhaven of te verbeteren en het verbeteren van het ontlastingspatroon⁶⁻⁷. Voor diëtisten die probiotica inzetten binnen hun behandelingen was Boulardii tot voor kort niet verkrijgbaar in Nederland, maar wel in België. Dit product genaamd Enterol bevat SB en is bij twee indicaties erkend: bij de behandeling van acute diarree bij kinderen als aanvulling op orale rehydratie en als preventie van diarree door antibiotica⁸. Omdat de Nederlandse diëtist niet bekend is met Boulardii, zal er uitgezocht worden welke effecten SB heeft bij verschillende typen diarree en welke plaats het product kan hebben naast de huidige behandeling van diarree door de Nederlandse diëtist. Naar aanleiding van deze gegevens is de volgende onderzoeksvraag opgesteld: Hoe kan *Saccharomyces Boulardii* als probioticum ingezet worden naast de reguliere behandeling van diarree bij acute- en chronische maagdarmaandoeningen door de diëtist? Om de onderzoeksvraag te beantwoorden zijn er twee deelvragen opgesteld:

-Wat brengt de literatuur naar voren over *Saccharomyces Boulardii*?

-Hoe kan het product Boulardii van het bedrijf Disolut ingezet worden door de Nederlandse diëtist bij de behandeling van diarree?

De centrale doelstelling is om aan de hand van een wetenschappelijk naslagwerk informatie te verschaffen aan de diëtist, waarin naar voren komt bij welke acute- en chronische maagdarmaandoeningen SB gebruikt kan worden, wat het effect ervan is op de diarree bij deze aandoeningen en in welk gedeelte van de behandeling SB het beste ingezet kan worden. Er zijn twee subdoelstellingen; de eerste is om door middel van een praktijkonderzoek te kijken hoe diëtisten gebruik maken van Boulardii in de praktijk, zodat deze informatie ondersteuning biedt aan het literatuuronderzoek en de tweede is het opstellen van teksten voor een brochure en een commerciële website die de opdrachtgever zelf maakt met als doel informatie te verschaffen voor consumenten en diëtisten die Boulardii gebruiken of willen gaan gebruiken.

Om de centrale doelstelling te beantwoorden zijn er bij het literatuuronderzoek wetenschappelijke artikelen gebruikt met het hoogste level of evidence (A1 en A2), om zo de

effectiviteit van SB te ondersteunen bij de beschreven aandoening. Voor de subdoelstelling zijn er tien diëtisten geïnterviewd aan de hand van een gestructureerd interview waarin het gebruik van SB door de diëtist het literatuuronderzoek moet ondersteunen.

De uitkomsten van het onderzoek zijn relevant voor de diëtist en voor consumenten die Boulardii gebruiken of willen gaan gebruiken bij de behandeling van diarree. Het product was nog niet eerder verkrijgbaar op de markt. De diëtist kan met de wetenschappelijke informatie bepalen of Boulardii gebruikt gaat worden in de praktijk en de folder en website geven informatie voor diëtisten en consumenten.

2. Methode van onderzoek

Dit hoofdstuk bevat de aanpak van het literatuuronderzoek en het praktijkonderzoek. Het literatuuronderzoek had als doel om de centrale onderzoeksvraag te beantwoorden: Hoe kan *Saccharomyces Boulardii* als probioticum ingezet worden naast de reguliere behandeling van diarree bij acute- en chronische maagdarmaandoeningen door de diëtist? Ook werd de eerste deelvraag beantwoord met het literatuuronderzoek: Wat brengt de literatuur naar voren over *Saccharomyces Boulardii*? Het praktijkonderzoek ondersteunde de uitkomsten van het literatuuronderzoek en beantwoorde de tweede deelvraag: Hoe kan het product *Boulardii* van het bedrijf Disolut ingezet worden door de Nederlandse diëtist bij de behandeling van diarree?

2.1 Literatuuronderzoek

2.1.1 Databases

Het literatuuronderzoek was gebaseerd op zoektocht naar bewijs in gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek van de volgende databases: PubMed, PubMed Health, PMC, Cochrane, Medline, NCBI, MeSH, CINAHL en Google Scholar.

In het literatuuronderzoek werden verschillende acute- en chronische maagdarmaandoeningen besproken. De informatie over deze aandoeningen werd ook gezocht bij de volgende Nederlandse en Amerikaanse websites met richtlijnen: Informatorium voor Voeding en Diëtetiek, Artsenwijzer Diëtetiek, Mayo Clinic, National Institutes of Health (NIH), Crohn's & Colitis Foundation of America (CCFA) en National digestive diseases information clearinghouse (NDDIC).

De volgende richtlijnen van gerelateerde Nederlandse instellingen werden gebruikt: Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de CBO-richtlijnen en de LCI-richtlijnen van het RIVM.

Tenslotte werd er informatie gezocht op verschillende websites met wetenschappelijke informatie: Maag lever darm stichting, Farmacotherapeutisch Kompas, Medscape en Medline Plus.

2.1.2 Zoektermen

Bij PubMed werd de level of evidence gekozen door de volgende soort artikelen aan te klikken: randomised-controlled trials, systematic review en meta-analyse. Bij de wetenschappelijke databanken werden de volgende Engelse termen gebruikt: probiotics, history of *Saccharomyces boulardii*, mechanism of *Saccharomyces boulardii*, taxonomy of *Saccharomyces boulardii* en properties of *Saccharomyces boulardii*. *Saccharomyces Boulardii*, SB of *S. Boulardii* werden in de zoekbalk getypt in combinatie met de volgende termen: antibiotic-associated diarrhea, AAD, *Clostridium-difficile*, *Clostridium-difficile* infection, CDI, CD, acute infectious diarrhea, AID, acute diarrhea, acute diarrhea adults, acute diarrhea children, travelers' diarrhea, TD, *H. pylori*, *H. pylori* infection, HPI, enteral-nutrition related diarrhea, tube-feeding diarrhea, IBD's, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, UC, giardiasis, irritable bowel syndrome, IBS, HIV-related diarrhea en AIDS. Bij Google Scholar werden al deze termen ook in het Nederlands vertaald in combinatie met *Saccharomyces Boulardii*, SB of *S. Boulardii*.

Bij het Informatorium voor Voeding en Diëtetiek werden de volgende termen gebruikt in combinatie met alle hiervoor genoemde aandoeningen: antibiotica-geassocieerde diarree, *Clostridium-difficile* infectie, *H. pylori* infectie, acute diarree, reizigersdiarree, enterale-voedingsgerelateerde diarree, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, giardiasis, prikkelbare darm syndroom, HIV-gerelateerde diarree: oorzaken, prevalentie, symptomen, gevolgen en behandeling.

2.1.3 Inclusie- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria: er werd voor de mate van bewijs van SB alleen gebruik gemaakt van: randomised-controlled trials, systematic reviews en meta-analyses.

Exclusiecriteria: er werden geen artikelen gebruikt waarin andere soorten probiotica werden gebruikt of andere stammen van *Saccharomyces boulardii*. Voor de mate van bewijs werden er geen klinische studies, case reports, cohort studie, observationele studies, ongecontroleerde studies, reviews of in-vitro studies gebruikt. Er werden geen artikelen gebruikt voor 2000.

2.1.3 Data-verwerking

Aan de hand van de gevonden literatuur werden er teksten opgesteld voor een brochure en commerciële website en die zijn te vinden in Bijlage 4 en Bijlage 5.

2.2 Praktijkonderzoek

2.2.1 Type onderzoek

Om het literatuuronderzoek te ondersteunen, werd er een kwalitatief onderzoek uitgevoerd, waarbij er bij 10 diëtisten werd onderzocht hoe zij het product *Boulardii* gebruikten in de praktijk bij de behandeling van diarree.

2.2.1 Plaats en periode van het onderzoek

De interviews werden telefonisch of mondeling afgenomen, indien dit niet mogelijk was werd de vragenlijst via de mail verstuurd. De interviews werden afgenomen nadat het literatuuronderzoek was afgerond, van begin december 2013 tot halverwege januari 2014.

2.2.3 Populatie en steekproef

Er werden 10 diëtisten gezocht via het internet, er werd een oproep gedaan via de website van de NVD en er is op internet gezocht naar diëtisten die het product *Boulardii* hebben gebruikt. Er werd daarnaast gezocht naar diëtisten die probiotica gebruikten in hun praktijk en diëtisten die cliënten behandelden met de elf besproken maag-darmaandoeningen. Er zijn verschillende zoektermen gebruikt via Google: *Saccharomyces boulardii* in combinatie met diëtist, *Saccharomyces boulardii* in combinatie met diarree en diëtist, diëtist en probiotica, diëtist en probiotica en diarree en diëtistenpraktijk probiotica.

Op de website van Natuur Diëtisten Nederland stond een adressenlijst van natuurdiëtisten die lid waren van de NVD en ingeschreven stonden in het Paramedische kwaliteitsregister. De diëtisten die gespecialiseerd waren in de volgende onderwerpen werden gemaild: darmklachten, maag-darmklachten, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, darmflora, probiotica en prikkelbare darm. Dit leverde 38 namen op.

Alle diëtisten van diëtistenpraktijk Health Risk Control werden gemaild, dit waren er vijftien, om deel te nemen aan het onderzoek en tien diëtisten met een eigen praktijk die vermeld stonden op de website van Diëtisten Coöperatie Nederland.

Bij de inclusiecriteria werd er rekening mee gehouden dat het product *Boulardii* nog bijna nergens bekend was, daarom werd het opgestelde interview direct gemaild in de bijlage. Tot de exclusiecriteria behoorden diëtisten die niet een eigen praktijk hadden en die niet geregistreerd stonden in het kwaliteitsregister.

2.2.4 Methode van dataverzameling

Er is gekozen voor het opstellen van een interview, omdat het doel van het praktijkonderzoek was om bij diëtisten meer te weten te komen over de behandeling van diarree met SB.

Omdat er weinig over het product *Boulardii* bekend was, werden er verschillende topics opgenomen in de interviews. De interviews werden gestructureerd opgesteld.

De vier categorieën waren: algemene darmklachten, specifieke maag-darmaandoeningen, probiotica en *Saccharomyces Boulardii*. Bij de eerste categorie werden er vier vragen gesteld; er werd gevraagd welke darmklachten er het meest voorkwamen in de praktijk, wat de oorzaak, behandeling hiervan was en het effect van de behandeling op de darmklachten. Bij de tweede categorie werd er gevraagd welke van de elf besproken aandoeningen die in de literatuur werden besproken waarbij SB werd getest, voorkwamen in de praktijk.

Categorie drie had vier vragen; het gebruik van probiotica in de praktijk, de reden voor dit

gebruik, welke soort probiotica en het effect ervan op de klachten. Bij categorie 4 waren er zes vragen. Er werd eerst gevraagd of de diëtist de gist SB kende en het product Boulardii. Indien de diëtist 'nee' antwoorde, werd er doorverwezen naar vraag 6. Bij deze vraag werden eerst de belangrijkste conclusies van het literatuuronderzoek beschreven. Daarna werd er gevraagd of de diëtist bereid was om Boulardii te gebruiken in de praktijk. Indien de diëtist het product gebruikte, werd er gevraagd bij welke aandoening Boulardii gebruikt werd, de duur van de behandeling, de dosis en de effecten op de klachten. Van alle diëtisten die de vragenlijst hadden ingevuld en teruggemaïld hadden, werd er bij categorie 4 gekeken of de diëtist het product gebruikte, omdat dit het belangrijkste gedeelte was voor het beantwoorden van de tweede deelvraag. Indien de diëtist Boulardii gebruikte bij de behandeling van de besproken acute-of chronische maagdarmaandoeningen in de literatuur, werd er telefonisch contact opgenomen om dieper in te gaan op de behandeling. De antwoorden op de vragen werden dan uitgeschreven in de vragenlijst. In Bijlage 2 zit de vragenlijst.

2.2.5 Data-verwerking en data-analyse

Voor de data-verwerking werden de antwoorden van het interview via Word volledig uitgeschreven, indien dit telefonisch werd afgenomen en wanneer de diëtist de antwoorden van de vragen wilde mailen, werd er alleen gekeken of alle vragen waren beantwoord. Alle antwoorden waren in Word getypt, zodat deze kwalitatief geanalyseerd konden worden door middel van labels. De interviews waren verdeeld in vier categorieën met bijbehorende vragen. Via Word werd elke vraag gelabeld, dit leidde tot 18 labels. Onder elk label werd per diëtist het antwoord geschreven. Daarna zorgde deze uitwerking ervoor dat er per label gekeken kon worden hoe vaak een vraag hetzelfde werd beantwoord. Hiervoor werd er per label apart genoemd hoe vaak een bepaald antwoord werd genoemd.

De uitwerkingen leidde tot een overzicht van alle antwoorden per vraag, met een combinatie van open en gesloten vragen, zodat de data compact werd weergegeven en op een consequente manier. Dit zorgde ervoor dat de data in de conclusie konden worden geïnterpreteerd.

2.3 Kwaliteitsaspecten onderzoek

2.3.1 Betrouwbaarheid

Om de interne betrouwbaarheid van het literatuuronderzoek te vergroten, werd er voor de mate van bewijskracht gezocht naar systematische reviews (A1) die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau bevatten en gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie (A2)⁸. Om de betrouwbaarheid van het praktijkonderzoek te vergroten, werden er alleen geregistreerde diëtisten geïnterviewd.

2.3.2 Validiteit

De diëtisten die benaderd werden, waren allemaal geregistreerde in het kwaliteitsregister. Dit werd gecontroleerd via het Kwaliteitsregister voor Paramedici, alle achternamen van de diëtisten werden via de optie 'Registers raadplegen' ingevoerd en gecontroleerd op registratie. Zo bleef de interne validiteit hoog. Om de validiteit te verhogen, kregen alle diëtisten dezelfde vragen.

3. Resultaten

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de gevonden literatuur en de resultaten na een kwalitatieve analyse van de interviews.

3.1 Literatuuronderzoek

3.1.1 *Saccharomyces Boulardii*(SB)

3.1.1.1 Probiotica

Een probioticum is een levend microbiologisch voedingssupplement, dat de gezondheid van de gastheer bevordert, door het microbiële evenwicht in de darm te verbeteren⁹⁻¹⁰⁻¹¹. De grootste probiotische bacteriële genera zijn *Lactobacillus*- en *Bifidobacterium*-soorten en de fungus SB⁶⁻¹². Probiotica hebben een gunstig effect bij obstipatie en diarree¹³⁻¹⁴.

3.1.1.2 De geschiedenis van *Saccharomyces Boulardii*

Saccharomyces cerevisiae stammen worden gebruikt in de bakkerij en bierbrouwerij. Een gerelateerde stam is *Saccharomyces boulardii* en die is ontdekt door de Franse microbioloog Henri Boulard in 1920. De gevriesdroogde vorm van SB wordt gebruikt als probioticum bij diarree. SB is een natuurlijke gist zonder genetische modificatie die is geïsoleerd uit de schil van de lychee¹⁵.

Henri Boulard was in 1920 in IndoChina op zoek naar nieuwe giststammen die gebruikt konden worden voor de wijnproductie. Gisten worden gebruikt voor het maken van wijn, maar Boulard zocht een gist die bestand was tegen hoge temperaturen. In deze periode ontdekte hij dat sommige mensen die een bepaalde thee dronken en kauwden op de schil van de lychee en mangosteen geen cholera- symptomen vertoonden². Cholera is een infectie van de dunne darm door de bacterie *Vibrio cholerae*. De symptomen zijn waterige diarree en braken, verlies van veel water en mineralen, dorst, dehydratie, spierkrampen, verminderde urineproductie, rimpelige huid, invallende ogen, nierfalen en shock¹⁶⁻¹⁷. Het lukte Boulard om de substantie van de schil te isoleren. Het was een stam van een gist die hij *Saccharomyces boulardii* noemde². In 1947 kwam er namens een Frans farmaceutisch bedrijf genaamd Laboratories Biocodex patent op deze gist¹⁸.

3.1.1.3 Taxonomie en eigenschappen

Gistprobiotica, zoals SB, verschillen met bacteriële probiotica; ze hebben een andere fysieke structuur en zijn groter, ze hebben geen antibiotica- resistente genen nodig en worden niet beïnvloed door antibiotica¹⁹. In 1950 was er een discussie rond de taxonomische indeling van de *Saccharomyces* stammen²⁰. Deze indeling bestaat uit het ordenen, rangschikken en classificeren van de beschikbare kennis over gisten. Nieuwe DNA onderzoeken lieten zien dat SB onafscheidelijk was van andere stammen van *S. cerevisiae*²¹⁻²². SB is een sub stam van *S.cerevisiae*¹¹⁻²³.

SB verschilt van andere stammen van *S. cerevisiae* door metabolische- en genetische karakteristieken²⁴⁻²⁵⁻²⁶. SB heeft een optimale groeitemperatuur van 37°C en is resistent tegen een lage pH en is bestand tegen galzuren. Door het maag-darmkanaal komen SB-cellen ook in aanraking met verteringsenzymen en met micro-organismen en hun secundaire metabolieten, zoals H₂S en organische zuren¹¹. Andere stammen van *S. cerevisiae* prefereren lagere temperaturen van 30-33°C en overleven niet in verschillende pH- milieus in het maag-darmkanaal²⁷⁻²⁸⁻²⁹. Tabel 1 in Bijlage 1 geeft een overzicht van de eigenschappen van SB⁴.

SB cellen houden zich vast aan epitheelcellen door het gehele maag-darmkanaal en SB produceert een protease (enzym) die *Clostridium difficile* toxines kan splitsen³⁰.

SB heeft ook anti-pathogene effecten die in hoofdstuk 2 zullen worden besproken². SB beschermt en behoudt de epitheelfunctie bij Enteropathogene *Escherichia coli* (EPEC)infectie en vermindert de uitbreiding van bacteriële invasies³¹.

3.1.2 Werkingsmechanismen

SB heeft verschillende werkingsmechanismen die ingedeeld kunnen worden in drie groepen: werking op het lumen, trofische actie en anti-ontstekings signaleringseffecten³²⁻³³⁻³⁴.

Anti-toxine effecten

SB komt in aanraking met pathogenen in het darmlumen door verschillende mechanismen: door het blokkeren van pathogene toxine-receptor locaties, door de werking als een valkuil receptor voor de pathogene toxines of door de directe afbraak van de pathogene toxines². SB produceert een protease die direct *Clostridium difficile* toxines A en B vermindert². *C. difficile*, een pathogeen dat diarree en colitis veroorzaakt bij de mens, wordt vooral gekenmerkt door de productie van exotoxinen A en B. Dit 54 kDa serine protease leidt tot de proteolyse (afbraak) van toxine A en B en zijn receptor. Het protease vermindert ook de binding van exotoxinen A en B op epitheelcellen van het colon¹¹. De werkzaamheid van andere stammen van *Saccharomyces* zijn ook onderzocht, maar alleen SB produceert een protease dat geschikt is om de *C. difficile* toxines en receptoroppervlaktes aan de darmcellen te verminderen.

SB produceert het enzym 63 kDa fosfatase dat de toxines van de pathogene bacterie *Escherichia coli* vernietigt.

Preventie van bacteriële hechting en verspreiding in de darm-epitheelcellen komt doordat de celwand van SB de mogelijkheid heeft om zich te binden aan darmpathogenen. De SB celwand kan zich binden aan *E.coli* en *Salmonella enterica* serovar Typhimurium³⁵.

Een experimentele studie laat zien dat de gist hechting van *C. difficile* aan Vero cellen (afkomstig van nier- epitheelcellen van een Afrikaanse apensoort) tegengaat. Preventieve behandeling van *C. difficile* met SB resulteert in een vermindering van de hechting van de bacterie aan Vero cellen, want gistcellen kunnen de oppervlakte-receptoren die betrokken zijn bij de hechting van *C. difficile* wijzigen door middel van een enzymatische afbraak en door sterische hindering (door het volume van bepaalde delen van een molecuul kunnen andere stukken van het molecuul zich niet vrij gedragen)³⁵⁻³⁶.

Anti-microbiële effecten

SB kan direct of indirect in aanraking komen met intestinale pathogenen. SB kan direct de groei van pathogenen als *Candida albicans*, *Salmonella typhimurum*, *Yersinia enterocolitum*, *Aeromonas hemolysin* onderdrukken. SB kan ook de integriteit van de tight junction (lipide lagen van aangrenzende plasmamembranen die stevig met elkaar verbonden zijn via in elkaar grijpende membraaneiwwitten³⁷) tussen enterocyten (darmcellen) vergroten, wat leidt tot het behoud van de darm integriteit en de darmfunctie².

SB verkleint bij onderzoeken met ratten en varkens de verspreiding van pathogenen³⁶⁻³⁸.

SB is ook werkzaam als lokreceptor, waardoor EPEC-cellen en EHEC-cellen (enteropathogene *E. coli* stammen) zich binden aan het oppervlak van de SB cellen en niet aan de darmcellen³¹⁻³⁹. SB blokkeert de veranderingen veroorzaakt door een EPEC-stam op de epitheelcellen. Geprogrammeerde celdood van epitheelcellen werd uitgesteld in de aanwezigheid van SB. De gist verandert niet het aantal gekleefde bacteriën, maar verminderde de intracellulaire bacteriën met vijftig procent³¹.

Trofische effecten

Onder trofische effecten worden beschermende effecten t.o.v. het darmslijmvlies verstaan die leiden tot een betere darmflora. SB kan ontsteking van de darmwand verminderen en de eiwit- en energieproductie stimuleren⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴².

Oraal toegediende gistcellen leiden tot een verhoogde activiteit van de membraanenzymen sucrase-isomaltase, lactase, maltase-glucoamylase, α -glucosidase en alkaline fosfatase die een positieve werking hebben op de afbraak en absorptie van nutriënten.

Orale toediening van SB bij een gedeeltelijke resectie van de dunne darm verhoogt de disaccharidase- activiteit en bevordert de absorptie van D-glucose³⁵.

SB cellen bevatten hoeveelheden van de polyamides spermine en spermidine die helpen in de vorming van darmcellen, stimulering van de activiteit van sucrase en maltase, proteïnesynthese en het membraantransport²⁻¹⁸⁻⁴³.

De gist zorgt ook voor een wijziging van de korte-keten vetzuren (SCFA) concentratie. SCFA's zijn de belangrijkste metabolieten geproduceerd door anaerobe bacteriën in het colon en zijn betrokken bij de water- en elektrolytenabsorptie door de darmwand. Patiënten die voor een lange periode totaal enteraal worden gevoed, hebben minder anaerobe bacteriën en SCFA's in de ontlasting. Toediening van SB bij deze patiënten verhoogde het niveau van SCFA's in de ontlasting na negen dagen. Deze toename in de SCFA-concentratie kan een verklaring zijn voor de preventieve effecten van SB bij enterale-voedingsgerelateerde diarree³⁵.

Immuunstimulerend

SB reguleert immuunreacties door middel van de werking als een immuunstimulator of door een reductie van ontstekingsreacties. SB veroorzaakt een toename in de secretie van IgA-niveaus in de darm, waardoor pathogenen worden tegengehouden¹¹.

Sb belemmert het molecuul NF-κB (nucleaire factor kappa B), een stof die betrokken is bij het produceren van ontstekingsbevorderende cytokines⁴⁴⁻⁴⁵.

SB blokkeert de activatie van ERK1/2 en MAP kinases, deze enzymen produceren de ontstekingsfactor IL-8 en zorgen voor celafsterving².

Anti- inflammatoire effecten

Orale toediening van SB is effectief bij de behandeling van inflammatoire darmziekten (IBD), bij de controle van het prikkelbare darmsyndroom (PDS), enteropathogene en enterohemorragische *Escherichia coli* (EPEC en EHEC) en *C. difficile*⁴⁶. Dit komt door verschillende anti-ontstekings effecten van SB.

SB speelt een rol bij de volgende twee processen. NF-κB speelt bij IBD een rol in het ontstekingsproces, doordat verplaatsing van NF-κB naar de celkern leidt tot een vrijmaking van de ontstekingsfactoren interleukine 8 (IL-8), tumor necrosis factor alpha (TNF-α) en interferon gamma (IFN-γ)⁴⁷. Mitogeen-geactiveerd proteïne (MAP) kinase is betrokken bij ontstekingen. Tot de MAP-kinasen behoren de kinasen ERK1, ERK2, JNK en p38 die betrokken zijn bij inflammatie en geprogrammeerde celdood. SB blokkeert door afscheiding van een bepaalde factor deze werking van kinasen en NF-κB. Deze factor heet S. boulardii anti-ontstekingsfactor (SAIF) en is hittebestendig en wateroplosbaar. Dit leidt ertoe dat de ontstekingsfactoren IL-8, TNF-α en interferon (IFN-γ) worden gedeactiveerd⁴⁸.

Naast deze effecten stimuleert SB ook de vrijmaking van het receptoreiwit peroxisoom-proliferator-geactiveerde receptoren (PPAR-γ) in dikke-darmcellen als reactie op cytokines. PPAR-γ receptoreiwitten kunnen dienen als regulator van de ontsteking. Figuur 1 in Bijlage 1 laat de werking zien van SB op inflammatoire acties⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸.

Celherstel en handhaving van de darmflora

Bacteriële infecties die leiden tot IBD resulteren in schade aan de darm-epitheelcellen. SB herstelt deze schade door middel van vrijlating van proteïnen⁴⁹. Er komen integrines vrij, dit zijn eiwitten die betrokken zijn bij de celhechting. Ze zorgen voor hechttingsverbindingen voor moleculen, waardoor celherstel kan plaatsvinden⁵⁰.

Infectie van cellen met *E.coli* leidt tot een verhoogde epitheel-doorlaatbaarheid en verlaagde verspreiding van het Zonula occludens (ZO-1) eiwit, een eiwit dat de cellen bij elkaar houdt. Dit leidt tot schade aan de epitheelstructuur. Aanwezigheid van SB bij een *E.coli* infectie zorgt niet voor verandering in de epitheel-doorlaatbaarheid en voor minder verspreiding van het ZO-1 eiwit. Dit betekent dat SB een beschermend effect heeft op de tight-junctions. Hierdoor is de darmwandfunctie beschermd en kunnen darmcellen de beschadigde tight-junctions herstellen en de darmwand herstellen³¹.

Herstel van metabole activiteiten

Diarree leidt tot veranderingen van de korte-keten vetzurenstofwisseling en van de microflora in de darm. SB verhoogt het aantal korte- keten vetzuren (SCFA). Deze zijn onderdrukt tijdens ziekte en dat wijst op een veranderde darmfermentatie door SB⁴¹⁻⁵¹.

Afbeelding 1 in Bijlage 1 afkomstig van de meta-analyse van McFarland laat een overzicht zien van de werking van SB².

3.1.3 Wetenschappelijke onderzoeken

3.1.3.1 Effectiviteit van SB bij acute maag-darmaandoeningen

Antibiotica-geassocieerde diarree(AAD)

Oorzaken

AAD is diarree veroorzaakt door antibioticumgebruik. Vijf tot 30% van de gebruikers van antibiotica wordt met AAD geconfronteerd¹¹⁻⁵². De diarree houdt drie of meer dagen aan waarvan er in elk geval twee of meer dagen sprake is van meer dan vijf ontlastingen per 48 uur bij een kuur van twee maanden⁵³. De oorzaak ligt in een verstoring van de darmflora door antibiotica, wat leidt tot een verminderde fermentatie van koolhydraten en een verminderde productie van melkzuur en korte-keten vetzuren. Dit leidt tot een verhoogde vrijlating van water in de darmen en verlaagt de opname van water en elektrolyten. Hierdoor ontstaat diarree¹¹. De darmflora wordt ook minder resistent tegen kolonisatie van pathogenen, waardoor er een overgroei ontstaat van de bacterie *Clostridium difficile*. Het langdurige gebruik van antibiotica is de grootste risicofactor voor het ontstaan van een infectie met *C. difficile*⁵⁴⁻⁵⁵.

Symptomen

De symptomen kunnen variëren van verminderde eetlust en milde diarree tot pseudomembraneuze colitis (ontsteking van de dikke darm)⁵⁶. Pathogene stammen van *C. difficile* laten twee toxines vrij, toxine A en B. De toxinen zorgen ervoor dat de witte bloedcellen die nodig zijn voor een immuunrespons worden aangetast. Deze bloedcellen gaan zich vormen als gele plaques aan de darmen en leiden tot pseudomembraneuze colitis, want de plaques lijken op membranen, maar dat zijn ze niet⁵⁷.

Behandeling

Preventieve maatregelen zijn het stoppen van de huidige antibiotica en wisselen naar een ander antibioticum, het isoleren van besmette patiënten en strikte naleving van de hygiëne voorschriften⁵³⁻⁵⁴.

Evidence-based bewijs

Een meta-analyse van McFarland beschrijft de uitkomsten van tien gerandomiseerde-gecontroleerde studies². Van de tien RCT'S toonden acht ervan een significant effect ($p < 0.05$) voor de preventie van AAD in vergelijking tot de controlegroep. Een significantieniveau onder de 0.05 betekent dat de resultaten van het onderzoek niet gebaseerd zijn op toeval, maar dat de effectiviteit het resultaat is van het onderzoek. Bij de studie van Adam et al. kregen 388 gerandomiseerde ziekenhuispatiënten 200mg SB of een placebo voor zeven dagen. Er werd een significante daling ($p < 0.05$) van AAD in de experimentele groep gevonden vergeleken met de controle groep².

Monteiro et al. gaven 240 gerandomiseerde patiënten orale antibiotica met SB en een controle groep zonder SB toegediend. Van de experimentele groep ontwikkelde 15.7% ($p < 0.05$) AAD en van de placebogroep 27.5%².

McFarland et al gaven 193 ziekenhuispatiënten antibiotica en een deel ervan kreeg daarnaast 1 gram SB of een placebo gedurende de antibiotica kuur met drie extra dagen. Significanter minder patiënten (7.2%, $p < 0.05$) ontwikkelden AAD tijdens de kuur of zeven weken na de kuur die SB kregen toegediend in vergelijking tot de placebogroep (14.6%)². Deze studie bevestigde een eerder studie uitgevoerd door Surawicz et al. waarbij 180

ziekenhuispatiënten gerandomiseerd werden naar de SB-groep of de placebogroep tijdens de antibiotica kuur met twee additionele weken. Van de 23% van de patiënten die twee tot drie weken na de kuur werden ondervraagd, had één patiënt AAD ontwikkeld. En 9.5% van de patiënten uit de SB-groep ontwikkelde AAD in vergelijking met 21.8% uit de controlegroep ($p<0.05$)².

Bij een RCT van Can et al. deden 151 volwassen ziekenhuispatiënten mee aan de studie. Van de 151 patiënten die antibiotica kregen, werden er 73 gerandomiseerd naar de experimentele groep en 78 naar de controlegroep. Bij de experimentele groep kregen de patiënten twee keer per dag SB toegediend. De AAD ontwikkelde zich significant ($p<0.05$) bij minder patiënten (1%, bij 1 van de 73) uit de experimentele groep dan bij de placebogroep (bij 9%, 7 van de 78)².

Bij een gerandomiseerde-gecontroleerde studie van Duman et al. werden 389 patiënten uit negen ziekenhuizen die een *Helicobacter pylori* (bacterie in het slijmvlies van de maagwand) infectie hadden behandeld met drievoudige-therapie, bestaande uit twee antibiotica en een maagzuurremmer. *H. pylori* vergroot de kans op het ontwikkelen van AAD. Er waren 204 patiënten die 1 gram SB kregen met drievoudige-therapie en er was een controlegroep van 185 die alleen de drievoudige-therapie kreeg. Er waren significant ($p<0.007$) minder patiënten bij de experimentele groep die AAD ontwikkelden (6.9%) in vergelijking tot de controle groep (15.6%)². Er zijn ook twee andere RCT'S ontwikkeld met dezelfde studieopzet. Beide lieten een significante daling van AAD bij de experimentele groep zien. In het artikel werd er geen bron vermeld over deze onderzoeken en ook geen p-waarden.

Cremonini et al. voerden een RCT uit met 85 patiënten die geïnfecteerd waren met *H. pylori*. Zij kregen een placebo, de probiotische bacterie *Lactobacillus GG*, SB of een mix van de bacterie *Lactobacillus acidophilus* met de bacterie *Bifidobacterium lactis*. Alleen patiënten uit de SB-groep (5%) hadden significant ($p=0.05$) minder AAD ontwikkeld in vergelijking tot de placebogroep (30%)².

De laatste RCT die in dit artikel is beschreven is van Cindoruk et al. die ook een significante ($p<0.05$) daling in AAD vonden bij patiënten die drievoudige-therapie kregen bij een *H. pylori* infectie samen met SB toegediend (14.5%) in vergelijking tot de placebogroep (30%)². Tabel 2 in Bijlage 1 geeft een overzicht van de uitkomsten van de beschreven RCT'S.

In een tweede meta-analyse van McFarland is er gezocht naar RCT'S tussen 1994 en 2005⁵³. Hiervan voldeden 25 RCT'S aan de inclusiecriteria die waren opgesteld met data van 2,810 patiënten. De gemiddelde populatie per studie was tachtig. Van de 25 RCT'S toonden 13 een significante daling van AAD in de groep die probiotica kreeg in vergelijking tot de placebogroep. Twaalf studies hadden verschillende uitkomsten door een veranderende studiepopulatie, het type probioticum, de dosering of de duur van de behandeling. Zesendertig procent van de studies werd gedaan bij kinderen en 64% bij volwassenen. Zeven RCT's bij volwassenen en 6 bij kinderen hadden een significante daling van AAD door gebruik van probiotica. Alleen de stammen SB en *L. rhamnosus GG* gaven een significante daling van AAD⁸. Tabel 3 in Bijlage 1 laat het significantieniveau zien ($p<0.0001$)⁵³. Met een random-effects model werden de gegevens uit de RCT'S gecombineerd en dit liet zien dat SB een significant beschermend effect had bij AAD⁵³.

Bij een meta-analyse van Szajewska en Mrukowicz was het doel om systematisch te evalueren wat het effect van SB bij de preventie van AAD bij kinderen en volwassenen⁵⁸. De kinderen kregen antibiotica vanwege luchtweginfecties. Er is alleen gezocht naar RCT'S die zijn uitgevoerd waarbij SB werd vergeleken met een placebo of geen extra interventie. De deelnemers waren kinderen en ouders die antibiotica kregen. Er waren vijf RCT's die voldeden aan de inclusiecriteria met totaal 1076 deelnemers, met 564 in de experimentele groep en 512 in de controlegroep. De dosis van de SB verschilde van 200 mg tot 1 gram. Alle studies maakten gebruik van een placebogroep. Behandeling met SB vergeleken met

een placebo verkleinde het risico op diarree bij patiënten die werden behandeld met antibiotica van 17.2% tot 6.7%⁵⁸.

In een vierde meta-analyse van D'Souza et al. was het doel om het effect van AAD te achterhalen bij toediening van probiotica bij placebo-gecontroleerde studies. Vier RCT's voldeden aan de inclusiecriteria⁵⁹. Ze toonden aan dat SB significant ($p < 0.001$) effectief was bij de preventie van AAD.

Bij de vijfde meta-analyse van Szajewska et al. werd er systematisch geëvalueerd wat het effect was van probiotica bij de preventie van AAD bij kinderen⁶⁰. Zes placebo-gecontroleerde studies voldeden aan de inclusiecriteria, waarvan er bij één SB werd gebruikt met 246 kinderen. Dit was een studie van Kotowska et al.⁶¹. Kinderen van 6 maanden tot 14 jaar met een middenoorinfectie (otitis media) en /of een luchtweginfectie kregen in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek 250mg SB naast de standaard antibiotica-behandeling. Kinderen die SB kregen hadden significant ($p = 0.002$) een lagere prevalentie van diarree vergeleken met de placebogroep. SB verkleinde ook het risico op AAD in vergelijking tot de placebogroep.

Clostridium difficile-infectie(CDI)

Oorzaken

Clostridium difficile (CD) is een bacterie die in de darmflora aanwezig is en zorgt onder normale omstandigheden niet voor klachten⁶². De darmflora kan verstoord raken door ziekte, een infectie, operaties, medicijnen of door bestraling. Een infectie met CD wordt Clostridium difficile-geassocieerde diarree (CDAD) genoemd, wanneer de bacterie in de ontlasting wordt gevonden. De grootste risicofactoren voor CDAD zijn antibioticagebruik, hospitalisatie en toename van de leeftijd⁶².

Symptomen

De symptomen kunnen variëren van asymptomatische kolonisatie tot een milde diarree. Hierbij kunnen misselijkheid, buikpijn, koorts en krampen optreden. CDI kan ook leiden tot een pseudomembraneuze colitis⁵³⁻⁶³⁻⁶⁴. De gevolgen van deze infectie zijn dehydratie, nierfalen, toxisch megacolon, darmperforatie en dood⁶¹⁻⁶³⁻⁶⁴⁻⁶⁵.

Behandeling

CDI wordt behandeld door het staken van de huidige antibiotica, vermindering van anti-peristaltische stoffen (deze verhogen het risico op een megacolon), behandeling met metronidazol bij milde diarree en behandeling met vancomycine bij ernstige symptomen en mensen die niet reageren op metronidazol⁶⁶.

Evidence-based bewijs

In de systematic review van McFarland uit 2010 blijkt het gebruik van SB effectief als een aanvullende therapie naast de standaard gegeven antibiotica vancomycine of metronidazol bij CDI². Er wordt verwezen naar de meta-analyse van McFarland uit 2006 waarbij zes RCT's laten zien dat het gebruik van verschillende probiotica, waaronder SB, een significant ($p = 0.005$) effect heeft bij de preventie van terugkerende CDI⁹. SB produceert een 54-kDa serine eiwit dat de CD toxines vermindert en het vernietigt de darmreceptor waar de toxines zich aan hebben bevestigd⁵³.

In de systematic review van McFarland uit 2010 worden twee RCT's beschreven, waarbij SB en antibiotica zijn gebruikt voor patiënten met terugkerende CDI². Bij de eerste RCT van Surawicz et al. werden 168 patiënten behandeld met standaard antibiotica in combinatie met SB of een placebo. Er werden drie soorten antibiotica gebruikt voor tien dagen: een hoge dosering vancomycine (2g/d), een lage dosering vancomycine (500mg/d) of metronidazol (1g/d). Daarnaast werd er voor 28 dagen 1 gram per dag SB of een placebo gegeven. De follow-up duurde twee maanden. Er werd een afname in het aantal terugkerende episodes

geobserveerd bij patiënten die de hoge dosering vancomycine kregen met SB vergeleken met patiënten die de hoge dosering met een placebo kregen ($p=0.05$). Er was geen significante daling van het aantal terugkerende episodes bij de lage-dosis vancomycine of de metronidazol groep, ongeacht bij het gebruik van SB. Alleen de hoge-dosering vancomycine kon de toxines verwijderen⁶⁶.

Bij een voorgaande tweede RCT uitgevoerd door McFarland werd er een effect gevonden bij een combinatietherapie van antibiotica met SB. Er was een groep die SB kreeg of een placebo. De follow-up duurde twee maanden. Van de 57 patiënten die 1 gram SB per dag kregen, hadden 15 een terugkerende episode van CDI. Dit was significant ($p<0.05$) minder dan de 67 patiënten uit de placebogroep, waarbij 30 een terugkerende episode hadden. Bijwerkingen bij de SB-groep waren dorst en constipatie⁹. Tabel 4 in Bijlage 1 geeft een overzicht van de resultaten van de twee RCT's⁶⁷.

In een derde systematic review van O'Horo JC et al. uit 2007 werden er drie RCT's beschreven waarin SB werd gebruikt, waaronder de twee voorgaande studies⁶⁶⁻⁶⁷ die al besproken zijn⁶⁸. Bij de derde RCT werd er onderzocht hoeveel concentratie van SB er in de stoelgang werd gevonden bij patiënten met terugkerende CDI en er werd onderzocht hoe die concentratie correleerde met het effect van SB op de stoelgang. Vijftig patiënten met terugkerende CDI kregen tien dagen antibiotica samen met 28 dagen SB of 28 dagen een placebo. Patiënten met een lage concentratie van SB in de stoelgang hadden significant ($p=0.007$) vaker (93%, 14 van de 15) een terugkerende episode van CDI dan patiënten met hogere concentraties (54%, 19 van de 54)⁶⁹.

In een gerandomiseerde, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek van Pozzoni et al. werd er onderzocht wat het effect was van SB bij ouderen in een ziekenhuis op de aanwezigheid van AAD en CDAD. Alle patiënten hadden antibiotica voorgeschreven of kregen al antibioticatherapie. Van de 275 patiënten kregen 134 met een gemiddelde leeftijd van 80 jaar een placebo. Er waren 204, waarvan 98 een placebo kregen, die de studie hebben afgemaakt. De studie duurde zeven dagen en had een follow-up van 12 weken. AAD werd ontwikkeld bij 13 van de 98 patiënten die een placebo kregen en bij 16 van de 106 die SB toegediend kregen ($p=0.60$). CDAD werd ontwikkeld bij vijf patiënten in de placebogroep en bij drie in de experimentele groep. De conclusie van de studie was dat SB niet effectief was bij oudere patiënten in een ziekenhuis bij de preventie van AAD⁷⁰.

Acute infectieuze diarree(AID)

Acute infectieuze diarree is een plotselinge afwijking van het defecatiepatroon. Er is sprake van een toegenomen frequentie, hoeveelheid en watergehalte van de ontlasting, maximaal 14 dagen lang⁷¹.

Oorzaken

AID ontstaat door een ontsteking van het maagdarmkanaal door een bacterie, virus, parasiet of toxine⁷¹. Andere oorzaken van AID kunnen zijn: medicatie, blindedarmontsteking, dikkedarmontsteking, PDS, obstipatie met paradoxale diarree, luchtweginfecties bij kinderen, lactose-intolerantie en overmatig gebruik van suikers of kunstmatige zoetstoffen⁷¹.

Symptomen en gevolgen

De symptomen zijn: braken, diarree, buikkrampen, koorts en een algemeen ziektegevoel. Er kan vocht- en elektrolytenverlies optreden. Vooral bij koorts, bij zuigelingen, ouderen, reeds zieke mensen, patiënten met een ileostoma en bij diureticagebruik kan snel dehydratie optreden⁷².

Behandeling

Acute diarree geneest vanzelf na tien dagen. Bij dehydratie wordt een Oral Rehydration Solution (ORS) geadviseerd. Ook kan er medicatie voorgeschreven worden: loperamide verkort bij volwassenen de duur van de diarree en geeft vermindering van de klachten. Om het pathogeen te verwijderen dat de diarree heeft veroorzaakt, wordt er een antimicrobieel middel voorgeschreven.

Evidence-based bewijs

In een systematic review van McFarland uit 2010 worden er twee RCT's besproken die laten zien dat SB effectief kan zijn bij de behandeling van AID². De eerste RCT die is besproken is van Hochter et al. waarbij 92 Duitse volwassen patiënten met acute diarree gerandomiseerd werden in de SB- groep of de placebogroep voor acht dagen. Na de derde dag hadden de 43 patiënten uit de experimentele groep significant ($p=0.04$) minder ernstige diarree dan de placebogroep². Bij de tweede RCT van Mansour- Ghanaei et al. kregen 27 patiënten met acute diarree metronidazol, iodoquinol voor tien dagen. De andere 27 patiënten kregen daarnaast 250 mg SB toegediend. Na vier weken waren alle patiënten die SB kregen genezen van de diarree in vergelijking tot 19% uit de antibioticagroep²⁻⁷³. Tabel 5 in Bijlage 1 geeft de resultaten weer van deze twee RCT's.

Een systematic review van Keledisis uit 2012 beschrijft dezelfde uitkomsten van de vorige twee RCT's⁷⁴. Er worden ook uitkomsten van nieuwere RCT's beschreven. De eerste is uitgevoerd door Htwe et al. in 2008⁷⁵. In deze studie werd er onderzocht was het effect was van SB bij acute diarree. Van de honderd kinderen (drie maanden tot tien jaar) uit een ziekenhuis in Myanmar kreeg de ene helft SB voor de duur van vijf dagen als toevoeging op de ORS en de andere helft kreeg alleen een ORS. De diarree duurde significant ($p<0.05$) minder lang in de experimentele groep (3.08 dagen) dan in de controlegroep (4.68 dagen). De studie laat zien dat SB de duur van de diarree verkort en de consistentie en frequentie van de stoelgang vermindert⁷⁵.

Bij een RCT van Billoo et al. uit 2006 was het doel om te achterhalen wat de effectiviteit en veiligheid van SB was bij acute waterige diarree en wat SB voor invloed had op het aantal episodes van diarree binnen twee maanden²⁻⁷⁶. Kinderen van 2 tot 12 jaar met acute diarree werden gerandomiseerd naar de experimentele groep (250 mg SB, voedingsondersteuning en een ORS) of de controlegroep (ORS en voedingsondersteuning). De behandeling duurde vijf dagen en de follow-up duurde twee maanden. De diarree duurde in de SB-groep 3.6 dagen en in de controlegroep 4.8 dagen. Bij de follow-up had de SB-groep significant ($p=0.001$) minder episodes van diarree in vergelijking tot de controlegroep. In deze studie vermindert SB significant de frequentie en de duur van de acute diarree. De consistentie van de stoelgang verbetert en er zijn geen bijwerkingen⁷⁶.

Bij een meta-analyse van Szajewska et al. worden er vijf RCT's met totaal 61 deelnemers aangehaald die aantonen dat SB significant de duur van acute diarree bij kinderen verlaagt en het risico van aanhoudende diarree in vergelijking tot de controlegroep⁷⁷.

In een dubbelblind, placebogecontroleerde studie van Corrêa et al. werd er onderzocht of SB de duur van acute diarree bij kinderen zou verminderen⁷. Er waren 186 kinderen waarvan 90 gerandomiseerd werden naar de experimentele groep of de controlegroep. De kinderen waren 6 tot 48 maanden oud en lagen in een ziekenhuis in Brazilië. De 90 kinderen die in de experimentele groep SB kregen, hadden na 72 uur significant ($p<0.05$) minder diarree dan de controlegroep⁷⁸.

In een RCT van Ozkan et al. werden kinderen van 6 maanden tot 10 jaar met acute diarree in de experimentele groep (16 kinderen) behandeld met 250mg SB opgelost in 5ml water, dit kregen ze twee keer per dag zeven dagen lang en in de controlegroep met een placebo (11 kinderen)⁷⁹. Bij beide groepen was er een verminderde stoelgang, maar significant ($p<0.05$)

groter in de experimentele groep. In de experimentele groep waren er meer witte bloedcellen gevormd en minder ontstekingsfactoren. De studie laat zien dat SB effectief is bij de behandeling van acute diarree en dat het de immuunrespons vergroot⁷⁹.

Kurugol voerde een RCT uit in 2005 om te onderzoeken welk effect verschillende probiotica hadden bij de behandeling van AID, waaronder SB. Tweehonderd kinderen werden gerandomiseerd naar de experimentele groep (250mg SB) of de placebogroep voor vijf dagen⁸⁰. De gemiddelde stoelgang was in de experimentele groep significant ($p=0.003$) lager dan in de placebogroep en ook het ziekenhuisverblijf was in de experimentele groep significant ($p<0.001$) lager. SB zorgt als therapeutisch middel voor een kortere duur van de acute diarree en van het ziekenhuisverblijf⁸⁰.

Bij een RCT uitgevoerd door Villarruel et al. in 2007 werd beschreven wat het effect was van SB als aanvullende therapie naast een ORS bij kinderen jonger dan twee jaar die poliklinisch werden behandeld⁸¹. Er waren 88 kinderen tussen de 3 en 24 maanden met lichte- of milde diarree die voor zeven dagen werden gevolgd. De helft werd dubbelblind, gerandomiseerd naar de SB-groep en de andere helft naar de placebogroep. De duur van de diarree was in de SB-groep significant ($p<0.05$) lager (4.7 dagen) vergeleken met de placebogroep (6.16 dagen)⁸¹.

Reizigersdiarree

Oorzaken

Bij reizigers diarree (Traveler's diarrhea, TD) is er sprake van een acute infectie van het maag-darmkanaal. Er is een groter risico in subtropische en tropische landen. Mensen lopen een hoog risico (20-55%) op reizigersdiarree in de ontwikkelingslanden van Afrika, Latijns-Amerika en Azië en in het Middellands zeegebied⁸². In 80% van de gevallen is een infectie de belangrijkste oorzaak⁸³.

Symptomen

Er is sprake van drie of meer stoelgangen per 24 uur in combinatie met ten minste één van de volgende symptomen: misselijkheid, braken, buikkrampen, koorts, incontinentie, een pijnlijke aandrang of een bloederige ontlasting⁸⁴.

Behandeling

Ter preventie van reizigersdiarree wordt aangeraden de handen te wassen en rauw voedsel te vermijden⁸².

Evidence-based bewijs

In een meta-analyse van McFarland uit 2007 was het doel om het effect en de veiligheid van probiotica bij de preventie van TD te bespreken⁸²⁻⁸⁵. Van de twaalf RCT's die voldeden aan de inclusiecriteria, hadden twee studies gebruik gemaakt van SB. Bij een eerste studie van Kollaritsch et al. werden 1231 Australische toeristen die naar een tropisch gebied gingen gerandomiseerd naar een of twee doseringen SB (250 mg of 500 mg/d) of naar een placebo voor drie weken. De behandeling was vijf dagen voor de reis gestart en duurde drie weken. In de placebogroep ontwikkelde 43% TD en in de experimentele groep ontwikkelde significant ($p<0.002$) minder mensen TD⁸⁵⁻⁸⁶.

Dezelfde onderzoekers herhaalden deze studie bij 3000 Australische toeristen die reisden naar Noord-Afrika en het Midden-Oosten. Er was een experimentele groep die 250 mg SB kreeg of 1 mg SB. Er waren 1016 reizigers die tot het einde van de studie deelnamen. Van de placebogroep waren er significant ($p<0.05$) meer mensen die TD ontwikkelden in vergelijking tot de experimentele groep (Tabel 5 in Bijlage 1). Deze studies laten zien dat TD effectief is bij de preventie van TD.

Helicobacter pylori infectie

Oorzaken

H. pylori is een bacterie die zich bevindt in het slijmvlies van de maagwand. Besmetting kan plaatsvinden via speeksel, braaksel, de ontlasting, drinkwater of via dieren. H. pylori infecties komen in ontwikkelingslanden bij 90% van de bevolking voor. De bacterie koloniseert zich in de maagwand en dit leidt bij de meeste mensen tot een chronische, asymptomatische infectie²⁻⁸⁷⁻⁸⁸.

Symptomen en gevolgen

Het is onduidelijk waarom sommige mensen wel klachten ontwikkelen en het merendeel niet, volgens een meta-analyse van Mayerle et al. en Liu et al. uit 2013 speelt genetische gevoeligheid een rol⁸⁹⁻⁹⁰. Het meest voorkomende symptoom is een gastritis (maagslijmvliesontsteking). Een langdurige gastritis zorgt voor verandering van het maagweefsel en is een risicofactor voor het ontwikkelen van maagkanker⁹⁰⁻⁹¹.

Behandeling

De behandeling is gericht op eradicatie (uitroeiing) van de infectie met behulp van tripeltherapie voor 7 tot 14 dagen³⁻⁹². Dit is een combinatie van een maagzuurremmer met amoxicilline en claritromycine als antibiotica⁸⁹. Tripeltherapie geeft als bijwerking diarree, braken, misselijkheid en een gebrek aan eetlust⁹³. Verschillende probiotica, waaronder SB, reduceren significant deze bijwerkingen⁹⁴⁻⁹⁵⁻⁹⁶. Preventieve maatregelen zijn het regelmatig wassen van de handen, het eten van goed bereid voedsel en het drinken van schoon water.

Evidence-based bewijs

In een systematische review van McFarland worden de resultaten van vier studies besproken². In de eerste RCT van Gotteland et al. werden 182 geïnfecteerde kinderen toegewezen aan behandeling met antibiotica, met SB of met Lactobacillus voor acht weken. Bij de SB-groep was bij 12% de infectie uitgeroeid⁹⁷.

In een gerandomiseerde open studie van Hurdac et al. werden 90 kinderen met symptomen gerandomiseerd naar een controlegroep (42 kinderen) of naar de interventie groep (48 patiënten)¹⁷. De groepen kregen tripeltherapie voor 7 tot 10 dagen en de interventiegroep kreeg daarnaast 250mg SB toegediend voor vier weken. De infectie had significant een verband met de socio-economische status van de kinderen ($p < 0.05$). In de controlegroep was de infectie bij 80.9% uitgeroeid en bij de interventiegroep bij 93.3%, maar dit was niet significant ($p = 0.750$). De bijwerkingen waren in de interventiegroep significant ($p = 0.047$) gedaald met 30.9% en in de controlegroep met 8.3%⁹⁸.

In een derde studie, een RCT van Cremonini et al. werd er onderzocht welk effect probiotica hadden op de bijwerkingen van de tripeltherapie en het effect op de uitroeiing van de infectie⁹⁴. Er waren 85 volwassenen die de H. pylori bacterie droegen, maar geen symptomen hadden. Er waren vier groepen die allemaal tripeltherapie kregen voor een week; de eerste groep kreeg daarnaast Lactobacillus GG, de tweede groep SB, de derde groep een combinatie van Lactobacillus spp. en bifidobacteriën en de vierde groep een placebo. Bij alle groepen die probiotica kregen, was er significant minder diarree en een verbeterde eetlust. De mate van uitroeiing bij alle groepen was bijna hetzelfde en in alle groepen die probiotica kregen was er bij 5% AAD en in de placebogroep was dat bij 30%⁹⁴.

Bij de vierde beschreven studie voerden Cindoruk et al. een prospectieve gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie uit. In deze studie werd er gekeken naar het effect van SB op de mate van uitroeiing van H. pylori en het effect op de bijwerkingen van de tripeltherapie⁹⁶. Er waren 124 patiënten met een H. pylori infectie en met een overgevoelige maag. De experimentele groep kreeg naast de tripeltherapie SB en er was ook een placebogroep. Het uitroeipercentage was in beide groepen hoog, 71% in de experimentele groep en 59.7% in de placebogroep. Bij de follow-up hadden minder mensen in de experimentele groep last van AAD en dyspeptische symptomen (buikpijn, windrigheid,

een vol gevoel, maagzuur en buikkrimp⁹⁹⁾⁹⁶. Deze studies laten zien dat SB geen invloed heeft op de mate van uitroeiing, maar wel op de bijwerkingen van de tripeltherapie. Tabel 5 in Bijlage 1 geeft een overzicht van de resultaten van de twee studies bij volwassenen².

Tijdens de behandeling van een H. pylori infectie met antibiotica kan AAD zich ontwikkelen. In een RCT van Duman et al. waren er patiënten met maagzweren en dyspeptische symptomen. Zij kregen caritromycine, amoxiline en omeprazol als tripeltherapie voor twee weken¹⁰⁰. Ze werden gerandomiseerd naar de experimentele groep waar ze 2 keer per dag 500 mg SB kregen of naar de placebogroep. Tijdens de behandeling ontwikkelde significant ($p=0.049$) minder mensen uit de experimentele groep (5.9%) diarree dan in de controlegroep (11.5%). De studie laat zien dat SB effectief is tegen AAD wanneer patiënten behandeld worden voor een H. pylori infectie¹⁰⁰.

Enterale voedingsgerelateerde diarree

Oorzaken

Deze vorm van diarree is een complicatie van enterale voeding. De diarree komt bij 2 tot 95% van de patiënten voor die enteraal worden gevoed¹⁰¹. Enterale toediening leidt tot een abnormale secretie van water naar het colon en leidt tot diarree. Daarnaast zorgt antibioticagebruik voor een groter risico op diarree, doordat de darmflora wordt verstoord en op een infectie met Clostridium difficile leidend tot CDAD. Dit komt doordat de darmflora ervoor zorgt dat koolhydraten en eiwitten worden omgezet naar korte-keten vetzuren (SCFA) om zo infecties te voorkomen, maar antibiotica blokkeert deze omzetting¹⁰¹⁻¹⁰²⁻¹⁰³. Andere oorzaken voor deze vorm van diarree zijn de samenstelling van de sondevoeding, het volume, de toedieningswijze, de toedieningsplaats, een short-bowel syndrome (SBS) of een intolerantie voor de sondevoeding¹⁰⁴⁻¹⁰⁵.

Symptomen

De symptomen zijn buikpijn, krampen en een frequente, waterige stoelgang¹⁰⁵.

Behandeling

Als de oorzaak ligt in het antibioticagebruik, moet deze veranderd worden¹⁰³. Verder moet de vocht- en elektrolytenhuishouding genormaliseerd worden¹⁰³. Voor de diarree kunnen loperamide, loperamide-oxide en codeïne gebruikt worden, maar alleen als er geen infectie is met CD¹⁰³. Als de samenstelling van de sondevoeding de oorzaak is, moet er gekeken worden naar het lactosegehalte (meestal afwezig), de osmolaliteit, het natriumgehalte, het vezelgehalte en de vezelsoort.

Evidence-based bewijs

De systematic review van McFarland beschrijft de uitkomsten van drie RCT's waarin patiënten enteraal gevoed werden, de uitkomsten worden in tabel 5 in Bijlage 1 weergegeven². In de eerste studie van Tempe et al. werden veertig patiënten gerandomiseerd naar een experimentele groep of een placebogroep voor 11 tot 21 dagen. Bij de experimentele groep ontwikkelde significant minder patiënten (8.7%) diarree in vergelijking tot de placebogroep (16.9%)². In een studie van Schlotterer et al. kregen 19 patiënten met brandwonden naast enterale voeding een placebo of SB toegediend voor 8 tot 28 dagen. In de experimentele groep hadden de patiënten significant ($p<0.001$) minder dagen last van diarree². In de derde studie van Bleichner G et al., een gerandomiseerde, dubbelblind, placebo-gecontroleerde studie, werd bij 128 volwassenen die enteraal gevoed werden, onderzocht wat het preventieve effect was van SB op diarree. In de experimentele groep met 64 patiënten werd het aantal dagen met diarree significant ($p=0.0069$) verminderd²⁻¹⁰⁶.

In een RCT van Costalos et al. werden 87 baby's van 28 tot 32 weken oud gerandomiseerd naar de experimentele groep waarbij er naast de enterale voeding SB werd toegevoegd of

een placebo voor 30 dagen. SB had in de experimentele groep een positief effect op de normalisering van de darmflora²⁻¹⁰⁷.

SB zorgt voor een normalisering van de darmflora en vermindert de diarree, doordat SB het gehalte aan SCFA vergroot en het butyraatgehalte (een korte-keten vetzuur) bij patiënten die voor langere termijn enteraal worden gevoed¹⁰⁸.

3.1.3.2 Effectiviteit van SB bij chronische maag-darmaandoeningen

Inflammatoire darmziekten (Inflammatory bowel diseases; IBDs)

De ziekte van Crohn

Oorzaken

De ziekte van Crohn is een auto-immuunziekte waarbij het lichaam gezond weefsel aantast¹⁰⁹. De volgende factoren spelen een rol bij het ontstaan van de ziekte: erfelijke factoren, omgevingsfactoren, een familielid met de ziekte (verhoogt de kans met 5 tot 20%) en roken¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁻¹¹¹. Mensen met deze ziekte hebben in het lichaam veel van het eiwit TNF (tumor necrose factor) dat voor een ontstekingsreactie in de darm zorgt¹¹¹. Bij een derde van de patiënten is het terminale ileum (het laatste deel van de dunne darm) ontstoken, maar de ziekte komt ook frequent voor in het colon. De ziekte kent perioden met toegenomen ontstekingsactiviteit (exacerbatie) en perioden waarin de afwezig of gering zijn (remissie)¹¹².

Colitis Ulcerosa

CU is een chronische ontsteking van het dikkedarmslijmvlies waarbij zweren worden gevormd met perioden van exacerbaties en remissies¹¹³. Bij colitis ulcerosa is er sprake van een chronische, regelmatig terugkerende ontsteking van de dikke darm. CU begint vaak met ontstekingen in de endeldarm¹¹⁴. De ontstekingen kunnen zich vervolgens uitbreiden over de hele dikke darm¹¹⁴. De oorzaak ligt bij een combinatie van de genen, omgevingsfactoren en het immuunsysteem¹¹⁵⁻¹¹⁶.

Symptomen

De ziekte van Crohn

De meest voorkomende symptomen zijn: buikkrap, koorts, moeheid, verlies van eetlust, tenesmus (pijn tijdens de stoelgang), aanhoudende en waterige diarree en gewichtsverlies¹¹²⁻¹¹³⁻¹¹⁷.

CU

Net als bij de ziekte van Crohn zijn er perioden van exacerbaties. De meest voorkomende symptomen zijn buikkramen met bloederige diarree. Verder komen de volgende symptomen veelvuldig voor: verlies van eetlust, rectale bloedingen, huidzweren, anemie, moeheid, gewichtsverlies, koorts, misselijkheid, groeiachterstand bij kinderen en gewrichtspijn¹⁰⁹⁻¹¹⁶⁻¹¹⁷. Bij langdurig bestaande CU neemt het risico van dikkedarmkanker toe¹¹³⁻¹¹⁷.

Behandeling

De ziekte van Crohn

De behandeling hangt af van de ernst en de lokalisatie van de ziekte en kan bestaan uit het gebruik van medicijnen, een dieet of chirurgische ingrepen⁵. De dieetbehandeling is voornamelijk gericht op het verminderen van de symptomen, het bevorderen van remissie, het ondersteunen van de medicatie en het handhaven/verbeteren en monitoren van de voedingstoestand¹¹²⁻¹¹⁸.

CU

Medicatie kan de symptomen verlichten en het doel is om remissie te bereiken of te handhaven en om de kwaliteit van leven te vergroten. Bij 10 tot 40% van de patiënten is er een proctocolectomie nodig, waarbij het rectum en een deel van het colon wordt verwijderd

of het gehele colon. Verwijdering van het colon zorgt ervoor dat CU genezen is. Het doel van het dieet is het verminderen van de symptomen, het ondersteunen van de medicatie, het handhaven/verbeteren van de voedingstoestand en het handhaven/verbeteren van de water-, mineralen- en elektrolytenbalans¹¹⁸.

Evidence-based bewijs

De systematic review van McFarland beschrijft twee RCT's waarbij SB is gebruikt bij de behandeling van IBD². Plein et al. randomiseerde twintig patiënten met de ziekte van Crohn naar de experimentele groep, waar ze 70mg SB kregen voor zeven weken of naar de placebogroep. Na zeven weken had de experimentele groep significant ($p < 0.05$) minder diarree dan de placebogroep². In de tweede RCT van Guslandi et al. werden 32 patiënten met de ziekte van Crohn in remissie gerandomiseerd naar de placebogroep waar ze zes maanden drie keer per dag alleen 1 gram mesalamine (ook mesalazine genoemd) kregen of naar de experimentele groep waar ze twee keer per dag 1 gram mesalamine kregen met dagelijks 1 gram SB. Na zes maanden waren er in de experimentele minder symptomen en minder episodes van diarree. Terugkeer van de ziekte vond plaats bij 37.5% uit de placebogroep en bij 6.25% uit de experimentele groep. SB blijkt uit de studie effectief bij behoudt van remissie bij de ziekte²⁻¹¹⁹. Tabel 6 in Bijlage 1 laat de uitkomsten zien van de twee RCT's². Bij een RCT van Vilelea et al. werden 17 patiënten met de ziekte van Crohn in remissie gerandomiseerd naar de SB-groep met antibiotica of naar de placebogroep. Na drie maanden was er in de SB-groep een significante ($p = 0.0005$) verbetering in de permeabiliteit van de darmwand bij de patiënten, maar er was geen normalisatie van de darmwand¹²⁰. Er zijn in de literatuur geen RCT's gevonden waarbij SB wordt gebruikt bij CU, alleen een pilot studie van Guslandi et al. Hierbij kregen 24 patiënten die een lichte tot milde opvlamming hadden van CU drie keer per dag 250 mg SB naast mesalazine voor vier weken. Bij zeventien patiënten was er sprake van een remissie van de opvlamming ($p < 0.05$)¹²¹.

Prikkelbare darm syndroom (PDS)

Oorzaken

PDS behoort tot de functionele buikklachten of functionele maagdarmklachten¹²²⁻¹²³. PDS wordt veroorzaakt door een verhoogde sensitiviteit van de darmen en door een veranderde motiliteit van de darmen¹¹³⁻¹²⁴⁻¹²⁵. Risicofactoren zijn een darminfectie, stress, voedselovergevoeligheid, vrouwen, mensen jonger dan 45, vezelarme voeding, te weinig bewegen en een familielid met PDS¹¹³⁻¹²⁴⁻¹²⁵.

Symptomen

Veel voorkomende symptomen zijn gasvorming, obstipatie, diarree, een opgeblazen gevoel, buikkrampen, misselijkheid, dyspepsie, slijmerige ontlasting, anorexie en algehele malaise die veroorzaakt worden door darminfecties¹¹³⁻¹²⁴⁻¹²⁶.

Behandeling

De behandeling kan bestaan uit: medicijnen, veranderingen in de voeding en psychologische interventies. Aanpassingen in de voeding kunnen zijn: vochtverrijking, regelmatig eten, bij obstipatie een vezelverrijkt dieet, specifieke producten die klachten kunnen veroorzaken opsporen en beperken, aandacht voor gasvormende producten en voldoende lichaamsbeweging¹²⁴⁻¹²⁷⁻¹²⁸.

Evidence-based bewijs

In de systematic review en meta-analyse van McFarland wordt er beschreven dat er twintig RCT's zijn uitgevoerd naar de effectiviteit van probiotica op PDS². Er was hierbij één RCT van Maupas et al. waarbij SB gebruikt werd². Er werden 34 patiënten met PDS gerandomiseerd naar de experimentele groep waar ze SB toegediend kregen voor vier weken of een placebo. De frequentie van de stoelgang was bij de experimentele groep

significant ($p < 0.05$) afgenomen en bij 87.5% was de ziekte verbeterd t.o.v. 72% uit de placebogroep². In tabel 6 in Bijlage 1 staan de uitkomsten van deze RCT². Er wordt beschreven dat er nog klinische studies bezig zijn en dat er meer onderzoek gedaan moet worden naar het effect van SB op PDS.

In een gerandomiseerde, dubbelblind, placebo-gecontroleerde studie van Choi et al. uit 2011 werd er onderzocht wat het effect was van SB-toediening op de kwaliteit van leven bij mensen met PDS¹²⁹. Er waren 34 patiënten die vier weken SB kregen of een placebo. Er werd een kwalitatieve vragenlijst gebruikt aan het begin en aan het eind van de behandeling. De experimentele groep scoorde significant hoger op de domeinen van de vragenlijst en dit houdt in dat hun kwaliteit van leven verbeterd was door SB¹²⁹.

Giardiasis

Oorzaken

Giardiasis is een infectie met de parasiet *Giardia lamblia*. De parasiet komt vooral voor in tropische landen met slechte hygiënische omstandigheden¹³⁰⁻¹³¹⁻¹³².

Symptomen

Het beloop van de infectie is over het algemeen mild en geneest spontaan¹³³⁻¹³⁴. De infectie kan zonder therapeutische interventie tot enkele weken aanhouden¹³¹. De infectie kan asymptomatisch of symptomatisch verlopen. Bij de symptomen staat diarree op de voorgrond in combinatie met gasvorming, misselijkheid en buikkrampen, koorts en braken.

Behandeling

De infectie wordt behandeld met de antibiotica metronidazol of tinidazol en na vijf dagen zijn er minder klachten. Sanitaire hygiëne is belangrijk als preventieve maatregel¹³¹⁻¹³³. Bij ernstige diarree moet een ORS genomen worden ter preventie van dehydratie¹³⁵.

Evidence-based bewijs

Bij een dubbelblind, placebogecontroleerde studie van Besirbellioglu et al. werd er onderzocht wat het effect was van SB bij giardiasis²⁻¹³⁶. De eerste gerandomiseerde groep met 30 patiënten kreeg drie keer per dag 750 mg metronidazol samen met 250 mg SB voor tien dagen en de tweede groep met 35 patiënten kreeg naast metronidazol een placebo. Na de tweede week waren er in de eerste groep geen cysten meer gevonden en bij de tweede groep significant meer bij zes patiënten. Na de vierde week hadden deze zes patiënten nog steeds last van de cysten. SB in combinatie met metronidazol bleek uit de studie effectief bij giardiasis²⁻¹³⁶. Tabel 6 in Bijlage 1 laat de uitkomsten zien van het onderzoek². In de literatuur worden er verder geen RCT's beschreven, maar wel een klinische studie uit 1995 waarbij 40 kinderen tinidazol kregen voor vier weken met SB. Het aantal stoelgangen in deze experimentele groep was significant ($p = 0.0006$) lager in vergelijking tot de placebogroep¹³⁷.

HIV-gerelateerde diarree

Oorzaken

HIV-gerelateerde diarree komt in ontwikkelde landen voor bij 60 tot 80% van de HIV-patiënten en in ontwikkelingslanden bij bijna 100%¹³⁸⁻¹³⁹⁻¹⁴⁰. HIV tast het immuunsysteem aan, waardoor de patiënten snel infecties oplopen. Deze vorm van diarree ontstaat door verschillende pathogenen: bacteriën, virussen of parasieten¹³⁸⁻¹³⁹⁻¹⁴⁰. Andere oorzaken van diarree bij HIV-patiënten zijn kanker van de witte bloedcellen en Kaposi-sarcoom (huidkanker), medicijnen en antibiotica¹⁴¹⁻¹⁴².

Symptomen

Algemene symptomen zijn koorts, braken, buikpijn, buikkrampen, een opgeblazen gevoel, gewichtsverlies en kramp tijdens de stoelgang. Buikkrampen, een opgeblazen gevoel en misselijkheid kunnen veroorzaakt worden door parasieten; waterige diarree, gewichtsverlies

en verstoring van de elektrolytenbalans door cryptosporidium (parasiet) en een bloederige stoelgang met koorts en buikkrampen door bacteriën of virussen¹⁴²⁻¹⁴³.

Behandeling

De diarree wordt behandeld met een ORS, loperamide en antibiotica¹⁴¹. Proteaseremmers leiden tot een afname van de prevalentie van HIV-gerelateerde diarree veroorzaakt door pathogenen¹³⁹. Naast loperamide is octreotide effectief bij diarree, doordat het de stoelgang vermindert¹⁴¹⁻¹⁴⁴.

Evidence-based bewijs

In de systematic review van McFarland et al. worden twee placebo-gecontroleerde studies besproken². Elmer et al. voerden een placebo-gecontroleerde studie uit bij 11 HIV-patiënten met chronische diarree. Er werd 1 tot 3 gram per dag SB gegeven en bij zes patiënten was de diarree verholpen na een maand bij het gebruik van 3 gram. Lagere doseringen waren niet effectief².

In een RCT van Saint-Marc et al. werden 35 HIV-patiënten met chronische diarree gerandomiseerd naar de SB-groep of naar de placebogroep voor een week. Er waren significant ($p=0.002$) meer patiënten uit de experimentele groep (61%) waar de diarree verdwenen was in vergelijking tot 12% uit de placebogroep. HIV-patiënten blijken uit deze studies meer SB nodig te hebben en deze hoeveelheid gaf geen bijwerkingen². Tabel 6 in Bijlage 1 laat de uitkomsten zien van deze RCT².

Tabel 7 in Bijlage 1 geeft ten slotte een overzicht weer van de aanbevelingen voor het gebruik van SB bij volwassenen met maag-darmaandoeningen en tabel 8 in Bijlage 1 geeft de aanbevelingen voor kinderen.

3.2 Praktijkonderzoek

Na het benaderen van verschillende diëtisten, waren er 12 diëtisten die een bijdrage hadden geleverd aan het onderzoek. Er werd gebruik gemaakt van het labelen van de antwoorden. Dit gedeelte beschrijft de uitkomsten van het onderzoek/ interview die relevant zijn voor het beantwoorden van de tweede deelvraag. De vragen en uitkomsten van het interview zijn te vinden in Bijlage 2 en 3.

Label 1 Meest voorkomende darmklachten in de praktijk

Vraag 1: Met welke darmklachten krijgt u voornamelijk te maken in uw praktijk?

De meest voorkomende darmklacht in de praktijk van de geïnterviewde diëtisten was het Prikkelbare Darm Syndroom (PDS), dit antwoord werd gegeven door tien diëtisten (83%). Vijf (42%) keer werd obstipatie geantwoord en vier (33%) keer diarree, in drie (25%) praktijken was een wisselend ontlastingspatroon de meest voorkomende darmklacht, coeliakie en een opgezette buik werd genoemd door twee diëtisten (17%). De overige klachten die genoemd werden, waren: winderigheid, ontlastingsincontinentie, buikpijn, IBD en lactose-intolerantie.

Vraag 2: Wat zijn de oorzaken van deze darmklachten?

Zes diëtisten (50%) noemden bij vraag 2 als oorzaak van de diarreeklachten het gebruik van antibiotica dat leidde tot een verstoring van de darmflora. Negen (75%) diëtisten noemden als oorzaak een verkeerde leefstijl (te weinig vezel, vocht en beweging). Een voedselintolerantie of voedselallergie werd genoemd door vijf (42%) diëtisten. Overige oorzaken voor de klachten die werden genoemd, waren: stress, een infectie, genetische aanleg, verkeerde prikkeloverdracht of een combinatie van factoren.

Label 5 Specifieke maag-darmaandoeningen die voorkomen in de praktijk

Elf (92%) van de twaalf diëtisten kreeg te maken met PDS in de praktijk en tien (83%) diëtisten kregen te maken met de ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa. Achtenvijftig procent kreeg cliënten met enterale-voedingsgerelateerde diarree, 50% met een H.pylori infectie en antibiotica-geassocieerde diarree, 33% met giardiasis en clostridium-difficile

infectie, 33% met reizigersdiarree en 17% met acute infectieuze diarree. Acht procent kreeg een cliënt met HIV-gerelateerde diarree.

Label 6 Gebruik van probiotica in de praktijk

Vraag 1: Maakt u in de praktijk gebruik van probiotica?

Alle diëtisten (n=12) maakten gebruik van probiotica.

Label 8 Soort probiotica

Vraag 1: Welke soort probiotica gebruikt u?

Bij deze open vraag moest de diëtist beantwoorden wat voor probiotica er werd ingezet in de praktijk. Met deze vraag werd er gekeken of de diëtisten gebruik maakten van SB in de praktijk en hoe SB toegepast werd.

De keuze voor probiotica werd bij vier diëtisten bepaald door de uitkomst van ontlastingsonderzoek.

Diëtist 3 maakte gebruik van GiSol 30C van het merk Metagenics. Dit is een capsule die poeder van *Saccharomyces Boulardii* bevat met 1,5 miljard organismen per capsule, vitamine C en hulpstoffen. De capsule bevat 250 mg SB en wordt twee keer per dag ingenomen.

Vijf (42%) diëtisten, (diëtist 4, 5, 6, 10 en 11), maakten gebruik van het probioticum Orthiflor van het merk Orthica. Tien dagen lang wordt er elke dag een sachet gebruikt en bevat 500 mg aan bacteriepreparaat.

Twee (17%) diëtisten, diëtist 4 en 11, maakten gebruik van Darmocare pro van het merk Bonusan en er wordt elke dag een sachet gebruikt.

Diëtist 6 gebruikte Orthiflor Atopic bij kinderen. Het is verkrijgbaar in poedervorm en wordt twee keer per dag ingenomen gemengd met water.

Diëtist 8 maakte ten eerste gebruik van het probioticum Prosymbioflor (bevat *Escherichia coli* en *Enterococcus faecalis*), Symbioflor 1 (bevat *Enterococcus faecalis*) en Symbioflor 2 (bevat *Escherichia coli*). Ten tweede werd er gebruik gemaakt van probiotica met de bacteriestammen *Lactobacillus* sp en *Bifidobacterium* sp. Tot slot werd Bio-Strath gebruikt, dit probioticum bevat *Saccharomyces Boulardii* in druppelvorm of in capsulevorm en het is afkomstig uit Zwitserland. De druppelvorm wordt als volgt toegepast: één tot drie keer per dag vijf druppels bij kinderen van 1 tot 5 jaar, drie keer per dag vijf tot vijftien druppels per dag bij kinderen van 6 tot 12 jaar en drie keer per dag vijftien tot dertig druppels bij mensen boven de 12 jaar. De tabletvorm wordt door volwassenen gebruikt: drie keer per dag twee tabletten.

De keuze van het probioticum was voor diëtist 7 afhankelijk van de ernst van de klachten.

Diëtist 9 gaf als antwoord dat de stammen worden gebruikt, waarvan de effectiviteit was aangetoond bij de klachten van de cliënten in literatuurstudies.

Diëtist 12 maakte gebruik van Actimel, Vifit en Aktivia.

Label 10 Gehoord van de gist *Saccharomyces boulardii*

Vraag 1: Heeft u gehoord van de gist *Saccharomyces Boulardii* en het product Boulardii van het bedrijf Disolut?

Van de twaalf diëtisten hadden drie (25%) gehoord van de gist SB en negen (75%) hadden er niet van gehoord. Diëtist 5 had gehoord van het product Boulardii. Zij gebruikte het product niet, maar wel het product Lactase van Disolut bij lactose-intolerantie. Elf diëtisten (92%) hadden niet van het product gehoord. Diëtist 8 kende alleen het product Lactase van Disolut en diëtist 9 had wel gehoord van het bedrijf Disolut.

Label 12 Gebruik van Boulardii in de praktijk

Geen van de twaalf diëtisten maakten gebruik van Boulardii.

Label 18 Bereidheid om Boulardii te gaan gebruiken na de informatie

Vraag 6: De literatuur met systematic reviews van meta-analyses en randomised-controlled trials concludeert bovenstaande bevindingen. Bent u bereid na deze informatie om het product Boulardii te gebruiken in uw praktijk? Zo ja, waarom wel en zo nee, waarom niet?. Voordat de vraag beantwoord kon worden, werd eerst de diëtisten de belangrijkste bevindingen van het literatuuronderzoek verteld. Na deze informatie waren elf diëtisten (92%) bereid om Boulardii te gaan gebruiken. Van deze elf waren er zes (50%) die een voorwaarde hadden om Boulardii te gaan gebruiken. Diëtist 2 wilde meer informatie van collega's die het product gebruikten hebben bij diarree in de praktijk. Diëtist 6 gaf als argument dat er goede resultaten op basis van EBP moesten zijn met het gebruik van SB bij diarree en Boulardii moest goed verkrijgbaar zijn. Diëtist 6 beantwoorde: 'een andere overweging is het element gist dat voor sommige cliënten een product is dat ik liever niet inzet'.

Diëtist 7 en 11 wilden eerst meer informatie over de onderzoeken naar SB.

Diëtist 8 gaf het volgende antwoord: 'voorwaarde is wel een goede prijs voor de cliënt (30 euro per 3 weken), een faire inkoop prijs voor de diëtist (minimale marge van 15% exclusief btw), een gemakkelijke verkrijgbaarheid voor de cliënt (via een webwinkel bijvoorbeeld), kort en bondige informatie (hooguit een A6-kaart of 1/3 landscape A4-folder) in verband met beperkte fysieke ruimte in de praktijk'.

Diëtist 9 antwoordde: 'zeker interessant om uit te proberen. Overwegingen om het te adviseren zijn de prijs t.o.v. andere probiotica. Bij PDS zou het één van de probiotica mogelijkheden kunnen zijn. Soms is het even zoeken naar de juiste probiotica die werkt voor die individuele patiënt'.

4. Conclusie

In dit hoofdstuk wordt antwoord gegeven op de hoofdvraag: Hoe kan *Saccharomyces Boulardii* als probioticum ingezet worden naast de reguliere behandeling van diarree bij acute- en chronische maagdarmaandoeningen door de diëtist?

4.1 Literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek is uitgevoerd om zo de eerste deelvraag te kunnen beantwoorden: Wat brengt de literatuur naar voren over *Saccharomyces Boulardii*? Meta-analyses vonden een significant therapeutisch effect van SB bij de preventie van antibiotica-geassocieerde diarree bij volwassenen en kinderen²⁻⁴⁷⁻⁵⁸⁻⁵⁹⁻⁶⁰. SB blijkt zinvol ingezet te kunnen worden bij de preventie van AAD en reizigersdiarree. Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies tonen de effectiviteit aan van SB bij de preventie van enterale-voedingsgerelateerde diarree en bij het verminderen van de symptomen als aanvulling op tripeltherapie bij een infectie met *Helicobacter pylori*²⁻¹⁷⁻⁹⁴⁻⁹⁶⁻⁹⁷⁻⁹⁸⁻¹⁰⁰⁻¹⁰⁷⁻¹⁰⁸. SB blijkt zinvol ingezet te kunnen worden bij de preventie van terugkerende episodes van *Clostridium difficile* infecties, bij Prikkelbare Darm Syndroom, bij acute infectieuze diarree, bij giardiasis als aanvulling op metronidazol, bij de ziekte van Crohn als aanvulling op mesalazine en bij HIV-gerelateerde diarree, maar de gegevens zijn gebaseerd op studies met een kleine populatiegrootte en een ontbrekende of te korte follow-up. Voor Colitis Ulcerosa zijn er nog geen randomised-controlled trials uitgevoerd, alleen één pilot studie die een significant positief effect liet zien bij remissie van de ziekte bij het gebruik van SB naast mesalazine¹²¹. De behandelduur met SB varieert van vijf dagen (bij acute infectieuze diarree) gebruik tot zes maanden (afhankelijk van de duur van de ziekte van Crohn). De dosering verschilt van 250 mg (bij de preventie van reizigersdiarree) tot 3000mg (bij HIV-gerelateerde diarree)².

4.2 Praktijkonderzoek

Het praktijkonderzoek is uitgevoerd om de tweede deelvraag te beantwoorden: Hoe kan het product *Boulardii* van het bedrijf Disolut ingezet worden door de Nederlandse diëtist bij de behandeling van diarree? Geen van de diëtisten die mee hebben gedaan aan het onderzoek gebruiken *Boulardii* in de praktijk. Het product *Boulardii* is bij bijna geen enkele diëtist bekend, alleen het product Lactase dat Disolut verkoopt is bekend bij één diëtist. Van de gist *Saccharomyces Boulardii* hebben weinig diëtisten gehoord. Er worden twee probiotica door de geïnterviewde diëtisten gebruikt die SB bevatten, dit zijn GiSol 30C en Bio-strath. De voorwaarden die genoemd worden voordat de geïnterviewde diëtisten *Boulardii* willen gaan inzetten zijn: dat er meer informatie gegeven moet worden over het literatuuronderzoek, dat er een goede prijs moet zijn voor de cliënt, een goede beschikbaarheid van *Boulardii*, een goede inkoopprijs voor de diëtist en dat er meer informatie over ervaringen van collega's met het product bekend moeten zijn.

Na de beantwoording van de twee deelvragen kan er antwoord gegeven worden op de hoofdvraag. SB kan als probioticum in capsulevorm gegeven worden ter preventie van diarree bij AAD en reizigersdiarree, ter vermindering van de diarree of als aanvulling op de behandeling. De sterkste mate van bewijs van meta-analyses is voor de behandeling bij de acute maag-darmaandoeningen: AAD en reizigersdiarree. Bij de preventie van AAD is de dosering 500 tot 1000 mg SB per dag gedurende de gehele antibioticabehandeling en een additionele drie dagen tot twee weken na de kuur. Bij de preventie van reizigersdiarree is de dosering 250 tot 1000 mg SB voor drie weken. Er zijn meer onderzoeken nodig om de effecten van SB bij chronische maag- darmaandoeningen, acute infectieuze diarree en terugkerende episodes van CDI te onderzoeken, maar de huidige onderzoeken laten gunstige effecten bij het verminderen van diarree zien. Het product *Boulardii* wordt door de ondervraagde diëtisten niet gebruikt in de praktijk, maar er worden wel twee probiotica

gebruikt die de gist SB bevatten. De diëtisten hebben gehoord van de gist SB en zijn bereid om het product te gaan toepassen in de praktijk.

5. Discussie en aanbevelingen

In dit hoofdstuk wordt er kritisch terug geblikt op de aanpak van het onderzoek en er worden aanbevelingen gedaan voor verder onderzoek.

In deze studie is er in het literatuuronderzoek gevonden dat SB volgens literatuur met het hoogste level of evidence effectief is bij de preventie van AAD bij volwassenen en kinderen en bij de preventie van reizigersdiarree. Bij het praktijkonderzoek is de belangrijkste bevinding dat geen van de geïnterviewde diëtisten Boulardii gebruikt in de praktijk, maar de geïnterviewde diëtisten hebben wel van SB gehoord.

De opdrachtgever heeft een website waar het product verkocht kan worden en door middel van het bezoeken van verschillende congressen wordt het product gepromoot. Na de uitvoering van het praktijkonderzoek komt echter als belangrijkste bevinding dat het product Boulardii maar bij één diëtist bekend is en geen enkele diëtist gebruikte het product in de praktijk. Een eerste verklaring hiervoor is dat het product Boulardii tot voor kort nog niet verkrijgbaar was in Nederland. Om de bekendheid met Boulardii te vergroten, zullen na de afronding van de scriptie folders en een commerciële website ontwikkeld worden. Samen met publicatie op de website van het voor deze afstudeeropdracht gedane literatuuronderzoek zou dit kunnen leiden tot meer bekendheid van Boulardii. Door de onderzoeker (AS) is uitgebreid gezocht naar diëtisten voor deelname aan dit onderzoek. Dit leidde tot het benaderen van 63 diëtisten in de eerste lijn, maar uiteindelijk hebben slechts 12 diëtisten deelgenomen. Deze groep geïnterviewde diëtisten is wellicht niet representatief voor de hele populatie eerstelijns diëtisten.

Twee diëtisten gebruikten wel de gist SB, maar van twee andere fabrikanten, waaronder een fabrikant uit Zwitserland. De systematic review van McFarland laat zien dat het bedrijf Biocodex uit Frankrijk producten met alleen SB erin verwerkt, levert aan Amerika, Duitsland, Turkije en Azië². In België wordt SB toegepast als geneesmiddel onder de naam Enterol en wordt gerekend tot de anti-diarree medicatie. Dit laat zien dat er veel concurrenten zijn. Promotie van het nieuwe product in Nederland zou de kansen kunnen vergroten voor de opdrachtgever om als concurrent op te treden op de markt.

Een tweede bevinding uit het praktijkonderzoek is dat bij zes (50%) diëtistenpraktijken de diarree wordt veroorzaakt door antibioticagebruik. De literatuur laat zien dat SB bewezen effectief is bij de preventie van diarree.

Een derde bevinding bij het praktijkonderzoek is dat elf (92%) van de geïnterviewde diëtisten in de praktijk bij maagdarmlachten voornamelijk te maken krijgen met cliënten met PDS. De literatuur laat ook zien dat PDS de meest voorkomende maag-darmaandoening is met een prevalentie van 15-20% bij vrouwen en 5-20% bij mannen¹⁴⁵⁻¹⁴⁶. Er is echter onvoldoende bewijs voor het inzetten van SB bij PDS.

Voor de chronische maag-darmaandoeningen zijn niet genoeg studies gedaan met een grote onderzoekspopulatie, maar de systematic review van McFarland beschrijft dat de klinische studie naar Colitis Ulcerosa hoopgevende resultaten geeft². Om te kijken welke effecten deze studies hebben, is het voor een volgend literatuuronderzoek aan te bevelen om de klinische studies naar chronische maag-darmaandoeningen mee te nemen in de inclusiecriteria.

De validiteit en betrouwbaarheid van het praktijkonderzoek is hoog gebleven, omdat alleen geregistreerde diëtisten zijn benaderd, dit is gecontroleerd via het kwaliteitsregister, ze hebben allemaal dezelfde vragen beantwoord en er is literatuur gebruikt van level A1 en A2 of evidence voor de aantoning van de effectiviteit van SB bij verschillende aandoeningen¹⁴⁸.

In de literatuur blijkt dat SB geen bijwerkingen geeft, alleen dorst en constipatie bij één RCT⁹. Een voorbehoudt over SB is dat het fungemie kan veroorzaken, de aanwezigheid van schimmels in het bloed¹⁴⁹⁻¹⁵⁰. Deze complicatie is ontstaan bij patiënten met immuunziekten of patiënten met levensbedreigende ziektes op de Intensive Care. Er is meer onderzoek nodig om te kijken of SB gebruikt kan worden bij de preventie van AAD bij patiënten met immuunziekten.

Literatuurlijst

¹Biloo AG, Memon MA, Khaskheli SA, Murtaza G, Iqbal K, Shekhani SM, Siddiqi A. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol* 2006;12 (28): 4557-4560.

²McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010;16 (18): 2202–2222.

³Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32 (9): 1069-79.

⁴Kelesidis T, Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2012; 5 (2): 111–125.

⁵Dahan S, Dalmasso G, Imbert V, Peyron JF, Rampal P, Czerucka D. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun* 2003;71: 766-773.

⁶McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101 (4):812-22.

⁷Nederlandse Vereniging van Diëtisten. Maag-, darm- en leveraandoeningen. Artsenwijzer Diëtetiek 2013. Beschikbaar via: <http://www.artsenwijzer.info/site/index.php?page=14&lg=nl>. Geraadpleegd 17 september 2013.

⁸Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Bijlage A Levels of evidence. Handleiding voor werkgroepleden 2007. Beschikbaar via <http://www.cbo.nl/Downloads/632/>. Geraadpleegd dinsdag 17 september 2013.

⁹Makbule E, Dinleyici EC, Plas Y van den. Clinical Efficacy Comparison of *Saccharomyces boulardii* and Yogurt Fluid in Acute Non-Bloody Diarrhea in Children: A Randomized, Controlled, Open Label Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82 (3): 488–491.

¹⁰Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J. Med. Microbiol* 2009;27:202-209.

¹¹Nelis H. Nieuwe benaderingen voor de kwaliteitscontrole van farmaceutische *Saccharomyces boulardii* preparaten. Faculteit farmaceutische wetenschappen 2010. Beschikbaar via http://lib.ugent.be/fulltxt/RUG01/001/460/724/RUG01-001460724_2011_0001_AC.pdf. Geraadpleegd 10 oktober 2013.

¹²Dugoua JJ, Machado M, Zhu X, Chen X, Koren G, Einarson TR. 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 Jun;31 (6):542-52.

¹³Viladomiu M, Hontecillas R, Yuan L, Lu P, Bassaganya-Riera J. Nutritional protective mechanisms against gut inflammation. J Nutr Biochem. 2013 Jun;24 (6):929-39.

¹⁴Smout AJMP. Prikkelbare Darm Syndroom. De bilt: Immerc BV Wormer;2001. p.99.

¹⁵Buts JP. Lyophilized Saccharomyces boulardii: example of a probiotic medicine. Rev Gastroenterol Peru. 2005 Apr-Jun;25 (2):176-88.

¹⁶Landelijke coördinatie infectiebestrijding. LCI-richtlijn Cholera. Website Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu 2011. Beschikbaar via http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Cholera. Geraadpleegd 10 oktober 2013.

¹⁷Consumed. Cholera. Consumed kwaliteit en medische informatie. Beschikbaar via <http://www.consumed.nl/ziekten/2557/Cholera#>. Geraadpleegd 10 oktober 2013.

¹⁸Łukaszewicz M. Saccharomyces cerevisiae var. boulardii – Probiotic Yeast. In: Rigobelo E, redacteur. Probiotics. Croatia: Intech; 2012: 385-398.

¹⁹Czerucka D, Piche T, Rampal P. Review article: yeast as probiotics -- Saccharomyces boulardii. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:767–778.

²⁰Sankoff D. Reconstructing the history of yeast genomes. PLoS Genet. 2009;5:e1000483.

²¹McCullough MJ, Clemons KV, McCusker JH, Stevens DA. Species identification and virulence attributes of Saccharomyces boulardii (nom. inval.) J Clin Microbiol. 1998;36:2613–2617.

²²Mitterdorfer G, Mayer HK, Kneifel W, Viernstein H. Clustering of Saccharomyces boulardii strains within the species S. cerevisiae using molecular typing techniques. J Appl Microbiol. 2002;93:521–530.

²³Mitterdorfer, G.; Mayer, H. K.; Kneifel, W.; Viernstein, H. (2002). Clustering of Saccharomyces boulardii strains within the species S. cerevisiae using molecular typing techniques. J. Appl. Microbiol., 93, 521-530.

²⁴MacKenzie DA, Defernez M, Dunn WB, Brown M, Fuller LJ, de Herrera SR, Günther A, James SA, Eagles J, Philo M, et al. Relatedness of medically important strains of Saccharomyces cerevisiae as revealed by phylogenetics and metabolomics. Yeast. 2008;25:501–512.

²⁵Hennequin C, Thierry A, Richard GF, Lecointre G, Nguyen HV, Gaillardin C, Dujon B. Microsatellite typing as a new tool for identification of Saccharomyces cerevisiae strains. J Clin Microbiol. 2001;39:551–559.

²⁶Edwards-Ingram L, Gitsham P, Burton N, Warhurst G, Clarke I, Hoyle D, Oliver SG, Stateva L. Genotypic and physiological characterization of Saccharomyces boulardii, the probiotic strain of Saccharomyces cerevisiae. Appl Environ Microbiol. 2007;73:2458–2467.

- ²⁷Fietto JL, Araújo RS, Valadão FN, Fietto LG, Brandão RL, Neves MJ, Gomes FC, Nicoli JR, Castro IM. Molecular and physiological comparisons between *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces boulardii*. *Can J Microbiol*. 2004;50:615–621.
- ²⁸Pardo S, Galvagno MA, Cerrutti P. [Studies of viability and vitality after freezing of the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii*: physiological preconditioning effect.] *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:155–160.
- ²⁹Graff S, Chaumeil JC, Boy P, Lai-Kuen R, Charrueau C. Influence of pH conditions on the viability of *Saccharomyces boulardii* yeast. *J Gen Appl Microbiol*. 2008;54:221–227.
- ³⁰Petrof E. Probiotics and Gastrointestinal Disease: Clinical Evidence and Basic Science. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2009 September 1; 8 (3): 260–269.
- ³¹Czerucka D, Dahan S, Mograbi B, Rossi B, Rampal P. *Saccharomyces boulardii* preserves the barrier function and modulates the signal transduction pathway induced in enteropathogenic *Escherichia coli*-infected T84 cells. *Infect Immun*. 2000;68 (10):5998–6004.
- ³²Elmer GW, McFarland LV, McFarland M. Chapter 1. Introduction. In: *The power of probiotics: improving your health with beneficial microbes*. Binghamton, NY: Haworth Press, 2007:1-24.
- ³³Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 679-692.
- ³⁴Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15: 300-310.
- ³⁵Moslehi-Jenabian S, Lindegaard L, Jespersen L. Beneficial Effects of Probiotic and Food Borne Yeasts on Human Health. *Nutrients* 2010; 2: 449-473.
- ³⁶Tasteyre, A. Barc, M.C, Karjalainen T, Bourlioux P, Collignon A. Inhibition of in vitro cell adherence of *Clostridium difficile* by *Saccharomyces boulardii*. *Microb. Pathog*. 2002; 32:219-225.
- ³⁷Martini F, Bartholomew E. *Anatomie en Fysiologie: Een Inleiding*. Amsterdam: Pearson Benelux BV; 2012.p.115.
- ³⁸Lessard M, Dupuis M, Gagnon N, Nadeau E, Matte JJ, Goulet J, Fairbrother JM. Administration of *Pediococcus acidilactici* or *Saccharomyces cerevisiae* *boulardii* modulates development of porcine mucosal immunity and reduces intestinal bacterial translocation after *Escherichia coli* challenge. *J Anim Sci* 2009; 87: 922-934.
- ³⁹Lessard M, Dupuis M, Gagnon N, Nadeau E, Matte JJ, Goulet J, Fairbrother JM. Administration of *Pediococcus acidilactici* or *Saccharomyces cerevisiae* *boulardii* modulates development of porcine mucosal immunity and reduces intestinal bacterial translocation after *Escherichia coli* challenge. *J Anim Sci* 2009; 87: 922-934.
- ⁴⁰Sezer A, Usta U, Cicin I. The effect of *Saccharomyces Boulardii* on reducing irinotecan-induced intestinal mucositis and diarrhea. *Med Oncol* 2009;26: 350-357.

- ⁴¹Breves G, Walter C, Burmester M, Schröder B. In vitro studies on the effects of *Saccharomyces boulardii* and *Bacillus cereus* var. *toyoi* on nutrient transport in pig jejunum. *J Anim Physiol* 2000; 84: 9-20.
- ⁴²Schroeder B, Winckler C, Failing K, Breves G. Studies on the time course of the effects of the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* on electrolyte transport in pig jejunum. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1311-1317.
- ⁴³Buts JP, Keyser N de. Effects of *Saccharomyces boulardii* on intestinal mucosa. *Dig Dis Sci*. 2006 Aug;51(8):1485-92.
- ⁴⁴Buts JP. Twenty-five years of research on *Saccharomyces boulardii* trophic effects: updates and perspectives. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 15-18.
- ⁴⁵Pant N, Marcotte H, Brüssow H, Svensson L, Hammarström L. Effective prophylaxis against rotavirus diarrhea using a combination of *Lactobacillus rhamnosus* GG and antibodies. *BMC Microbiol* 2007; 7: 86.
- ⁴⁶Pothoulakis C. Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;30 (8):826-33.
- ⁴⁷Plas Y van den, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *European Journal of Pediatrics*. 2009;168 (3):253-65.
- ⁴⁸Vohra A, Satyanarayana T. Probiotic yeasts microorganisms in sustainable agriculture and biotechnology. In: Satyanarayana T, Johri BN, Prakash A, editors.: Springer Netherlands; 2012.p. 411-33.
- ⁴⁹Canonici A, Pellegrino E, Siret C, Terciolo C, Czerucka D, Bastonero S, Marvaldi J, Lombardo D, Rigot V, André F. *Saccharomyces boulardii* improves intestinal epithelial cell restitution by inhibiting $\alpha\beta 5$ integrin activation state. *PLoS One*. 2012;7 (9):e45047.
- ⁵⁰Canonici A, Siret C, Pellegrino E, Pontier-Bres R, Pouyet L, Montero MP, Colin C, Czerucka D, Rigot V, André F. *Saccharomyces boulardii* improves intestinal cell restitution through activation of the $\alpha 2\beta 1$ integrin collagen receptor. *PLoS One*. 2011 Mar 31;6 (3):e18427.
- ⁵¹Schneider SM, Girard-Pipau F, Filippi J, Hebuterne X, Moyse D, Hinojosa GC, Pompei A, Rampal P. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6165-6169.
- ⁵²Vidlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1355-1369.
- ⁵³McFarland 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.
- ⁵⁴Dessel van C. Antibiotica geassocieerde en *Clostridium difficile* geassocieerde diarree bij ouderen. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie* 2005; 36(6):267-271.
- ⁵⁵Former M. Probiotica als aanvullende therapie bij antibiotica geassocieerde diarree. *Voeding & Visie jaargang* 2011; 24 (2):6-7.

- ⁵⁶Vorvick LJ. Pseudomembranous colitis. Medline plus 2012. Beschikbaar via <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000259.htm>. Geraadpleegd 10 oktober 2013.
- ⁵⁷Faten N Abera. Clostridium Difficile Colitis. Medscape 2013. Beschikbaar via <http://emedicine.medscape.com/article/186458-overview>. Geraadpleegd 11 november 2013.
- ⁵⁸Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 365–372.
- ⁵⁹D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002 Jun 8;324 (7350):1361.
- ⁶⁰Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J pediatr* 2006;149:367-72.
- ⁶¹Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Mar 1;21 (5):583-90.
- ⁶²Tung JM, Dolovich LR, Lee CH. Prevention of *Clostridium difficile* infection with *Saccharomyces boulardii*: A systematic review. *Can J Gastroenterol* 2009;23 (12):817-821.
- ⁶²Khanna S, Pardi D. *Clostridium difficile* Infection: New Insights Into Management. *Mayo Clin Proc*. 2012 November; 87 (11): 1106–1117.
- ⁶³Mullane K.M., Miller M.A., Weiss K. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2011;53(12):1312. Dosage error in article text] *Clin Infect Dis*. 2011;53 (5):440–447.
- ⁶⁴Bradley C. Johnston, PhD; Stephanie S.Y. Ma, MD; Joshua Z. Goldenberg, BSc; Kristian Thorlund, PhD; Per O. Vandvik, MD, PhD; Mark Loeb, MD; and Gordon H. Guyatt, MD. Probiotics for the Prevention of *Clostridium difficile*–Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157:878-888.
- ⁶⁵Longstreth GF. Toxic megacolon. Medline Plus 2012. Beschikbaar via <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000248.htm>. Geraadpleegd 11 oktober 2013.
- ⁶⁶Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, Garcia RJ, Brandmarker S, Bowen K, Borjal D, Elmer GW. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1012-1017.
- ⁶⁷McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL, Noorani Z. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994; 271: 1913-1918.

- ⁶⁸Elmer GW, McFarland LV, Surawicz CM, Danko L, Greenberg RN. Behaviour of *Saccharomyces boulardii* in recurrent *Clostridium difficile* disease patients. *Aliment Pharmacol Ther.*1999;13:1663–8.
- ⁶⁹O'Horo JC, Jindai K, Kunzer B, Safdar N. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2007 Jul;41 (7):1212-21.
- ⁷⁰Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, Amigoni M, Redaelli E, Ronchetti A, Stefani M, Tironi R, Molteni EE, Conte D, Casazza G, Colli A. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jun;107 (6):922-31.
- ⁷¹Brühl PhC, Lamers HJ, Van Dongen AM, Lemmen WH, Graafmans D, Jamin RH, Bouma M. NHG-Standaard Acute diarree. *Huisarts Wet* 2007;50 (3):103-13.
- ⁷²Wierdsma NJ, Mulder CJJ. Voeding bij dunne-darmaandoeningen. In: Former-Boon M, redacteur. *Informatorium voor Voeding en Diëtetiek*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2009:p.88-109.
- ⁷³Mansour-Ghanaei F, Dehbashi N, Yazdanparast K, Shafaghi A. Efficacy of *saccharomyces boulardii* with antibiotics in acute amoebiasis. *World J Gastroenterol.* 2003 Aug;9 (8):1832-3.
- ⁷⁴Kelesidis T en Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Ther Adv Gastroenterol* 2012;5 (2): 111–125.
- ⁷⁵Htwe K, Yee KS, Tin M, Vandenplas Y. Effect of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhea in Myanmar children: a randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78: 214–216.
- ⁷⁶Biloo, A.G., Memon, M.A., Khaskheli, S.A., Murtaza, G., Iqbal, K., Saeed, S.M. et al. (2006) Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol* 12: 4557–4560.
- ⁷⁷Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Feb 1;25 (3):257-64.
- ⁷⁸Corrêa NB, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR, Filho LA. Treatment of acute diarrhea with *Saccharomyces boulardii* in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Nov;53 (5):497-501.
- ⁷⁹Ozkan TB, Sahin E, Erdemir G, Budak F. Effect of *Saccharomyces boulardii* in children with acute gastroenteritis and its relationship to the immune response. *J Int Med Res.* 2007 Mar-Apr;35 (2):201-12.
- ⁸⁰Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr.* 2005 Jan;94 (1):44-7.
- ⁸¹Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, Cintoni J, Gurevich R, Romero G, Vandenplas Y. *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Paediatr.* 2007 Apr;96 (4):538-41. Epub 2007 Feb 14.
- ⁸²Gompel AML van, Sonder GJB. Reizen en ziekte. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2010. p.485.

- ⁸³Briand V, Buffet P, Genty S, Lacombe K, Godineau N, Salomon J, Vandemebrouck E, Ralaimazava P, Goujon C, Matheron S, Fontanet A, Bouchaud O. Absence of Efficacy Of Nonviable *Lactobacillus acidophilus* for the Prevention of Traveler's Diarrhea: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43:1170–5.
- ⁸⁴Riddle MS, Arnold S, Tribble DR, Effect of Adjunctive Loperamide in Combination with Antibiotics on Treatment Outcomes in Traveler's Diarrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47:1007–14.
- ⁸⁵McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5: 97-105.
- ⁸⁶Kollaritsch H, Kremsner P, Wiedermann G, Scheiner O. Prevention of traveller's diarrhea: comparison of different non-antibiotic preparations. *Travel Med Internatl* 1989; 7: 9-18.
- ⁸⁷Mayo Clinic staff. H. pylori infection. Mayo Foundation for Medical Education and Research 2011. Beschikbaar via <http://www.mayoclinic.com/health/h-pylori/DS00958>. Geraadpleegd 10 november 2013.
- ⁸⁸Maag lever darm stichting. Infectie met *Helicobacter pylori* n.d. Beschikbaar via <http://www.mlds.nl/ziekten/133/helicobacter-pylori-infectie-met/>. Geraadpleegd 10 november 2013.
- ⁸⁹Mayerle J, den Hoed CM, Schurmann C, Stolk L, Homuth G, Peters MJ, Capelle LG, Zimmermann K, Rivadeneira F, Gruska S, Völzke H, de Vries AC, Völker U, Teumer A, van Meurs JB, Steinmetz I, Nauck M, Ernst F, Weiss FU, Hofman A, Zenker M, Kroemer HK, Prokisch H, Uitterlinden AG, Lerch MM, Kuipers EJ. Identification of genetic loci associated with *Helicobacter pylori* serologic status. *JAMA*. 2013 May 8;309 (18):1912-20.
- ⁹⁰Liu J, He C, Chen M, Wang Z, Xing C, Yuan Y. Association of presence/absence and on/off patterns of *Helicobacter pylori* oipA gene with peptic ulcer disease and gastric cancer risks: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2013 Nov 20;13:555.
- ⁹¹Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S. H. pylori infection and the development of gastric cancer. *Keio J Med*. 2002 Dec;51 Suppl 2:63-8.
- ⁹²Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-Analysis of Bismuth Quadruple Therapy versus Clarithromycin Triple Therapy for Empiric Primary Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Digestion*. 2013;88 (1):33-45.
- ⁹³Lesbros-Pantoflickova D, Corthésy-Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and Probiotics. *J. Nutr*. 2007;137 (3):812-818.
- ⁹⁴Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, Nista EC, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. 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 Nov;97 (11):2744-9.
- ⁹⁵Song MJ, Park DI, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2010 Jun;15 (3):206-13.

- ⁹⁶Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter*. 2007 Aug;12 (4):309-16.
- ⁹⁶Kusters JG, Vliet AHM van, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006 July; 19 (3): 449–490.
- ⁹⁷Gotteland M, Poliak L, Cruchet S, Brunser O. Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LB in children colonized by *Helicobacter pylori*. *Acta Paediatr*. 2005 Dec;94 (12):1747-51.
- ⁹⁸Hurduc V, Plesca D, Dragomir D, Sajin M, Plas Y van den. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatrica* 2009; 98 (1):127–131.
- ⁹⁹Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, Nista EC, Wee EW. Evidence-based approach to dyspepsia: from *Helicobacter pylori* to functional disease. *Postgrad Med*. 2013 Jul;125 (4):169-80.
- ¹⁰⁰Duman DG, Bor S, Ozütemiz O, Sahin T, Oğuz D, Iştan F, Vural T, Sandkci M, İşksal F, Simşek I, Soytürk M, Arslan S, Sivri B, Soykan I, Temizkan A, Beşşk F, Kaymakoğlu S, Kalayc C. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;17 (12):1357-61.
- ¹⁰¹Whelan K, Judd PA, Tuohy KM, Gibson GR, Preedy VR, Taylor MA. Fecal microbiota in patients receiving enteral feeding are highly variable and may be altered in those who develop diarrhea. *Am J Clin Nutr* 2009;89:240–7.
- ¹⁰²Whelan K. Enteral-tube-feeding diarrhoea: manipulating the colonic microbiota with probiotics and prebiotics. *Proceedings of the Nutrition Society* 2007; 66: 299–306.
- ¹⁰³Whelan K, Schneider SM. Mechanisms, prevention, and management of diarrhea in enteral nutrition. *Current Opinion in Gastroenterology* 2011, 27:152–159.
- ¹⁰⁴Jonkers-Schuitema CF, Tas TAJ. Enterale voeding. *Bijzijn-XL* 2013; 6 (3): p16-27.
- ¹⁰⁵Agre P, Brown P, Stone K. Tube Feeding Troubleshooting Guide. The Oley Foundation 2013. Beschikbaar via http://www.oley.org/TF_Troubleshooting_Guide_Page.html. Geraadpleegd 13 november 2013.
- ¹⁰⁶Bleichner G, Bléhaut H, Mentec H, Moyse D. *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*. 1997 May;23 (5):517-23.
- ¹⁰⁷Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, Sevastiadou S, Triandafilidou A, Ekonomidou C, Kontaxaki F, Petrochilou V. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev*. 2003 Nov;74 (2):89-96.
- ¹⁰⁸Schneider SM, Girard-Pipau F, Filippi J, Hebuterne X, Moyse D, Hinojosa GC, Pompei A, Rampal P. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition. *World J Gastroenterol*. 2005 Oct 21;11 (39):6165-9.

- ¹⁰⁹National Institutes of Health. Crohn's Disease. Medline Plus 2013. Beschikbaar via <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/crohnsdisease.html>. Geraadpleegd 28 november 2013.
- ¹¹⁰Crohn's & Colitis Foundation of America. What is Crohn's Disease?. Crohn's & Colitis Foundation of America 2013. Beschikbaar via <http://www.ccfa.org/what-are-crohns-and-colitis/what-is-crohns-disease/>. Geraadpleegd 28 november 2013.
- ¹¹¹National digestive diseases information clearinghouse (niddic). Crohn's disease. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) 2013. Beschikbaar via <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/crohns/>. Geraadpleegd 28 november 2013.
- ¹¹²Wierdsma NJ, Mulder CJJ. Voeding bij dunne-darmaandoeningen. In: Former-Boon M, redacteur. Informatorium voor Voeding en Diëtetiek. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2009:p.88-109.
- ¹¹³Wierdsma NJ, Bodegraven AA van. Voeding bij dikkedarmaandoeningen. In: Former-Boon M, redacteur. Informatorium voor Voeding en Diëtetiek. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2013: p.110-134.
- ¹¹⁴Maag lever darm stichting. Beschrijving van de ziekte van Crohn. MLDS 2013. Beschikbaar via <http://www.mlds.nl/ziekten/135/crohn-ziekte-van/>. Geraadpleegd 29 november 2013.
- ¹¹⁵Crohn's & Colitis Foundation of America. What is Ulcerative Colitis?. Crohn's & Colitis Foundation of America 2013. Beschikbaar via <http://www.ccfa.org/what-are-crohns-and-colitis/what-is-ulcerative-colitis/>. Geraadpleegd 29 november 2013.
- ¹¹⁶National digestive diseases information clearinghouse (niddic). Ulcerative Colitis. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) 2013. Beschikbaar via <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/colitis/index.aspx>. Geraadpleegd 29 november 2013.
- ¹¹⁷National Institutes of Health. Crohn's Disease. Medline Plus 2012. Beschikbaar via <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000249.htm>. Geraadpleegd 29 november 2013.
- ¹¹⁸Smit H, redacteur. Artsenwijzer Diëtetiek. Houten: Nederlandse Vereniging van Dietisten;2010. p.63-65.
- ¹¹⁹Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. Dig Dis Sci. 2000 Jul;45 (7):1462-4.
- ¹²⁰Garcia Vilela E, De Lourdes De Abreu Ferrari M, Oswaldo Da Gama Torres H, Guerra Pinto A, Carolina Carneiro Aguirre A, Paiva Martins F, Marcos Andrade Goulart E, Sales Da Cunha A. Influence of Saccharomyces boulardii on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. Scand J Gastroenterol 2008;43: 842-848.
- ¹²¹Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of Saccharomyces boulardii in ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 697-698.
- ¹²²MLDS. Oorzaak van PDS Prikkelbare darm syndroom. Maag lever darm stichting n.d. beschikbaar via <http://www.mlds.nl/ziekten/38/pds-prikkelbare-darm-syndroom/oorzaak/>. Geraadpleegd 29 november 2013.

¹²³Horst HE van der, Wit NJ de, Quartero AO, Muris JWM, Berger MY, Bijkerk CJ, Geijer RMM, Woutersen-Koch H. NHG-Standaard Prikkelbaredarmsyndroom (PDS). Huisarts Wet 2012;55 (5)204-9.

¹²⁴National Digestive Diseases Information Clearinghouse (NDDIC). Irritable Bowel Syndrome. National Institutes of Health (NIH) 2013. Beschikbaar via <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/ibs/>. Geraadpleegd 29 november 2013.

¹²⁵Mayo clinic staff. Irritable bowel syndrome:causes. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Beschikbaar via <http://www.mayoclinic.com/health/irritable-bowel-syndrome/DS00106/DSECTION=causes>. Geraadpleegd 30 november 2013.

¹²⁶Mayo clinic staff. Irritable bowel syndrome: symptoms. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Beschikbaar via <http://www.mayoclinic.com/health/irritable-bowel-syndrome/DS00106/DSECTION=symptoms>. Geraadpleegd 30 november 2013.

¹²⁷Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis, and treatment: an update for health-care practitioners. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2010;25:691–699.

¹²⁸Smit H, redacteur. Artsenwijzer Diëtetiek. Houten: Nederlandse Vereniging van Dietisten;2010. p.80-8.

¹²⁹Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon JS, Myung SJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. J Clin Gastroenterol. 2011 Sep;45 (8):679-83.

¹³⁰MLDS. Oorzaak van Giardia lamblia. Maag lever darm stichting n.d. Beschikbaar via <http://www.mlds.nl/ziekten/27/giardia-lamblia-infectie-met/oorzaak/>. Geraadpleegd 30 november 2013.

¹³¹RIVM. LCI-richtlijn Giardiasis. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu 2011. Beschikbaar via http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Giardiasis. Geraadpleegd 30 november 2013.

¹³²Rodney AD. Biology of Giardia lamblia. Clin Microbiol Rev. 2001 July; 14 (3): 447–475.

¹³³Mank TG. Giardia en giardiasis. Tijdschr Infect 2008;3:222-9.

¹³⁴MLDS. Klachten en symptomen bij Giardia lamblia. Maag lever darm stichting n.d. Beschikbaar via <http://www.mlds.nl/ziekten/27/giardia-lamblia-infectie-met/klachten/>. Geraadpleegd 30 november 2013.

¹³⁵MLDS. Behandeling van Giardia lamblia. Maag lever darm stichting n.d. Beschikbaar via <http://www.mlds.nl/ziekten/27/giardia-lamblia-infectie-met/behandeling/>. Geraadpleegd 30 november 2013.

¹³⁶Besirbellioglu BA, Ulcay A, Can M, Erdem H, Tanyuksel M, Avci IY, Araz E, Pahsa A. Saccharomyces boulardii and infection due to Giardia lamblia. Scand J Infect Dis. 2006;38 (6-7):479-81.

- ¹³⁷Castaneda C, Garcia E, Santa CM, Fernandez M, Monterrey P. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with chronic diarrhea, especially cases due to giardiasis. *Rev Mex Pueric Pediatr* 1995; 2:12–16.
- ¹³⁸Zacharof AK. AIDS-Related diarrhea: pathogenesis, evaluation and treatment. *Annals of gastroenterology* 2001; 14 (1): 22-6.
- ¹³⁹Ball SC. Diarrhea in a Patient With AIDS. *Medscape multispecialty* 2002. Beschikbaar via http://www.medscape.com/viewarticle/442755_1. Geraadpleegd 1 december 2013.
- ¹⁴⁰Elfstrand L, Florén CH. Management of chronic diarrhea in HIV-infected patients: current treatment options, challenges and future directions. *Research and Palliative Care* 2010; 2: 219–224.
- ¹⁴¹Cello JP. AIDS-Related Diarrhea: A Need for Effective Control. *Medscape multispecialty* n.d. Beschikbaar via http://www.medscape.org/viewarticle/439683_5. Geraadpleegd 1 december 2013.
- ¹⁴²Burg MD. Diarrhea: identifying serious illness and providing relief. *Emergency medicine practice* 2004;6 (7):13-14.
- ¹⁴³Sax PE. Opportunistic infections in HIV disease: down but not out. *Infect Dis Clin North Am.* 2001 Jun;15 (2):433-55.
- ¹⁴⁴Neild PJ, Evans DF, Castillo FD, Newson R, Yasaki ET, Wingate DL, Gazzard BG. Effect of octreotide on small intestinal motility in HIV-infected patients with chronic refractory diarrhea. *Dig Dis Sci.* 2001 Dec;46 (12):2636-42.
- ¹⁴⁵IFFGD. Statistics. International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders 2013. Beschikbaar via <http://www.aboutibs.org/site/what-is-ibs/facts/statistics>. Geraadpleegd 15 januari 2014.
- ¹⁴⁶Farmacotherapeutisch Kompas. Darmtonusbeïnvloedende middelen en spasmolytica. College voor zorgverzekeringen 2013. Beschikbaar via <http://www.fk.cvz.nl/inleidendeteksten/i/inl%20darmtonusbeinvloedende%20middelen%20spasmolytica.asp#K58>. Geraadpleegd 15 januari 2014.
- ¹⁴⁷Chevalier P. Risico's van bias in niet-geblindeerde studies. *Minerva* 2013; 12 (3) : 38.
- ¹⁴⁸Windt DAMW van der, Zeegers MPA, Assendelft WJJ, Scholten RJPM. De praktijk van systematische reviews. VI. Zoeken, selecteren en methodologisch beoordelen van etiologisch onderzoek. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144:1210-4.
- ¹⁴⁹Rijnders BJA, Van Wijngaerden E, Verwaest C, Peetermans WE. *Saccharomyces* fungemia complicating *S. boulardii* treatment in a non-immunocompromised host. *Intensive Care Med* 2000; 26: 825.
- ¹⁵⁰Cassone M, Serra P, Mondello F, et al. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* subtype *boulardii* fungemia in patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5340–3.

Bijlage

Bijlage 1 Afbeeldingen en tabellen

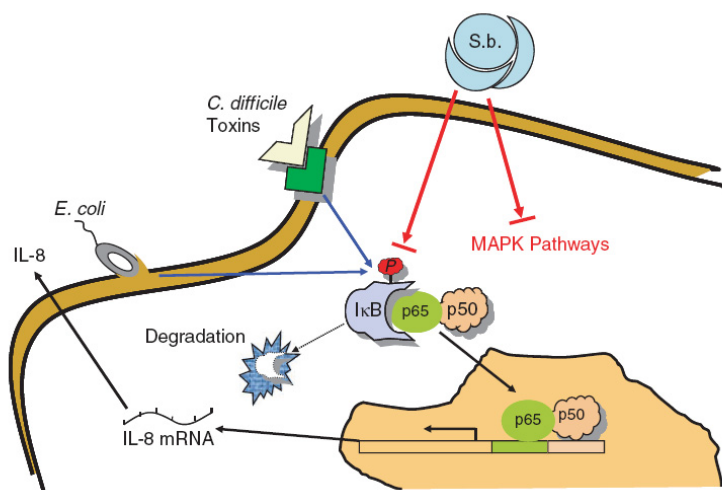
Table 3.

Properties of *Saccharomyces boulardii* that can determine the efficacy of *S. boulardii*.

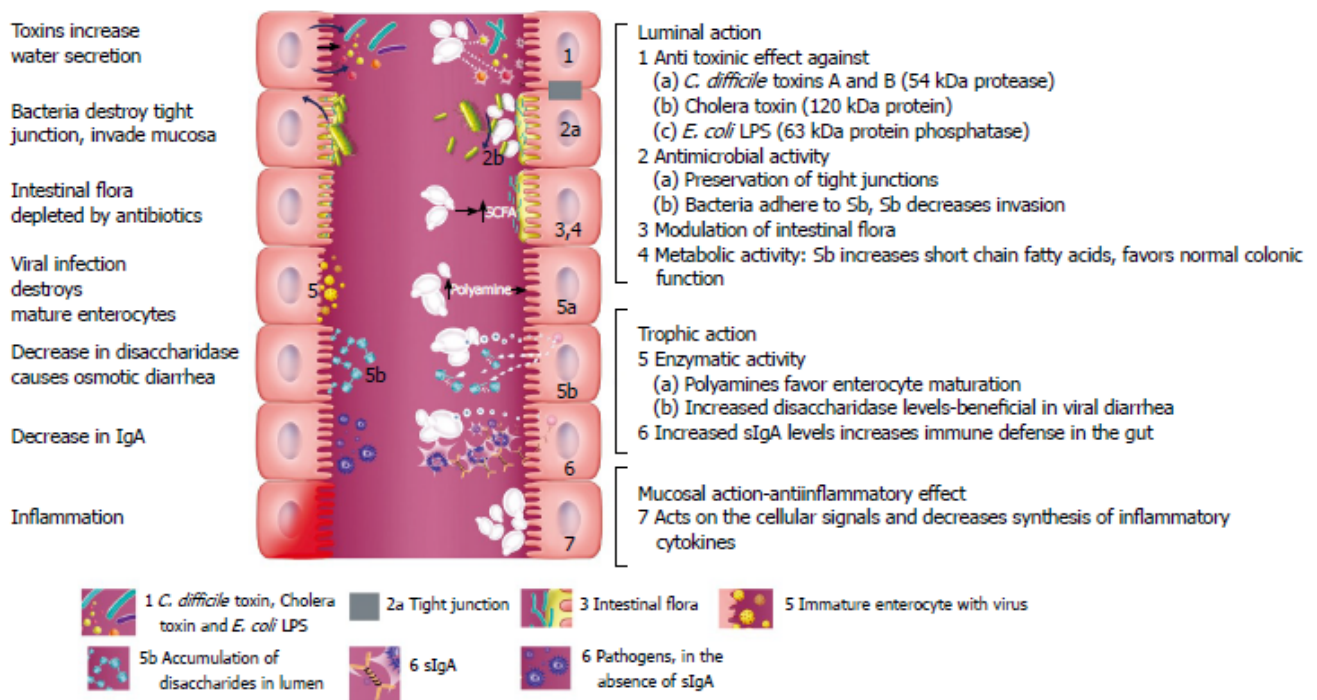
Properties of *Saccharomyces boulardii*

- 1) Survives passage to its target organ (most commonly the colon): although much of the oral dose is destroyed (usually stool levels are 100–1000 times lower than the oral dose), surviving oral doses have been found to be effective (usually at levels over 10^8 organisms/gram stool)
 - 2) Survives at body temperature (37°C): unique advantage of being one of the few yeasts that do best at human body temperatures
 - 3) In lyophilized form, *S. boulardii* survives gastric acid and bile
 - 4) As is the case with all yeasts, *S. boulardii* is naturally resistant to antibiotics
 - 5) *S. boulardii* is resistant to proteolysis
 - 6) *S. boulardii* exists in the competitive milieu of the intestinal tract
 - 7) *S. boulardii* levels are higher in patients with disturbed intestinal microbiota (due to antibiotic exposure) compared to patients without antibiotic exposure
 - 8) When given orally, achieves steady-state concentrations within three days and is cleared within 3–5 days after it is discontinued
 - 9) Some types of fiber (psyllium) increased *S. boulardii* levels by 22%, while other types of fiber (pectin) showed no effect.
-

Tabel 1: Eigenschappen van SB die de werking bepalen⁴



Figuur 1: de potentiële cellulaire werking van SB bij inflammatie: C.difficile toxines of de pathogene bacteriën EHEC en EPEC activeren de MAP-kinasen en het molecuul NF-κB. Dit leidt tot vorming van de ontstekingsfactor IL-8. SB produceert een factor die deze vormingen blokkeert wat leidt en ervoor zorgt dat de inflammatoire diarree vermindert⁴⁶.



Abbeelding 1: Links staan de effecten van verschillende pathogenen. Rechts staan de zeven beschermende effecten van SB. In het lumen van de darm vermindert SB het aantal toxines, komt in aanraking met pathogene hechtingen, zorgt voor een normale darmflora en behoudt de normale darmstructuur. SB kan ook de normale SCFA balans herstellen. SB kan de secretie van IgA verhogen of dienen als een immuunregulator bij aanwezige cytokines².

Table 2 Randomized, controlled trials for the prevention of antibiotic associated diarrhea (AAD) using *S. boulardii*

Ref.	Treatment groups	Population	Daily dose: cfu/d (mg/d)	Duration (d)	Follow-up (wk)	AAD in <i>S. boulardii</i> (%)	AAD in controls (%)
Adam <i>et al</i> ^[37]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	388 hospitalized adults, multisite	4×10^9 (200 mg)	7	0	9/199 (4.5) ^a	33/189 (17.5)
Monteiro <i>et al</i> ^[38]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	240 adults, Portugal	(nr)	6	0	19/121 (15.7) ^a	33/119 (27.7)
Surawicz <i>et al</i> ^[39]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	180 hospitalized adults at one hospital, Washington	4 caps/d 2×10^{10} (1000 mg)	abx + 14 d	2-3	11/116 (9.5) ^a	14/64 (21.8)
McFarland <i>et al</i> ^[34]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	193 hospitalized adults (1 or more beta-lactam antibiotics), 4 hospitals	2×10^{10} (1000 mg)	abx + 3 d	7	7/97 (7.2) ^a	14/96 (14.6)
Lewis <i>et al</i> ^[133]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	72 enrolled, 69 done; elderly patients	4.5×10^9 (226 mg)	14	0	7/33 (21)	5/36 (13.9)
Cremonini <i>et al</i> ^[134]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	43 <i>H. pylori</i> + adults on triple therapy	5×10^9 (nr)	14	2	1/22 (5) ^a	6/21 (30)
Duman <i>et al</i> ^[44]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	389 adults in Turkey with <i>H. pylori</i> + peptic ulcers, all received triple therapy	2×10^{10} (1000 mg)	14	4	14/204 (6.9) ^a	28/180 (15.6)
Can <i>et al</i> ^[135]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	151 adult inpatients	1×10^{10} (500 mg)	abx	4	1/73 (1.4) ^a	7/78 (9.0)
Cindoruk <i>et al</i> ^[42]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	124 adults with <i>H. pylori</i> + dyspepsia	2×10^{10} (1000 mg)	14	6	9/62 (14.5) ^a	19/62 (30.6)
Bravo <i>et al</i> ^[136]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	89 adult outpatients on amoxicillin	1×10^{10} (500 mg)	12	9	3/41 (7.3)	5/45 (11.1)

Tabel 2: De uitgevoerde RCT's uit de meta-analyse van McFarland bij de preventie van AAD²

Table 2. Meta-Analyses of Relative Risks Stratified by Type of Probiotic for the Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea

Probiotic	Number of RCT	Combined RR	95% CI	p Value	Type of Model	References
<i>Saccharomyces boulardii</i>	6	0.37	0.26, 0.52	<0.0001	Fixed	(35–40)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6	0.31	0.13, 0.72	0.006	Random	(41–45)
Single strains of probiotics	6	0.46	0.21, 1.03	0.06	Random	(46–51)
Mixtures of two probiotics	7	0.51	0.38, 0.68	<0.0001	Fixed	(40, 47, 52–56)

Single strains included: *Clostridium butyricum* MIYAIRI; *Enterococcus faecium* SF68; *Lactobacillus acidophilus*; *Bifidobacterium longum*; *Bacillus clausii*; *Bifidobacterium lactis*; *Streptococcus thermophilus*; or *Lactobacillus sporogenes*.

Mixtures included: Lactinex = *L. acidophilus* and *L. bulgaricus*; *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis*; *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis*.
p Value for null hypothesis that RR = 1.

Tabel 3: Het significantieniveau van SB na een statistische analyse uit de RCT'S⁵³

Table 3 Randomized controlled trials for the treatment of <i>C. difficile</i> disease using <i>S. boulardii</i>							
Ref.	Treatment groups	Study population	Daily dose: cfu/d (mg/d)	Duration of treatment (wk)	Follow-up (wk)	<i>C. difficile</i> recurrence in probiotic group	<i>C. difficile</i> recurrence in placebo group
McFarland <i>et al</i> ^[53]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	124 adult patients on varied doses of vancomycin or metronidazole; recurrent and initial CDAD cases; 3 referral sites, US	3×10^{10} (1000 mg)	4	4	15/57 (26.3%) ^a	30/67 (44.8%)
Surawicz <i>et al</i> ^[60]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	168 adult patients recurrent CDAD; on vancomycin (2 g/d, n = 32) or V (500 mg/d, n = 83) or M (1 g/d, n = 53); 4 referral sites, US	2×10^{10} (1000 mg)	4	4	V (2 g/d) 3/18 (17%) ^a ; V (500 mg/d) 23/45 (51%); M (1 g/d) 13/27 (48.1%)	V (2 g/d) 7/14 (50%); V (500 mg/d) 17/38 (44.7%); M (1 g/d) 13/26 (50%)

Tabel 4: De uitkomsten van de RCT's bij de behandeling van CDI²

Table 4 Randomized, controlled trials for acute disease conditions using *S. boulardii*

Ref.	Treatment groups	Study population	Daily dose: cfu/d (mg/d)	Duration of treatment	Follow-up (wk)	Outcome in probiotic	Outcome in controls
Cremonini <i>et al</i> ^[134]	<i>Helicobacter pylori</i> <i>S. boulardii</i> (Codex, SmithKline Beecham, Italy) vs placebo vs LGG vs mix (<i>L. acid</i> and <i>Bifid lactis</i>)	85 asymptomatic carriers <i>H. pylori</i> 22 5B and 21 placebo; all received triple therapy	5×10^9 (ru)	2 wk	2	Eradicated in: 17/21 (81%) same for LGG and mix Any symptoms: 4/21 (19%) ^a	Placebo, 16/20 (80%) Any symptoms: 12/20 (60%)
Cindoruk <i>et al</i> ^[42]	<i>S. boulardii</i> (Reflor, Turkey) vs placebo	124 adults with <i>H. pylori</i> dyspepsia, all received triple therapy	2×10^{10} (1000 mg)	2 wk	6	Eradication 44/62 (71%) Epigastric distress: 9 (14.5%) ^a	Eradication 37/62 (59.7%) Distress: 27 (43.5%)
Hochter <i>et al</i> ^[169]	Acute adult diarrheas <i>S. boulardii</i> vs placebo	92 German outpatient adults	8×10^9 (300-600 mg)	8 d	0	Diarrhea score reduction: -17.2 + 6.8 ^a	Score: -13.6 + 8.7
Mansour-ghanaei <i>et al</i> ^[81]	<i>S. boulardii</i> (UltraLevure, France) vs placebo. Both groups got metro and lodoquinol	57 enrolled, 54 done; adults with <i>E. histolytica</i> amoebic dysentery	1.5×10^{10} (750 mg)	10 d	4	Cured: 27/27 (100%) ^a	Cured: 5/27 (19%)
Tempe <i>et al</i> ^[61]	Enteral feeding-related diarrhea <i>S. boulardii</i> vs placebo	40 adults in ICU	1×10^{10} (ru)	11-21 d	0	34/389 days of diarrhea (8.7%) ^a	63/373 days of diarrhea (16.9%)
Schlotterer <i>et al</i> ^[171]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	20 enrolled, 18 done, burnt adults 18-70 yr	4×10^{10} (2000 mg)	8-28 d	0	3/204 days of diarrhea (1.5%) ^a	19/208 days of diarrhea (9.1%)
Bleichner <i>et al</i> ^[39]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	131 enrolled, 128 done, adults in ICU	4×10^{10} (2000 mg)	3 wk	0	50/648 days of diarrhea (7.7%) ^a	87/683 days of diarrhea (12.7%)
Kollaritsch <i>et al</i> ^[175]	Traveler's diarrhea <i>S. boulardii</i> vs placebo	832 Austrian tourists to hot climates	2×10^9 (250 mg)	5 d before trip and mean 21 d trip	0	143/426 (34%) ^a	173/406 (43%)
Kollaritsch <i>et al</i> ^[175]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	805 Austrian tourists to hot climates	5×10^9 (500 mg)	5 d before trip and mean 21 d trip	0	127/399 (32%) ^a	173/406 (43%)
Kollaritsch <i>et al</i> ^[49]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	713 Austrian tourists to hot climates	2×10^9 (250 mg)	5 d before trip and mean 21 d trip	0	121/352 (34%) ^a	141/361 (39%)
Kollaritsch <i>et al</i> ^[49]	<i>S. boulardii</i> vs placebo	664 Austrian tourists to hot climates	2×10^{10} (1000 mg)	5 d before trip and mean 21 d trip	0	87/303 (29%) ^a	141/361 (39%)
Bruns <i>et al</i> ^[178]	<i>S. cerevisiae</i> Hansen (CBS 5926) vs active treatment ¹	60 tourists in Tunisia with traveler's diarrhea, 43 done	1.0×10^{10} (600 mg)	5 d	0	Duration diarrhea 2.1 d	1.4 days of diarrhea ^a

^aP < 0.05, probiotic vs controls; ¹Strain currently known as *S. boulardii*.

Tabel 5: De uitkomsten van de studies uit de meta-analyse van McFarland bij verschillende acute maag-darmaandoeningen²

Table 5 Randomized, controlled trials for chronic disease conditions using *S. boulardii*

Ref.	Treatment groups	Study population	Daily dose: cfu/d (mg/d)	Duration of treatment and follow-up	Outcome in probiotic	Outcome in controls
Plein <i>et al</i> ^[37]	Crohn's disease <i>S. boulardii</i> (Perenterol®) vs placebo	20 enrolled with Crohn's, 17 done, all on maintenance medications	1.5×10^{10} (750 mg)	7 wk	3.3 ± 1.2 stools/d at week 9 ^a	4.6 ± 1.9 stools/d at week 9
Guslandi <i>et al</i> ^[47]	<i>S. boulardii</i> (Perenterol®) + mesalamine (2 g/d) vs mesalamine alone (3 g/d)	32 with Crohn's in remission in Italy (23-49 yr old)	2×10^{10} (1000 mg)	6 mo	1/16 (6%) relapse ^a	6/16 (38%) relapse
Maupas <i>et al</i> ^[52]	Irritable bowel syndrome <i>S. boulardii</i> vs placebo	34 with IBS	9×10^9 (nr)	4 wk	Mean decrease in #stools/d: -2.2/d ^a Improved: 14/16 (87.5%) ^a	Mean decrease -0.5/d Improved: 13/18 (72%)
Besirbellioglu <i>et al</i> ^[36]	Giardiasis <i>S. boulardii</i> + metro (2250 mg/d) vs placebo + metro	65 adults with giardiasis	1×10^{10} (500 mg)	10 d with 4 wk f/up	100% cured, 0% giardia cysts ^a	100% cured 6/35 (17%) cysts present
Saint-Marc <i>et al</i> ^[189]	HIV-related diarrhea <i>S. boulardii</i> vs placebo	35 French AIDS patients with chronic diarrhea	6×10^{10} (3000 mg)	7 d	11/18 (61%) cured ^a	2/17 (12%)

^aP < 0.05, probiotic vs controls. IBS: Irritable bowel syndrome; HIV: Human immunodeficiency virus; AIDS: Acquired immune deficiency syndrome; f/up: Follow-up time.

Tabel 6: Een overzicht van de resultaten van de RCT'S uitgevoerd bij chronische-maagdarmaandoeningen²

Table 6 Summary of recommendations for clinical use of *S. boulardii* in adults

Use for disease	Dose (mg/d)	Duration	Adjunct to	Strength of evidence ¹
Prevention of antibiotic associated diarrhea	500-1000	During antibiotics with additional 3 d to 2 wk after	Nothing	++++
Prevention of Traveler's diarrhea	250-1000	Duration of trip (3 wk)	Nothing	+++
Enteral nutrition-related diarrhea	2000	8-28 d	Nothing	++
<i>H. pylori</i> symptoms	1000	2 wk	Standard triple therapy	++
Treatment of <i>Clostridium difficile</i> infections	1000	4 wk	Vancomycin or metronidazole	+
Acute adult diarrhea	500-750	8-10 d	Nothing	+
Inflammatory bowel disease	750-1000	7 wk to 6 mo	Mesalamine	+
Irritable bowel syndrome	500	4 wk	Nothing	+
Giardiasis	500	4 wk	Metronidazole	+
HIV-related diarrhea	3000	7 d	Nothing	+

¹Strength of evidence, + (weak, needs more randomized controlled trials) to ++++ (strong, efficacy and safety are evidence based from numerous large randomized controlled trials).

Tabel 7: Een overzicht van de aanbevelingen voor het gebruik van SB bij diarree²

Aanbevelingen bij kinderen			
Aandoening	Dosis(mg/d)	Duur	Als aanvulling op:
Preventie van AAD	250 mg tweemaal daags	Tijdens de antibioticabehandeling	-
H. pylori infectie	250 mg tweemaal daags	4 weken	Tripeltherapie
Diarree door sondevoeding	2000mg/d	30 dagen	-
Giardia Lamblia	250mg tweemaal daags	30 dagen	Metronidazol of Tinidazol
Acute infectieuze diarree	250 mg tweemaal daags	5-10 dagen	-

Tabel 8: Aanbevelingen voor kinderen met diarree aan de hand van de gebruikte literatuur¹⁻⁴⁻
9-10-58-61-77-80-81-98-107

Bijlage 2 Interview

Interview Scriptie Saccharomyces Boulardii periode september 2013-februari 2014

Categorie 1 Algemene darmklachten in de praktijk

1. Met welke darmklachten krijgt u voornamelijk te maken in uw praktijk?
2. Wat zijn de oorzaken van deze darmklachten?
3. Welke behandeling geeft u hiervoor?
4. Wat is het effect van de behandeling op de diarreeklachten?

Categorie 2 Specifieke maag-darmaandoeningen

1. Krijgt u in de praktijk te maken met de onderstaande acute-en chronische aandoeningen?

Acute maag-darmaandoeningen

Antibiotica- geassocieerde diarree(AAD)

Clostridium- difficile infectie(CDI)

Acute infectieuze diarree(AID)

Reizigersdiarree(TD)

H. pylori infectie

Enterale- voedingsgerelateerde diarree

Chronische maag-darmaandoeningen

Ziekte van Crohn

Colitis Ulcerosa(CU)

Prikkelbare darmsyndroom(PDS)

Giardiasis

HIV-gerelateerde diarree

Categorie 3 Probiotica

1. Maakt u in de praktijk gebruik van probiotica?
2. Waarom heeft u gekozen voor probiotica in de praktijk?
3. Welke soort probiotica gebruikt u? (hoeveelheid, vorm, duur)
4. Welke effecten zijn er op de diarreeklachten?

Categorie 4 Saccharomyces Boulardii

1. Heeft u gehoord van de gist Saccharomyces Boulardii en het product Boulardii van het bedrijf Disolut? Zo ja, via wie of wat? Zo nee ga verder naar vraag 6.
2. Gebruikt u het product ook in uw praktijk?

3. Bij welke aandoeningen wordt SB gebruikt, wat is de dosis die u geeft en de duur van de behandeling?
4. Welke effecten zijn er na gebruik van de gist?
5. Zou u Boulardii aanraden aan andere diëtisten, zo ja waarom?

Boulardii in de praktijk

Het literatuuronderzoek is uitgevoerd om zo de eerste deelvraag te kunnen beantwoorden en van daaruit de hoofdvraag die luidt: Hoe kan *Saccharomyces Boulardii* als probioticum ingezet worden naast de reguliere behandeling van diarree bij acute- en chronische maagdarmaandoeningen door de diëtist? Door de hoge leve of evidence van de literatuur kan de hoofdvraag beantwoordt worden. Alle wetenschappelijke literatuur is gebaseerd op randomised-controlled trials of systematic reviews van meta-analyses. SB kan op basis van de meta-analyses sterk aangeraden worden bij de preventie van antibiotica-geassocieerde diarree bij volwassenen en kinderen en bij de preventie van reizigersdiarree. De randomised-controlled trials ondersteunen het gebruik van de gist bij de vermindering van de symptomen bij een *H. pylori* infectie als aanvulling op de standaard tripel therapie en bij preventie van diarree door sondevoeding. SB ondersteunt het gebruik bij de preventie van terugkeren episodes van *C. difficile* infecties als aanvulling op metronidazol of vancomycine, acute infectieuze diarree, prikkelbare darmsyndroom, giardiasis als aanvulling op metronidazol, de ziekte van Crohn als aanvulling op mesalamine en HIV-gerelateerde diarree, maar de gegevens zijn gebaseerd op studies met een kleine populatiegrootte en een ontbrekende of te korte follow-up. Voor colitis ulcerosa zijn er nog geen randomised-controlled trials opgesteld, alleen klinische studies die wel een positief effect vertoonden bij het gebruik van SB.

De duur van de behandeling varieert van vijf dagen tot zes maanden. Het gebruik van SB als therapeutisch middel blijkt uit de literatuur veilig en effectief bij diarree.

De standaarddosis voor kinderen is tweemaal daags 250 mg en bij volwassenen twee doseringen van 500 mg per dag. Bij HIV-gerelateerde diarree zijn alleen hogere doseringen tot 3 gram per dag effectief.

6. De literatuur met systematic reviews van meta-analyses en randomised-controlled trials concludeert bovenstaande bevindingen. Bent u bereid na deze informatie om het product Boulardii te gebruiken in uw praktijk? Zo ja, waarom wel en zo nee, waarom niet?.

Hartelijk dank voor uw medewerking.

Bijlage 3 Labelen interviews

Categorie 1 Darmklachten

Label 1 Meest voorkomende darmklachten in de praktijk

Diëtist 1

Winderigheid

Wisselende ontlasting

Obstipatie

Diarree

Diëtist 2

Prikkelbare darm

Obstipatie

Wisselende ontlasting

Diëtist 3

Obstipatie

Diarree
PDS

Diëtist 4
Coeliakie
PDS

Diëtist 5
PDS

Diëtist 6
Opgezetten buik
Wisselend ontlastingspatroon
PDS
Ontlastingsincontinentie

Diëtist 7
Diarree
PDS
Obstipatie

Diëtist 8
Opgeblazen gevoel
Diarree
Buikpijn

Diëtist 9
PDS

Diëtist 10
PDS

Diëtist 11
PDS

Diëtist 12
IBS
Obstipatie
IBD
Coeliakie
Lactose-intolerantie

Label 2 Oorzaken van de darmklachten

Diëtist 1
Disbalans darmflora
Voedselovergevoeligheid

Diëtist 2
Te weinig vezels
Verstoorde darmflora door antibiotica

Diëtist 3
Verkeerde voeding
Leefstijl

Dysbiose (verstoorde darmflora)
Besmetting
Antibioticakuur

Diëtist 4
Antibiotica
Verkeerde voeding
Genetische aanleg

Diëtist 5
Stress
Voeding
Voedselovergevoeligheid

Diëtist 6
Voeding
Weinig bewegen
Weinig drinken
Allergie

Diëtist 7
Voeding

Diëtist 8
Dysbiose

Diëtist 9
Gestoorde prikkeloverdracht

Diëtist 10
Stress
Slechte eetgewoontes
Te weinig vezels

Diëtist 11
Divers

Diëtist 12
Divers

Label 3 Behandeling van de darmklachten

Diëtist 1
Verschillend
Probiotica

Diëtist 2
Optimaliseren van het voedingspatroon
Probiotica
Vezels
Schimmeldodende kruiden

Diëtist 3
Hangt af van de uitkomsten van het ontlastingsonderzoek, daarna suppletie en aangepaste voeding

Diëtist 4
Eliminatie-dieet
Probiotica

Diëtist 5
Probiotica
Aangepaste voeding

Diëtist 6
Probiotica
Aangepaste voeding
Leefstijlinterventie

Diëtist 7
Voeding
Ontlastingsonderzoek

Diëtist 8
Voeding
Suppletie

Diëtist 9
FODMAP dieet

Diëtist 10
Probiotica
Psylliumvezels

Diëtist 11
Ontstekingen behandelen d.m.v. aanpassen van de voeding

Diëtist 12
Hangt af van de oorzaak

Label 4 Effecten behandeling op de diarreeklachten

Diëtist 1
Goed

Diëtist 2
Gaaf beter

Diëtist 3
Gunstig

Diëtist 4
Goed

Diëtist 5
Wisselend

Diëtist 6
Positief

Diëtist 7
Minder of geen klachten

Diëtist 8
Succesvol

Diëtist 9
Goed, diarree neemt af

Diëtist 10
Goed

Diëtist 11
Gaaf snel beter

Diëtist 12
Prima

Categorie 2 Specifieke maag-darmaandoeningen

Label 5 Specifieke maag-darmaandoeningen die voorkomen in de praktijk

Antibiotica- geassocieerde diarree(AAD)	xxxxxx
Clostridium- difficile infectie(CDI)	xxxx
Acute infectieuze diarree(AID)	xx
Reizigersdiarree(TD) -	xxx
H. pylori infectie	xxxxxx
Enterale- voedingsgerelateerde diarree	xxxxxxx
Ziekte van Crohn	xxxxxxxxxx
Colitis Ulcerosa(CU)	xxxxxxxxxx
Prikkelbare darmsyndroom(PDS)	xxxxxxxxxx
Giardiasis	xxxx
HIV-gerelateerde diarree	x

Categorie 3 Probiotica

Label 6 Gebruik van probiotica in de praktijk

	Nee	Ja
Diëtist 1		x
Diëtist 2		x
Diëtist 3		x
Diëtist 4		x
Diëtist 5		x
Diëtist 6		x
Diëtist 7		x
Diëtist 8		x
Diëtist 9		x
Diëtist 10		x
Diëtist 11		x
Diëtist 12		x

Label 7 Reden voor gebruik

Diëtist 1
Effectiviteit

Diëtist 2
Ondersteuning van de behandeling

Diëtist 3
Noodzakelijk voor het herstel

Diëtist 4
Goede werking

Diëtist 5
Voor de klachten

Diëtist 6
Als aanvulling, goede onderbouwing en resultaten

Diëtist 7
Aanvulling op de behandeling

Diëtist 8
Naar aanleiding van de orthomoleculaire opleiding

Diëtist 9
Als aanvulling op de behandeling

Diëtist 10
Goede werking

Diëtist 11
Herstel darmkanaal

Diëtist 12
Als aanvulling

Label 8 Soort probiotica

Diëtist 1
Verschillende, hangt af van het ontlastingsonderzoek welke stammen nodig zijn

Diëtist 2
Het probioticum hangt af van de uitkomst van het ontlastingsonderzoek

Diëtist 3
GiSol 30C van Metagenics
GiSol 30C van Metagenics
(een capsule die de volgende ingrediënten bevat: poeder van *Saccharomyces Boulardii*; 1 miljard micro-organismen per capsule, Vit. C (ascorbinezuur); 9 mg, Hulpstoffen: manitol, gelatine, magnesiumstearaat, siliciumdioxide, natuurlijk aroma: vanille, 1 capsule bevat 250 mg eindproduct). ADH 2 capsules per dag.

Diëtist 4

Orthiflor van Orthica(bevat de volgende zes bacteriestammen: Bifidobacterium lactis, Enterococcus faecium, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus salivarius en Lactococcus lactis). Darmocare pro van Bonusan (bevat zes bacteriestammen: Lactobacillus acidophilus Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus casei, Lactococcus lactis Lactobacillus rhamnosus en Bifidobacterium longum.

1 sachet voor 10 dagen, 500mg

Diëtist 5
Orthiflor

Diëtist 6
Orthica Orthiflor, Orthiflor Atopic bij kinderen (poedervorm 2x per dag)

Diëtist 7
Afhankelijk van de ernst van de klachten

Diëtist 8
Prosymbioflor (bevat Escherichia coli en Enterococcus faecalis)
Symbioflor 1 (bevat Enterococcus faecalis)
Symbioflor 2 (bevat Escherichia coli)
Lactobacillus sp;
Bifidobacterium sp
Bio-Strath ® (bevat SB in druppelvorm of capsulevorm, uit Zwitserland); De druppelvorm wordt als volgt toegepast: één tot drie keer per dag vijf druppels bij kinderen van 1 tot 5 jaar, drie keer per dag vijf tot vijftien druppels per dag bij kinderen van 6 tot 12 jaar en drie keer per dag vijftien tot dertig druppels bij mensen boven de 12 jaar. De tabletvorm wordt door volwassenen gebruikt: drie keer per dag twee tabletten.

Diëtist 9
Merken waarin stammen zitten verwerkt die aangetoond effectief zijn

Diëtist 10
Orthica

Diëtist 11
Merk Bonusan, Darmocare pro, sachet per dag
Orthica

Diëtist 12
Actimel
Vifit
Aktivia

Label 9 Effecten van de probiotica op de diarreeklachten

Diëtist 1
Goed

Diëtist 2
Gaaf beter

Diëtist 3
Gunstig

Diëtist 4
Positief

Diëtist 5
Goed

Diëtist 6
Positief

Diëtist 7
Klachten zijn snel weg

Diëtist 8
Goed

Diëtist 9
Meestal goed

Diëtist 10
Wisselend, meestal goed

Diëtist 11
Goed

Diëtist 12
Wisselend

Categorie 4 Saccharomyces boulardii

Label 10 Gehoord van de gist Saccharomyces boulardii

	Nee	Ja
Diëtist 1	x	
Diëtist 2	x	
Diëtist 3	x	
Diëtist 4	x	
Diëtist 5		x
Diëtist 6	x	
Diëtist 7	x	
Diëtist 8		x
Diëtist 9		x
Diëtist 10	x	
Diëtist 11	x	
Diëtist 12	x	

Label 11 Gehoord van het product Boulardii

	Nee	Ja
Diëtist 1	x	
Diëtist 2	x	
Diëtist 3	x	
Diëtist 4	x	
Diëtist 5		x gebruikt lactase bij lactose-

		intolerantie
Diëtist 6	x	
Diëtist 7	x	
Diëtist 8	x wel van lactase van Disolut	
Diëtist 9	x wel van het bedrijf Disolut	
Diëtist 10	x	
Diëtist 11	x	
Diëtist 12	x	

Label 12 Gebruik van Boulardii in de praktijk

-

Label 13 Boulardii aandoening

-

Label 14 Boulardii duur

-

Label 15 Boulardii dosis

-

Label 16 Boulardii effecten

-

Label 17 Boulardii aanraden aan andere diëtisten na gebruik

-

Label 18 Bereidheid om Boulardii te gaan gebruiken na de informatie

	Nee	Ja
Diëtist 1		x
Diëtist 2		x maar meer informatie van collega's is gewenst
Diëtist 3	x meer informatie nodig	
Diëtist 4		x
Diëtist 5		x
Diëtist 6		x als er bewezen goede resultaten zijn en het product goed verkrijgbaar is
Diëtist 7		x wel meer informatie gewenst over de onderzoeken en de resultaten
Diëtist 8		x ik zou het wel willen proberen. Zijn er monsters en testbuizen beschikbaar? Voorwaarde is wel: faire prijs voor de cliënt (30 euro per 3 weken); faire inkoop prijs voor de diëtist (minimale marge van 15% exclusief btw; gemakkelijke verkrijgbaarheid voor de

		cliënt (via webwinkel bijvoorbeeld); kort en bondige informatie (hooguit een A6-kaart of 1/3 landscape A4-folder) in verband met beperkte fysieke ruimte in de praktijk.
Diëtist 9		x Zeker interessant om uit te proberen. Overwegingen om het te adviseren zijn de prijs t.o.v. andere probiotica. Bij PDS zou het één van de probiotica mogelijkheden kunnen zijn. Soms is het even zoeken naar de juiste probiotica die werkt voor die individuele patiënt.
Diëtist 10		x
Diëtist 11		x wel als er meer literatuur wordt opgegeven
Diëtist 12		x

Belangrijke antwoorden:

Diëtist 6: 'Het gebruik hangt voor een deel af van de ervaringen en resultaten en ook van de verkrijgbaarheid voor de cliënt. Een andere overweging is het element gist dat voor sommige cliënten een product is dat ik liever niet inzet'.

Diëtist 8: 'Voorwaarde is wel: faire prijs voor de cliënt (30 euro per 3 weken); faire inkoopprijs voor de diëtist (minimale marge van 15% exclusief btw; gemakkelijke verkrijgbaarheid voor de cliënt (via webwinkel bijvoorbeeld); kort en bondige informatie (hooguit een A6-kaart of 1/3 landscape A4-folder) in verband met beperkte fysieke ruimte in de praktijk'.

Diëtist 9: 'Zeker interessant om uit te proberen. Overwegingen om het te adviseren zijn de prijs t.o.v. andere probiotica. Bij PDS zou het één van de probiotica mogelijkheden kunnen zijn. Soms is het even zoeken naar de juiste probiotica die werkt voor die individuele patiënt'.

Telling label 1

Winderigheid	1x
Wisselende ontlasting	3x
Obstipatie	5x
Diarree	4x
PDS	10x
Coeliakie	2x
Opgezetten buik	2x
Ontlastingsincontinentie	1x
Buikpijn	1x
IBD	1x
Lactose-intolerantie	1x

Telling label 2

Verstoorde darmflora(door antibiotica)	6x
Voedselintolerantie/ allergie	5x

Verkeerde leefstijl (te weinig vezels, vocht en beweging)	9x
Infectie	1x
Genetische aanleg	1x
Stress	2x
Verkeerde prikkeloverdracht	1x
Combinatie van factoren	2x
<u>Telling label 3</u>	
Hangt af van de oorzaak en de ernst van de klachten	2x
Probiotica	5x
Aangepaste voeding	11x
Schimmeldodende kruiden	1x
Suppletie x	2x
Leefstijlinterventie	1x
<u>Telling label 4</u>	
Verbetering van de diarreeklachten	9x
Wisselend	3x
<u>Telling label 5</u>	
Antibiotica- geassocieerde diarree(AAD)	6x
Clostridium- difficile infectie(CDI)	4x
Acute infectieuze diarree(AID)	2x
Reizigersdiarree(TD) -	3x
H. pylori infectie	6x
Enterale- voedingsgerelateerde diarree	7x
Ziekte van Crohn	10x
Colitis Ulcerosa(CU)	10x
Prikkelbare darmsyndroom(PDS)	11x
Giardiasis	4x
HIV-gerelateerde diarree	1x
<u>Telling label 6</u>	
Maakt gebruik van probiotica	12x
Maakt geen gebruik van probiotica	0x
<u>Telling label 7</u>	
Goede effecten xxx	3x
Als aanvulling op de behandeling	8x
N.a.v. de orthomoleculaire opleiding	1x
<u>Telling label 8</u>	
Keuze n.a.v. ontlastingsonderzoek	4x
GiSol 30C van Metagenics	1x
(poeder van Saccharomyces Boulardii)	
Orthiflor van Orthica	5x
Darmocare pro van Bonusan x	2x
Prosymbioflor	1x
Symbioflor 1-2	1x
Lactobacilus sp	1x
Bifidobacterium sp	1x
Bio-Strath ®	1x

Stammen die effectief zijn bij de klachten	1x
Actimel	1x
Vifit	1x
Aktivia	1x
Afhankelijk van de ernst van de klachten	1x

Telling label 9

Goed/positief	9x
Wisselend	3x

Telling label 10

Nee	9x
Ja	3x

Telling label 11

Nee	11x
Ja	1x

Telling label 18

Nee	1x
Ja	11x

Bijlage 4 Tekst voor brochure

Wat is Saccharomyces Boulardii?

Saccharomyces cerevisiae stammen worden gebruikt in de bakkerij en bierbrouwerij. Een gerelateerde stam is Saccharomyces boulardii en die is ontdekt door de Franse microbioloog Henri Boulard in 1920. De gevriesdroogde vorm van SB wordt gebruikt als probioticum bij diarree. SB is een natuurlijke gist zonder genetische modificatie die is geïsoleerd uit de schil van de lychee¹.

Wat is de werking van Saccharomyces Boulardii?

1. Werking op de darmwand

-Anti-toxine effecten tegen

a) C. difficile toxines A en B, door de vorming van een 54kDa protease

b) Cholera toxinen, door de vorming van een 120kDa eiwit

c) E. coli bacterie, door de vorming van een 63kDa eiwit

-Anti-microbiële activiteit

a) Behouden van de tight junction (lipidelagen van aangrenzende plasmamembranen die stevig met elkaar verbonden zijn via in elkaar grijpende membraaneiwitten)

b) Bacteriën hechten zich aan SB en SB vermindert de invasie van bacteriën

-Modulatie van de darmflora

-Metabolische activiteit: SB verhoogt het aantal korte-keten vetzuren, waardoor de darmflora verbeterd

2. Trofische activiteit

-Enzymatische activiteit

a) Vrijmaking van de polyamines spermine en spermidine die helpen in de vorming van darmcellen

b) Toename van disaccharidasen die helpen bij de afbraak en absorptie van nutriënten

-Toename van IgA waardoor de immuunrespons in de darm toeneemt bij ontstekingen in de darm

3. Anti-inflammatoire effecten

-Zorgt voor een verminderde synthese van inflammatoire cytokines²

Bij welke aandoeningen is Saccharomyces Boulardii onderzocht?

Acute maag-darmaandoeningen

Antibiotica-geassocieerde diarree (AAD)

Clostridium-difficile infectie (CDI)

Acute infectieuze diarree (AID)

Reizigersdiarree (TD)

H. pylori infectie

Enterale-voedingsgerelateerde diarree

Chronische maag-darmaandoeningen

Ziekte van Crohn

Colitis Ulcerosa (CU)

Prikkelbare darmsyndroom (PDS)

Giardiasis

HIV-gerelateerde diarree²

Welk bewijs is er voor het gebruik van SB bij diarree?

Meta-analyses vonden een significant therapeutisch effect van SB bij de preventie van antibiotica-geassocieerde diarree bij volwassenen en kinderen. SB blijkt zinvol ingezet te kunnen worden bij de

preventie van AAD en reizigersdiarree²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶. Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies tonen de effectiviteit aan van SB bij de preventie van enterale-voedingsgerelateerde diarree en bij het verminderen van de symptomen als aanvulling op tripeltherapie bij een infectie met *Helicobacter pylori*. SB blijkt zinvol ingezet te kunnen worden bij de preventie van terugkerende episodes van *Clostridium difficile* infecties, bij Prikkelbare Darm Syndroom, bij acute infectieuze diarree, bij giardiasis als aanvulling op metronidazol, bij de ziekte van Crohn als aanvulling op mesalazine en bij HIV-gerelateerde diarree².

Wat is de dosering en wat is de behandelingsduur?²

Table 6 Summary of recommendations for clinical use of *S. boulardii* in adults

Use for disease	Dose (mg/d)	Duration	Adjunct to	Strength of evidence ¹
Prevention of antibiotic associated diarrhea	500-1000	During antibiotics with additional 3 d to 2 wk after	Nothing	++++
Prevention of Traveler's diarrhea	250-1000	Duration of trip (3 wk)	Nothing	+++
Enteral nutrition-related diarrhea	2000	8-28 d	Nothing	++
<i>H. pylori</i> symptoms	1000	2 wk	Standard triple therapy	++
Treatment of <i>Clostridium difficile</i> infections	1000	4 wk	Vancomycin or metronidazole	+
Acute adult diarrhea	500-750	8-10 d	Nothing	+
Inflammatory bowel disease	750-1000	7 wk to 6 mo	Mesalamine	+
Irritable bowel syndrome	500	4 wk	Nothing	+
Giardiasis	500	4 wk	Metronidazole	+
HIV-related diarrhea	3000	7 d	Nothing	+

¹Strength of evidence, + (weak, needs more randomized controlled trials) to ++++ (strong, efficacy and safety are evidence based from numerous large randomized controlled trials).

Aanbevelingen bij kinderen			
Aandoening	Dosis(mg/d)	Duur	Als aanvulling op:
Preventie van AAD	250 mg tweemaal daags	Tijdens de antibioticabehandeling	-
<i>H. pylori</i> infectie	250 mg tweemaal daags	4 weken	Tripeltherapie
Diarrée door sondevoeding	2000mg/d	30 dagen	-
Giardia Lamblia	250mg tweemaal daags	30 dagen	Metronidazol of Tinidazol
Acute infectieuze diarree	250 mg tweemaal daags	5-10 dagen	-

Wat is *Boulardii* en wat is de verkoopprijs?

Dit probioticum bevat capsules met daarin de gist *Saccharomyces Boulardii*. Er zijn twee producten te verkrijgen:

- *Boulardii* Forte 400 mg/30 capsules
€25

- *Boulardii* regular 250 mg/30 capsules
€14,50

Waar is het product te verkrijgen?

Via de webshop van www.boulardii.nl. Voor beroepsbeoefenaren (artsen/ diëtisten etc.) stellen wij gratis proefmonsters en folders ter beschikking. Dezen kunt u aanvragen via ons **contactformulier op de website**.

Contactgegevens

DISOLUT
Postbus 2929
3800 GK Amersfoort
Nederland

Bronnen

1. Buts JP. Lyophilized *Saccharomyces boulardii*: example of a probiotic medicine. *Rev Gastroenterol Peru*. 2005 Apr-Jun;25 (2):176-88.
2. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010;16 (18): 2202–2222.
3. Plas Y van den, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *European Journal of Pediatrics*. 2009;168 (3):253-65.
4. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 365–372.
5. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002 Jun 8;324 (7350):1361.
6. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J pediatr* 2006;149:367-72.

Bijlage 5 Tekst voor commerciële website



Product highlights;

- Stabiel bij kamertemperatuur
- Maagzuur resistent
- Bevat 2×10^{10} cfu/g SB

Over Probiotica

Een probioticum is een levend microbiologisch voedingssupplement, dat de gezondheid van de gastheer bevordert, door het microbiële evenwicht in de darm te verbeteren. De grootste probiotische

bacteriële genera zijn Lactobacillus- en Bifidobacterium-soorten en de gist Saccharomyces Boulardii. Probiotica hebben een gunstig effect bij obstipatie en diarree.

Over Boulardii

Saccharomyces boulardii werkt als een tijdelijke flora die bescherming biedt aan het darmstelsel. Het zorgt voor een goede, gezonde darmfunctie. Samen met het lichaam werkt de schimmel aan het herstellen van de microflora en het schakelt vijandige bacteriën uit. Boulardii is een probioticum in capsulevorm voor kinderen en volwassenen op basis van gevriesdroogde Saccharomyces boulardii-organismen: eencellige gistcellen die het natuurlijke evenwicht van de darmflora en de darmimmunitet ondersteunen. Het niet aangetast door maagzuur en antibiotica en mag samen met antibiotica ingenomen worden.

Verkrijgbaarheid en prijs

Er zijn twee producten te verkrijgen:

- Boulardii Forte 400 mg/30 capsules: €25
- Boulardii regular 250 mg/30 capsules: €14,50

Via de webshop van www.boulardii.nl. Voor beroepsbeoefenaren (artsen/ diëtisten etc.) stellen wij gratis proefmonsters en folders ter beschikking. Dezen kunt u aanvragen via ons contactformulier op de website.

Waarvoor wordt Boulardii gebruikt?

Op basis van grote studies kan Boulardii kan bij de volgende aandoeningen effectief worden gebruikt:

- Ter preventie van antibiotica- geassocieerde diarree(AAD)
- Clostridium- difficile infectie(CDI)
- Acute infectieuze diarree(AID)
- Ter preventie van reizigersdiarree(TD)
- H. pylori infectie
- Enterale- voedingsgerelateerde diarree
- Ziekte van Crohn
- Colitis Ulcerosa(CU)
- Prikkelbare darmsyndroom(PDS)
- Giardiasis
- HIV-gerelateerde diarree