

## Probiotica bij Cystic Fibrosis: volop keus, maar wat kies je?

Nicole M. de Roos<sup>1</sup>, Ger T. Rijkers<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Afdeling Voedingwetenschappen en Diëtetiek, Julius Centrum, UMC Utrecht

<sup>2</sup>afdeling Pediatrie en Chirurgie, UMC Utrecht en Laboratorium Medische Microbiologie en Immunologie, St. Antoniusziekenhuis, Nieuwegein

“Want weerstand heb je nooit genoeg...” Deze reclame-slogan voor een zuiveldrinkje is u vast wel eens opgevallen. Het is één van de vele claims die door fabrikanten worden gemaakt voor zuivelproducten met toegevoegde probiotica. In dit artikel gaan we in op de vraag wat probiotica zijn en of ze nuttig kunnen zijn voor patiënten met CF.



### ***Wat zijn probiotica?***

Probiotica zijn micro-organismen (bacteriën of gisten) die na inneming in voldoende aantallen de gezondheid van de consument gunstig beïnvloeden. Een bacterie of gist wordt tot de probiotica gerekend als ze aan de volgende eisen voldoen: ze worden niet in de maag afgebroken, ze zijn veilig om in te nemen, en ze kunnen goed overleven in het product waarin ze worden ‘verpakt’. Met laboratoriumtesten kan vaak al vastgesteld worden welke micro-organismen aan deze eisen voldoen. De effecten op de gezondheid zijn echter veel lastiger aan te tonen: deze moeten in studies bij gezonde proefpersonen of bij patiënten worden vastgesteld.

De probiotica die in Nederland op de markt zijn, zijn voornamelijk melkzuurbacteriën die van nature in de darm van ieder mens voorkomen. Er zijn honderden soorten melkzuurbacteriën. Sommige worden al eeuwenlang gebruikt om voedsel mee te conserveren, denk maar aan yoghurt en zuurkool. Deze melkzuurbacteriën worden echter niet tot de probiotica gerekend omdat ze in de maag worden afgebroken.

### ***Waarom kunnen probiotica belangrijk voor de gezondheid zijn?***

De eigenschappen en daardoor mogelijke werkingen van probiotica zijn zeer divers (

Tabel 1). Echter, niet alle probiotica hebben al deze eigenschappen en daarom ook niet allemaal hetzelfde effect. De situatie is vergelijkbaar met die van bijvoorbeeld vitaminen: vitamine A heeft een heel andere structuur en werking dan vitamine C. Als vitamine A een bepaald gunstig gezondheidseffect heeft betekent dit nog niet dat vitamine C datzelfde effect óók heeft omdat het eveneens een vitamine is. Dit geldt ook voor probiotica. We moeten dus eigenlijk spreken van een probioticum, en een probioticum kan bepaalde gezondheidsbevorderende eigenschappen hebben. Met andere woorden: Yakult is niet hetzelfde als Activia (om maar een voorbeeld te noemen).

**Tabel 1: Functionele eigenschappen van probiotica**

Eigenschap	Relevantie voor CF
Aanhechting aan de darmwandcellen	+
Groei-remming van ziekteverwekkende bacteriën	+
Vermindering van celschade leidend tot kanker	?
Verbetering barrièrefunctie darm	+
Versterking van afweersysteem	+
Verbetering van darmbewegingen (peristaltiek)	+

Hoewel er meer dan 3000 medisch-wetenschappelijke publicaties over probiotica verschenen zijn, is maar een klein gedeelte direct relevant voor CF. Om dit artikel vooral praktisch te houden, hebben we ons beperkt tot probiotica in zuivelproducten die in Nederland verkrijgbaar zijn (Tabel 2).

**Tabel 2: Probiotica in zuiveldranken en yoghurts die in Nederlandse supermarkten verkrijgbaar zijn en hun belangrijkste toepassingsgebied<sup>1</sup>**

Merknaam	Fabrikant	probioticum	volgens fabrikant gericht op verbetering van
Actimel	Danone	<i>Lactobacillus casei defensis</i>	weerstand
Activia	Danone	<i>Bifidus ActiRegularis</i> (voorheen <i>Bifidus essensis</i> )	constipatie
Vifit	Campina	LGG ( <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Goldin en Gorbach)	samenstelling darmflora
Yakult	Yakult	LCS ( <i>Lactobacillus casei shirota</i> )	samenstelling darmflora, weerstand
Bifiene	Yakult	<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	samenstelling darmflora, “natuurlijke darmwerking”

### **Gezondheidseffecten van probiotica bij CF**

Patiënten met CF worden wel eens als de “ideale kandidaten” voor het gebruik van probiotica omschreven, omdat zij vaak last hebben van darmproblemen en chronische en acute infecties. Dit zijn precies de gezondheidsproblemen waar probiotica een gunstig effect op kunnen hebben. In onderstaande paragrafen zullen we bespreken welke probiotica mogelijk gunstig zijn voor patiënten met CF. Dit doen we aan de hand van de verschillende gezondheidseffecten die relevant zijn voor CF.

#### **Verbetering van de weerstand**

Hoe minder infecties je doormaakt, hoe beter je conditie en je voedingstoestand zullen zijn. Een toetje of zuiveldrinkje dat de weerstand tegen infecties vergroot is dan ook aantrekkelijk. Het is voor fabrikanten echter lastig aan te tonen dat hun product de weerstand verhoogt: hiervoor zijn studies nodig die laten zien dat deelnemers minder vaak of korter ziek zijn wanneer ze gedurende lange tijd het

<sup>1</sup> Voor een uitgebreider overzicht inclusief probiotica in poeder- en pilvorm verwijzen we naar de Consumentengids november 2006

product gebruiken<sup>1</sup>. Zulke studies zijn duur, en het is bovendien moeilijk om voldoende deelnemers te vinden die een half jaar (of langer!) elke dag een test-yoghurt wil gebruiken. In plaats daarvan worden er vaak korte studies gedaan (enkele weken) waarbij in het bloed van de deelnemers gemeten wordt of hun weerstand groter lijkt. Of de deelnemers ook echt beter beschermd zijn tegen ziekte wanneer hun bloedwaarden beter zijn is echter twijfelachtig (Albers et al., 2005). Van gewone yoghurt (zonder probiotica) is in diverse studies aangetoond dat het een positief effect had op bloedwaarden van het afweersysteem. Er zijn ook enkele langdurige studies die laten zien dat de deelnemers minder vaak verkouden waren, of minder darminfecties hadden (Meydani and Ha, 2000). Omdat *gewone* yoghurt dus al gunstige effecten op de weerstand laat zien, moeten studies met probiotica-verrijkte yoghurt zorgvuldig uitgevoerd worden: je wil wel weten of een gunstig effect wordt veroorzaakt door het (dure) probioticum of door de (goedkope) yoghurt waar het in zit!

Van de probiotica in Nederlandse zuivelproducten zijn Actimel, Vifit en Yakult de producten die zich op de weerstand richten. Voor Actimel zijn twee wetenschappelijke publicaties te vinden die een effect laten zien op het afweersysteem: diverse bloedwaarden reageren op inneming van het product (Marcos et al., 2004; Parra et al., 2004). Dit is veelbelovend, maar het is nog geen bewijs dat Actimel beschermt tegen ziekte. Ditzelfde geldt voor Vifit en Yakult: wél veel onderzoeken die een effect laten zien op bloedwaarden van weerstand, maar nog nauwelijks langdurige studies die bescherming tegen ziekte laten zien.

#### *Diarree ten gevolge van een antibioticum-kuur*

Antibiotica zijn zeer effectief om infecties te bestrijden maar hebben als lastige bijwerking buikklachten en diarree. Geschat wordt dat 5-25% van de patiënten tijdens of kort na een antibioticum-kuur diarree krijgt. De oorzaak is dat antibiotica het evenwicht van de darmflora ernstig verstoren en dat daardoor ziekteverwekkende bacteriën tijdelijk de overhand kunnen krijgen. In een klein gedeelte van de gevallen wordt de diarree veroorzaakt door overgroei van de darmbacterie *Clostridium difficile*. Probiotica kunnen mogelijk een beschermende rol spelen, onder andere omdat ze zich kunnen hechten aan de darmwand en zo kunnen voorkomen dat ziekteverwekkende bacteriën zich op diezelfde plaatsen hechten.

Veel studies die zijn gedaan om te onderzoeken of je diarree bij een antibioticum-kuur kunt voorkomen, zijn verricht met supplementen die een mix van probiotica bevatten. Studies met deze supplementen zijn overwegend positief: het aantal personen dat diarree krijgt tijdens de antibiotica-kuur daalt, of het aantal dagen dat de diarree aanhoudt neemt af.

Met LGG (het probioticum in Vifit) zijn 6 goed opgezette studies uitgevoerd, waarvan 2 bij kinderen, in omvang variërend van 16-267 deelnemers. In een overzichtsartikel uit 2005 (Hawrelak et al., 2005) werd geconcludeerd dat LGG de kans op het krijgen van diarree sterk verminderde. Er was slechts 1 studie waarin dat effect *niet* gevonden werd - deze was uitgevoerd bij patiënten die in het ziekenhuis werden behandeld met intraveneuze antibiotica. Mogelijk werkt LGG bij deze groep minder effectief.

---

<sup>1</sup> Zulke studies dienen bij voorkeur met twee of meer behandelingsgroepen uitgevoerd te worden: een groep die het probioticum krijgt en een groep die ter controle een niet-werkzaam supplement (placebo) krijgt. De patiënten mogen hierbij niet weten wat ze krijgen zodat ze de resultaten niet (bewust of onbewust) kunnen beïnvloeden.

Ook van Actimel is recent aangetoond dat het bij een selecte groep patiënten in het ziekenhuis de kans op diarree bij een antibioticakuur met ca 20% verminderde (Hickson et al., 2007). Van de andere probiotische zuivelproducten - Yakult en Activia - zijn (nog) geen studies bekend die een dergelijk effect op antibiotica-geassocieerde diarree laten zien. Daarom lijken Vifit en Actimel momenteel de beste keuze.

#### *Diarree ten gevolge van infecties of door onbekende oorzaak*

Vooraf met het probioticum LGG (Vifit) zijn veel studies gedaan naar effecten op andere vormen van diarree, bijvoorbeeld door infectie met rotavirus. Deze studies zijn meestal gedaan bij baby's en kinderen onder de 5 jaar. In vrijwel alle studies werd aangetoond dat het aantal dagen met diarree afnam, meestal van 2-3 dagen tot 1-2 dagen, wanneer gestart werd met LGG. Dit lijkt misschien een klein effect, maar zeker bij baby's is dit toch belangrijk omdat zij kwetsbaar zijn voor uitdroging door diarree. Het gaat hier dus om een therapeutisch effect: de behandeling met LGG werd pas gestart tijdens de periode van diarree. Van Actimel is 1 vergelijkbare studie bekend (Agarwal and Bhasin, 2002), uitgevoerd in India bij 150 kinderen van 6 maanden tot 5 jaar die bij aanvang van de studie 1-5 dagen last van ernstige diarree hadden. Na het starten van de behandeling bleek dat de kinderen die Actimel kregen ongeveer een halve dag eerder genazen dan kinderen die een steriele yoghurt ter controle kregen. Tijdens perioden van diarree kan Vifit (of Actimel) bij kinderen dus wellicht baat geven.

#### *Exacerbaties van longziekte bij CF*

Hoewel probiotica darmbacteriën zijn, zijn de gunstige effecten niet beperkt tot bevordering van darmgezondheid. Bij kinderen met CF in de leeftijd van 5-18 jaar is recent in een Italiaanse studie (Bruzzese et al., 2007) aangetoond dat het gebruik van LGG (Vifit) gedurende een half jaar zorgde voor minder exacerbaties van hun longziekte dan wanneer ze een half jaar lang ORS<sup>1</sup> als controle kregen. Er waren in de LGG periode ook minder ziekenhuisopnames nodig (in totaal voor alle kinderen samen 16 versus 32 tijdens ORS). Het antibioticagebruik tijdens een exacerbatie en de duur van de ziekenhuisopnames bleef wel gelijk. In deze studie werd de LGG als poeder toegediend, opgelost in ORS. Dit werd door de deelnemers (of hun ouders) wel als nadeel gezien: men vond het vervelend om nog een extra "medicijn" te moeten nemen. Als je een kind hebt met CF dat graag yoghurt eet of yoghurt drank drinkt, dan is het gebruik van een product als Vifit waarschijnlijk niet belastend. Deze eerste resultaten zijn zeer bemoedigend maar moeten natuurlijk nog wel door anderen worden bevestigd. Ook zouden we willen weten of de LGG in een zuivelproduct even effectief is als in ORS.

#### *Darmontstekingen*

Dezelfde onderzoeksgroep uit Italië had in 2004 al gerapporteerd dat het gebruik van LGG gedurende 4 weken de ontstekingsactiviteit van de darm bij kinderen met CF verminderde (Bruzzese et al., 2004). Dit was gemeten door twee stoffen in de darm te meten, waarbij hoge concentraties een hogere ontstekingsactiviteit betekenden. Van beide stoffen ging de productie omlaag in de periode dat LGG werd gebruikt. Deze studie is hoopgevend omdat in korte tijd effecten te zien waren die op langere termijn wellicht de darmgezondheid bevorderen.

---

<sup>1</sup> Oral Rehydration Solution: een oplossing van zout en glucose in water

Om dit laatste te kunnen concluderen zijn langdurigere studies nodig bij grotere groepen kinderen.

### *Obstipatie (verstopping)*

Sommige probiotica kunnen helpen bij langdurige obstipatie. Waarschijnlijk komt dit door de productie van zuren die de darmbewegingen bevorderen. Een goed onderzocht product is Activia van Danone. Van deze yoghurt is in diverse studies (zowel bij jonge als oudere deelnemers, en zowel bij mannen als bij vrouwen) overtuigend aangetoond dat dagelijks gebruik de obstipatieklachten verminderde: de ontlasting werd zachter en frequenter. Er zijn geen studies specifiek bij patiënten met CF uitgevoerd (hoewel obstipatie een veelgehoorde klacht is!) maar Activia is een geschikt product om uit te proberen. Het bevat 125 kcal per portie van 125 gram - wat vrij veel is - maar daardoor geschikt voor patiënten die het advies hebben gekregen om aan te komen of om wat meer te eten om op gewicht te blijven. Indien binnen 2 weken geen effect merkbaar is, is niet te verwachten dat het na langere tijd wel helpt.

### *Pseudomonas aeruginosa infectie*

Omdat sommige probiotica lijken te beschermen tegen virale en bacteriële infecties zou het belangrijk zijn om te weten of er probiotica zijn die beschermen tegen een belangrijke veroorzaker van longontstekingen in CF patiënten: de *Pseudomonas aeruginosa*. Helaas is dergelijk onderzoek bij patiënten nog niet gedaan. Er zijn tot nu toe wel enkele studies gedaan bij proefdieren en in vitro (“in de reageerbuis”) maar het is nog veel te vroeg om nu al aanbevelingen te doen.

### *Longtransplantatie*

In de periode voorafgaand aan longtransplantatie worden patiënten behandeld met immuunsuppressie: het afweersysteem wordt onderdrukt om afstoting van de nieuwe weefsels te voorkomen. Als gevolg daarvan is de patiënt extra gevoelig voor infecties. Uit onderzoek bij patiënten die een levertransplantatie ondergingen is gebleken dat probiotica veilig gebruikt konden worden en dat dit de kans op infecties na de transplantatie sterk verminderde (Rayes et al., 2002; Rayes et al., 2005). Indien wordt overwogen om tijdens een periode van sterke immuunsuppressie probiotica te gebruiken, is voorafgaand overleg met de behandelend arts en diëtist aan te raden.

### ***Advies voor het gebruik van probiotica<sup>1</sup>***

Diëtisten zijn terughoudend met het adviseren van probiotica voor CF patiënten. De reden is de onzekerheid dat probiotica voor elke individuele patiënt werkzaam zijn. Voor alle studies die in dit artikel genoemd zijn, geldt dat de conclusie werkzaam/niet werkzaam gebaseerd is op *groepen* patiënten. Als uit een studie blijkt dat een probioticum werkzaam was voor de onderzochte groep, dan kan het nog best zo zijn dat een aantal deelnemers *geen* baat had bij het probioticum. Andersom kan natuurlijk ook; hoewel er weinig studies zijn die laten zien dat Yakult een effect heeft op de gezondheid, zijn er toch patiënten die

---

<sup>1</sup> De aanbevelingen zijn tot stand gekomen in overleg met diëtisten Francis Hollander en Willie Woestenenk, UMC Utrecht

klachtenvermindering merken als ze Yakult gebruiken en hun klachten terug voelen komen als ze stoppen. Voor de advisering aan patiënten is dat lastig. Bovendien zijn er nog nauwelijks studies gedaan bij patiënten met CF, wel bij *andere* patiëntengroepen. Goede resultaten bij die andere patiëntengroepen hoeven nog niet te betekenen dat patiënten met CF ook baat hebben. Een derde drempel om probiotica aan te raden is dat er zoveel verschillende soorten zijn die elk hun specifieke effect hebben. Er is daarom niet één probioticum aan te wijzen dat het meest geschikt zou zijn voor alle gezondheidsproblemen bij patiënten met CF.

Langdurig gebruik van een product zonder gewenst effect zal geen enkele diëtist aanraden. Aan de andere kant vinden we dat patiënten die er voor kiezen om probiotica uit te proberen, goed geadviseerd moeten worden. In de praktijk blijkt inderdaad dat patiënten belangstelling hebben voor probiotica. Bijvoorbeeld een patiënt die regelmatig een 3-weekse antibioticakuur volgt en vrijwel elke keer last heeft van diarree. Deze patiënt wil weten of het drinken van Yakult kan voorkomen dat hij diarree krijgt. Of de moeder van een 3-jarig jongetje met CF dat doorlopend verkouden is. Zou Actimel wellicht baat kunnen geven? Voor die individuele gevallen is best een advies te geven. Op basis van de besproken onderzoeken hebben we een lijst samengesteld waarin per klacht de beste keuze voor een probiotisch product wordt gemaakt (Tabel 3).

**Tabel 3: Gezondheidsklachten waarvan een verbetering met probiotica te zien was in wetenschappelijke studies, met advies voor gebruiksduur**

gezondheidsklacht	geschikt product	periode waarin bij dagelijks gebruik een effect verwacht mag worden
obstipatie (verstopping)	Activa	2 weken
chronische infecties / verkoudheden	gewone yoghurt, Vifit, Actimel of Yakult	enkele maanden
acute diarree	Vifit, Actimel	enkele dagen
diarree tijdens of na antibioticum-kuur	Vifit, Actimel	tijdens en ca 1 week na de kuur
chronische diarree	Vifit, Actimel	2 weken

### *Bijwerkingen en kosten*

Er zijn geen bijwerkingen van het gebruik van probiotica te verwachten, dus om die reden hoeft een diëtist of arts niet terughoudend te zijn om probiotica te adviseren. Hoewel we in Tabel 3 gekozen hebben voor probiotica die verwerkt zijn in zuivelproducten, en niet voor probiotica-supplementen in de vorm van poeders of pillen, is ook deze categorie van probiotica veilig in het gebruik. Zuivelproducten hebben echter als meerwaarde dat ze energie en voedingsstoffen bevatten (zoals eiwitten, calcium en vitamines). Ook al zou het product geen klachtenvermindering geven, dan levert het in elk geval een bijdrage aan de voedingsbehoefte. Bovendien bestaat er voor zover bekend geen gevaar voor overdosering bij het gebruik van zuivelproducten met probiotica. Zuivelproducten met probiotica zijn duurder dan vergelijkbare zuiveldranken en yoghurts zonder speciale bacteriestammen. Een zuiveldrank met probiotica kost

tussen de 2,80 en 10 euro per liter terwijl de meeste “gewone” gezoete zuivel dranken (milk&fruit, chocolademelk, yoghurt drink) tussen de 0,70 en 1,50 per liter kosten. De extra kosten worden niet vergoed door een ziektekostenverzekering. Het is daarom verstandig om in overleg met uw diëtist een goede keus te maken en bij te houden of u effect merkt.

#### *Hoe kunt u beoordelen of u baat heeft bij probiotica?*

Het is belangrijk om zelf goed bij te houden (bijvoorbeeld in een dagboekje) wat uw klachten zijn in de periode voorafgaand en tijdens het gebruik van probiotica, zodat u na kunt gaan of er een verbetering optreedt. Klachten als obstipatie en chronische diarree zouden binnen 2 weken moeten verbeteren door het gebruik van probiotica. Zo niet, dan heeft het geen zin om langer door te gaan met hetzelfde product. Voor acute diarree is eigenlijk niet na te gaan of het gebruik van probiotica wel of niet een effect heeft, omdat de diarree meestal vanzelf na een aantal dagen ophoudt. Het meest lastig is het advies bij de aanhoudende vatbaarheid voor infecties. Iemand die erg vatbaar is, zal afwisselend perioden van ziekte en van goede conditie hebben. Om te weten of zo iemand baat heeft bij probiotica zal gedurende langere tijd een product gebruikt moeten worden, en dan nog is het effect moeilijk te beoordelen. Veranderingen in medicijngebruik, de seizoenen, trainingen en andere behandelingen hebben allemaal een effect op iemands conditie, waardoor een eventuele meerwaarde van probiotica nauwelijks meetbaar is. Een goed inzicht in het eigen klachtenpatroon is dus nodig om vast te kunnen stellen of u baat heeft bij probiotica.

Iedereen die graag en regelmatig (vruchten)yoghurt eet en zuivel dranken drinkt zal de producten Vifit, Actimel en Activia makkelijk in kunnen passen in de dagelijkse voeding. Patiënten die het liefst kleine porties gebruiken zullen wellicht een voorkeur hebben voor Yakult/Bifiene. Overleg eventueel met een diëtist over de hoeveelheden en hoe lang u probiotica gaat gebruiken. Wat u ook gebruikt, blijf kritisch - ook probiotica zijn geen wondermiddelen.

#### ***Gebruikte bronnen:***

Agarwal, K. N., and S. K. Bhasin, 2002, Feasibility studies to control acute diarrhoea in children by feeding fermented milk preparations Actimel and Indian Dahi: *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 56 Suppl 4:S56-9., p. S56-S59.

Albers, R. et al., 2005, Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies: *British Journal of Nutrition*, v. 94, no. 3, p. 452-481.

Bruzzese, E., V. Raia, G. Gaudiello, G. Polito, V. Buccigrossi, V. Formicola, and A. Guarino, 2004, Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration: *Aliment.Pharmacol.Ther.*, v. 20, no. 7, p. 813-819.

Bruzzese, E., V. Raia, M. I. Spagnuolo, M. Volpicelli, M. G. De, L. Maiuri, and A. Guarino, 2007, Effect of Lactobacillus GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: A pilot study: *Clin.Nutr.*, v. 26, no. 3, p. 322-328.

Hawrelak, J. A., D. L. Whitten, and S. P. Myers, 2005, Is *Lactobacillus rhamnosus* GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review: *Digestion.*, v. 72, no. 1, p. 51-56.

Hickson, M., A. L. D'Souza, N. Muthu, T. R. Rogers, S. Want, C. Rajkumar, and C. J. Bulpitt, 2007, Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial: *BMJ.*, v. 335, no. 7610, p. 80.

Marcos, A., J. Warnberg, E. Nova, S. Gomez, A. Alvarez, R. Alvarez, J. A. Mateos, and J. M. Cobo, 2004, The effect of milk fermented by yogurt cultures plus *Lactobacillus casei* DN-114001 on the immune response of subjects under academic examination stress: *Eur.J.Nutr.*, v. 43, no. 6, p. 381-389.

Meydani, S. N., and W. K. Ha, 2000, Immunologic effects of yogurt: *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 71, no. 4, p. 861-872.

Parra, D., B. M. De Morentin, J. M. Cobo, A. Mateos, and J. A. Martinez, 2004, Monocyte function in healthy middle-aged people receiving fermented milk containing *Lactobacillus casei*: *J.Nutr.Health Aging.*, v. 8, no. 4, p. 208-211.

Rayes, N., D. Seehofer, S. Hansen, K. Boucsein, A. R. Muller, S. Serke, S. Bengmark, and P. Neuhaus, 2002, Early enteral supply of *Lactobacillus* and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients: *Transplantation.*, v. 74, no. 1, p. 123-127.

Rayes, N., D. Seehofer, T. Theruvath, R. A. Schiller, J. M. Langrehr, S. Jonas, S. Bengmark, and P. Neuhaus, 2005, Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial: *Am.J.Transplant.*, v. 5, no. 1, p. 125-130.