
Uitvoeren van onderzoek

Auteurs
Begeleidend docent
Co-beoordelaar
Opleiding

Annelie Flims & Lindy van Hal
Hania Bojanowicz
Sigrid Vorrink
Huidtherapie
Hogeschool Utrecht
2010-2014
September t/m december 2013

Cohort
Periode

“Wat kunnen de oorzaken zijn van de verschillende uitkomsten bij het oraal innemen of toedienen van probiotica tijdens de pre- en postnatale periode op atopische dermatitis bij zuigelingen tot 24 maanden?”



Afbeelding 1

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding Huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Huidtherapie slechts vermelden: “na verleende toestemming”.

Voorwoord

Voor u ligt een literatuurstudie die tot stand is gebracht in het kader van de bachelor opleiding Huidtherapie aan Hogeschool Utrecht, te Utrecht. Na veel voorbereidende opdrachten de afgelopen jaren, is dit de afsluiting van deze opleiding.

Dit literatuuronderzoek werd in september 2013 gestart met het idee om de effectiviteit van probiotica te onderzoeken op atopische dermatitis bij zuigelingen.

De vraagstelling van het literatuuronderzoek is een aantal keren aangepast, deze werd steeds verder afgebakend en verscherpt. Uiteindelijk kwam hier een definitieve vraagstelling uit voort. Voordat de definitieve vraagstelling geformuleerd was, zijn keuzes gemaakt welke invloed hebben gehad op de gebruikte literatuur.

Gestart werd met het zoeken naar literatuur over de effectiviteit van probiotica, op de preventieve behandeling van atopische dermatitis, bij zuigelingen. Na uitvoerig zoeken naar geschikte literatuur en het bestuderen hiervan, werd echter de conclusie getrokken dat de resultaten erg wisselden.

Wegens de inconsequente resultaten die de onderzoeken weergaven is besloten om de vraagstelling aan te passen. Bij deze nieuwe vraagstelling zou de effectiviteit van probiotica, op de preventieve behandeling van atopische dermatitis, vergeleken worden met de effectiviteit van synbiotica op de preventieve behandeling van atopische dermatitis, synbiotica is de combinatie van pro- en prebiotica.

Omdat synbiotica een relatief nieuw begrip is, waren hier maar een beperkt aantal artikelen over te vinden. Deze artikelen waren ook nog eens moeilijk met elkaar te vergelijken en lieten wederom inconsequente resultaten zien.

Na uitvoerig overleg, is de beslissing genomen om de wisselende resultaten van probiotica te gaan analyseren en de mogelijke verklaringen hiervan te zoeken. Synbiotica is na deze gemaakte keuze achterwege gelaten.

De analyse van deze resultaten heeft geleid tot een erg divers literatuuronderzoek. Geleerd is kritisch te kijken naar artikelen om zo grote maar ook kleine verschillen uit de artikelen op te sporen. Onderzoek doen is een stap vooruit maken en af en toe ook een stap terug doen.

Wij willen iedereen bedanken die een bijdrage heeft geleverd aan de totstandkoming van deze literatuurstudie. Onze dank gaat in het bijzonder uit naar Hania Bojanowicz voor de begeleidende lessen en het vertrouwen in ons onderwerp. Daarnaast willen wij Sigrid Vorrink bedanken voor de kritische maar opbouwende kritiek en haar hulp bij onze aanpassingen. Wij bedanken elkaar voor de intensieve samenwerking en het uiteindelijke resultaat. Tot slot natuurlijk ook onze familie en vrienden voor hun steun, bijdrage en motiverende gesprekken.

Utrecht, november 2013

Annelie Flims & Lindy van Hal

Samenvatting

Probleemstelling

De onderzoeken waarin probiotica is toegediend bij zuigelingen met atopische dermatitis (AD) laten inconsequente resultaten zien. Om die reden is gezocht naar een verklaring binnen zes geïnccludeerde onderzoeken.

Doelstelling

Een eenduidig antwoord geven op de vraagstelling, waardoor duidelijk wordt in hoeverre de inconsequente resultaten te verklaren zijn. Vervolgens kunnen aanbevelingen worden gedaan voor toekomstige onderzoeken.

Vraagstelling

Wat kunnen de oorzaken zijn van de verschillende uitkomsten bij het oraal innemen of toedienen van probiotica tijdens de pre- en postnatale periode op atopische dermatitis bij zuigelingen tot 24 maanden?

Methode

Binnen dit beschrijvend literatuuronderzoek is gezocht naar een antwoord op de vraagstelling door middel van wetenschappelijke literatuur die verkregen is via databank PubMed.

Resultaten

De resultaten van de Randomized Controlled Trials geven twee positieve, twee matig positieve en twee negatieve onderzoeken weer. De resultaten tonen dat verschil in inclusiecriteria, probiotica soort, stam, dosis en periode van toediening zorgen voor verschillende uitkomsten binnen de artikelen.

Conclusie

Aan de hand van de resultaten in deze literatuurstudie kan geconcludeerd worden dat: de inclusiecriteria, de probiotica soort, de stam, de dosis en de periode van toediening gezorgd hebben voor de inconsequente resultaten binnen de geïnccludeerde onderzoeken.

Aanbevelingen

Nader praktijkonderzoek is aanbevolen, vervolgonderzoek zou moeten uitwijzen, welk probiotica soort en welke stam effectief zijn op AD. De variabelen, zoals de inclusiecriteria, frequentie, methode, dosis, periode van toedienen en de meetmethode moeten binnen die onderzoeken gelijk zijn. Daarnaast zou vervolgonderzoek moeten verklaren waarom AD een toenemende incidentie kent in de afgelopen drie decennia.

Summary

Background

Studies that used probiotics on infants with atopic dermatitis (AD) show inconsistent results. The possible cause of these results will be explained in this study.

Research question

What could be the reason for inconsistent results in the reduction of atopic dermatitis with early probiotic supplementation, pre- and postnatally for infants up to 24 months?

Methods

Through a descriptive literature study there has been searched for an answer to the research question. Literature from PubMed database is used.

Results

The results of the six included Randomized Controlled Trials show two positive, two moderately positive and two negative studies. The results show that differences in inclusion criteria, type of probiotics, strains, dose and time of administration provide different outcomes in the articles.

Conclusion

Based on the results of this study there can be concluded that the different inclusion criteria, the kind of probiotics, strains, dose and the period of taking have led to the inconsistent results.

Recommendation

Further research is recommended because of the inconsistent results. These studies should find out what kind and what strains of probiotics are effective as treatment in AD, the variables, such as the frequency, method, dose, time of administration and the method should be the same in those studies. In addition, further research should clarify why AD has increased in the last thirty years.

Inhoudsopgave

Voorwoord	3
Samenvatting	4
Summary	5
Inhoudsopgave	6
Inleiding	7
Onderzoekstype en design	10
Materiaalverzameling en methoden	10
<i>Databanken</i>	10
<i>Zoektermen</i>	10
<i>Limits</i>	10
<i>Inclusiecriteria</i>	11
<i>Exclusiecriteria</i>	11
<i>Verwerking gegevens</i>	11
Analyse	12
Resultaten	13
Discussie	21
Conclusie	23
Aanbevelingen	24
Literatuurlijst	25
Bijlagen	28
1. Zoekschema en flowdiagram	28
2. Datapreparatie	30
<i>Beoordeling gebruikte Randomized Controlled Trials</i>	38
3. Discussie individueel	39
<i>Lindy van Hal</i>	39
<i>Annelie Flims</i>	41

Inleiding

Atopische dermatitis, hierna AD genoemd, is de meest voorkomende, chronische huidaandoening bij zuigelingen (Foolad, Brezinski, Chase, April & Armstrong, 2013). Wereldwijd wordt geschat dat 3-5% van alle kinderen AD heeft, in westerse landen zelfs 9-20% (Wolkerstorfer & Oranje, 2007).

Het woord 'atopie' is een beschrijving voor de neiging tot allergisch reageren, waarbij het gaat om een erfelijke vorm van overgevoeligheid. 'Eczeem' is een medische term die verwijst naar de aanwezigheid op de aangedane huid van: erytheem, squamae, calor, oedeem, papels, vesikels, vochtafscheiding, crustae en eventuele excoriatie (Huidarts, 2002). Eczeem kent vele vormen, AD is slechts één van deze vormen. Synoniemen voor AD zijn constitutioneel eczeem, atopic dermatitis, neurodermatitis en endogeen eczeem (van Vloten, de Greef, Stolz, Vermeer & Willemzen, 2000).

AD gaat vaak gepaard met allergisch astma en allergische rhinitis (van Vloten, et al. 2000). Voorgenoemde allergieën worden ook wel type I overgevoeligheid genoemd, deze overgevoeligheidsreacties worden gewoonlijk veroorzaakt door allergenen, dit zijn allergie opwekkende stoffen. Bij type I allergie maakt het lichaam antistoffen aan tegen allergenen, deze antistoffen worden Immunoglobulines E (IgE) genoemd. Bij atopie maakt het lichaam IgE's aan welke specifiek gericht zijn tegen onschuldige stoffen. Wanneer allergenen het lichaam binnendringen, hechten IgE's zich aan deze allergenen. Als gevolg van deze reactie laten mestcellen vasoactieve aminen vrij zoals; histamine, serotonine en prostaglandinen (Stokes & Casale, 2013).

AD ontstaat doorgaans in de eerste zes levensmaanden, maar kan zich ook op latere leeftijd ontwikkelen. Studies uit verschillende landen hebben een verdubbeling tot verdrievoudiging laten zien wat betreft de prevalentie van AD over de afgelopen 30 jaar (Foolad, et al. 2013; Wolkerstorfer, et al. 2007). De toenemende incidentie van AD is een wereldwijd probleem, volgens vele onderzoeken ligt de oorzaak niet bij genetische factoren, maar bij de verbeterde hygiëne en verminderde blootstelling aan micro-organismen (Kukkonen, Savilahti, Haahtela, Juntunen-Backman, Korpela & Poussa et al. 2006). De stijgende lijn van AD gaat gepaard met een toename van andere atopische ziekten zoals astma en rhinitis. AD kent een stijgende incidentie in vooral industrielanden, deze cijfers benadrukken dan ook het feit dat niet alleen genetische factoren, maar vooral ook omgevingsfactoren belangrijk zijn voor het ontstaan van AD (Williams, Robertson, Stewart, Ait-Khaled, Anabwani, Anderson et al. 1999; Foolad, et al. 2013).

Volgens de hygiëne hypothese, kan de verhoogde prevalentie van allergische aandoeningen bij zuigelingen worden geassocieerd met een verminderde blootstelling aan micro-organismen. De darmflora speelt een belangrijke rol voor het immuunsysteem en de ontwikkeling hiervan (Kukkonen, et al. 2006). De darmflora zorgt namelijk voor een goede spijsvertering, voor de natuurlijke weerstand en daarnaast beschermt de darmflora tegen schadelijke bacteriën van buitenaf. Een ongeboren zuigeling heeft nog geen darmbacteriën, wanneer een baby geboren wordt, komt hij/zij direct in aanraking met de bacteriën van de moeder en de omgeving. Op die manier wordt de darmflora binnen enkele weken opgebouwd, na ongeveer anderhalf jaar is de darmflora te vergelijken met die van een volwassene (Ritz, 2011; MLDS, 2009).

Om de toenemende incidentie van AD te verminderen, zou een nieuwe, veilige behandeling moeten worden ontwikkeld, welke effectief en toegankelijk is voor alle patiënten met AD (Farid, Ahanchian, Jabbari, Moghiman, 2011). Uit wetenschappelijke literatuur blijkt dat manipulatie van de darmflora door middel van probiotica mogelijk invloed zou kunnen hebben op AD en andere allergische aandoeningen (Farid, et al. 2011; Foolad, et al. 2013; Kukkonen, et al. 2006).

Letterlijk betekent probiotica 'voor het leven'. Probiotica zijn levende bacteriën die van nature in wisselende hoeveelheden voorkomen in de darmen. In de volksmond worden probiotica ook wel melkzuurbacteriën genoemd, dit zijn doorgaans lactobacillen en bifidobacteriën. Wanneer de darmflora verandert, krijgen schadelijke bacteriën meer kans om zich te vermenigvuldigen, dit kan voorkomen bij zuigelingen waarvan de darmflora nog niet volledig ontwikkeld is of door bijvoorbeeld het gebruik van antibiotica (MLDS, 2009). Aangetoond is dat bij atopische kinderen de darmen meer doorlaatbaar zijn, waardoor grote stukken eiwitten in de bloedbaan terecht komen, die vervolgens allergische reacties kunnen veroorzaken (van Vloten, et al. 2000). Probiotica heeft onder andere effect op het natuurlijke afweersysteem, de voedselvertering en op immunologische aandoeningen. Door extra probiotica toe te dienen, zou de voedselvertering en opname verbeteren en daarmee helpen om allergische klachten te verminderen of voorkomen. Probiotica kan op verschillende wijze worden toegediend, in deze literatuurstudie wordt enkel gekeken naar het effect van het oraal innemen of toedienen van probiotica. De moeder neemt in de prenatale fase, dit is de periode voor de geboorte van het kind, de probiotica. Vervolgens wordt in de postnatale fase, de periode na de geboorte van het kind (Nationaal Kompas, 2006), het overgenomen door de zuigeling door middel van open gemaakte supplementen, via de voeding, of door middel van lactatie.

Diverse onderzoeken hebben aangetoond wat de invloed van probiotica op AD is, hieruit kwamen inconsequente resultaten (Ritz, 2011; Foolad, et al. 2013). Tot op heden is daar geen concrete verklaring voor. Eén studie liet zien dat de incidentie van AD met 50% daalde (Ritz, 2011). Terwijl de andere onderzoeken, matig positief of zelfs negatief waren (Pelucchi, Chatenoud, Turati, Galeone, Moja & Bach et al. 2012). Doordat nog geen verklaring bekend is, wordt getracht de oorzaak van de wisselende resultaten te achterhalen.

Huidtherapeuten zijn sinds 2011 vrij toegankelijk, hierdoor zou het kunnen dat steeds meer patiënten komen welke advies willen wat betreft hun huid of de huid van hun kinderen (NVH, 2013). Eczeem is een aandoening die veel voorkomt, de vraag naar oplossingen zal toenemen. De huidtherapeut kan hierin een adviserende rol spelen. Probiotica is geen geneesmiddel en kan zonder recept worden verkregen. De huidtherapeut mag de patiënt dan ook adviseren om probiotica te gebruiken.

In deze literatuurstudie staat het volgende doel centraal: duidelijkheid verschaffen in hoeverre de inconsequente resultaten uit de eerdere onderzoeken te verklaren zijn, bij zuigelingen tot 24 maanden met aanleg voor AD. Naar aanleiding van voorgenoemde aspecten is de volgende vraagstelling voor deze literatuurstudie naar voren gekomen:

“Wat kunnen de oorzaken zijn van de verschillende uitkomsten bij het oraal innemen of toedienen van probiotica tijdens de pre- en postnatale periode op atopische dermatitis bij zuigelingen tot 24 maanden?”

Definiëring centrale begrippen

Atopische dermatitis

AD kent meerdere benamingen het wordt ook atopisch eczeem, constitutioneel eczeem, atopic eczema, atopic dermatitis, endogeen of dauwworm genoemd (NVDV, 2011; van Vloten, et al. 2000). AD is een vorm van eczeem die voornamelijk optreedt in de eerste twee levensjaren van een kind. Deze vorm kenmerkt zich door hevige jeuk. Kinderen met AD hebben een aanleg om allergieën te ontwikkelen, ook wel atopie genoemd (Foolad, et al. 2013).

Probiotica

Probiotica zijn levende bacteriën, welke een gunstig effect op de darmflora en gezondheid kunnen hebben. Probiotische bacteriën kennen verschillende soorten, de meest voorkomende bacteriën in probiotica zijn lactobacillen of bifidobacteriën (Voedingscentrum, 2013; Foolad, et al. 2013). Probiotica zijn veel verwerkt in zuivelproducten, maar zijn ook verkrijgbaar in capsules en poeders (MLDS, 2009). De opbouw van de naam probiotica is als volgt; eerst volgt het geslacht (bijvoorbeeld; Lactobacillus), vervolgens volgt het soort (bijvoorbeeld; rhamnosus) en tot slot volgt de stam (bijvoorbeeld; GG).

Colony Forming Unit (CFU)

Elke levende bacterie kan zich vermenigvuldigen indien de condities goed zijn. Uit elke levende bacterie kan dan een kolonie ontstaan, dit wordt CFU of in het Nederlands ook wel kolonie vormende eenheid genoemd (Schaechter, 2009).

Leeswijzer

Het eerste hoofdstuk start met materiaal en methode, hierin is de aanpak en zoekmethode beschreven, vervolgens volgt een analyse. Hierna worden de resultaten van de gebruikte wetenschappelijke studies getoond, daarnaast zijn specifieke variabelen welke mogelijk de inconsequente resultaten kunnen verklaren weergegeven in een tabel. Vanuit de resultaten wordt overgegaan naar de discussie en de conclusie, hieruit volgen aanbevelingen voor de toekomst. Alle literatuur is terug te vinden in de literatuurlijst. Overige documenten die nodig waren om deze literatuurstudie tot stand te brengen staan vermeld in de bijlagen.

Methode en materiaal

Onderzoekstype en design

Om antwoord te krijgen op de eerder beschreven vraagstelling wordt een literatuuronderzoek uitgevoerd. Hierbij wordt uitsluitend gezocht naar wetenschappelijke literatuur. De onderzoeken worden enkel geïnccludeerd als ze onderzochten wat de invloed van probiotica is op AD. De probiotica werd enkel ingenomen door vrouwen in de prenatale fase en/of postnataal door hun zuigelingen. Enkel zuigelingen en peuters waren geïnccludeerd tot 24 maanden oud, om een zo betrouwbaar mogelijke vergelijking te krijgen. Tijdens deze literatuurstudie is in eerste instantie in kaart gebracht wat de resultaten waren, vervolgens is verder gezocht naar wat de mogelijke verklaring is voor de inconsequente resultaten. Dit wordt zo beschrijvend mogelijk weergegeven.

Materiaalverzameling en methoden

Databanken

Nadat de probleem-, vraag- en doelstelling waren geformuleerd, is vervolgens gezocht naar wetenschappelijke literatuur en eerder verschenen onderzoeken over dit onderwerp.

Hiervoor zijn de volgende wetenschappelijke databanken gebruikt:

- PubMed
- CINAHL Fulltext
- The Cochrane Library
- Academic Search Premier

Naast verschillende databanken, zijn ook verscheidene wetenschappelijke tijdschriften gebruikt om informatie in te winnen. Enkele voorbeelden zijn: "The Journal of allergy and Clinical Immunology". Vervolgens zijn boeken en richtlijnen gebruikt zodat voldoende kennis was gegenereerd voor het desbetreffende onderwerp.

Zoektermen

Het zoeken naar de juiste artikelen is erg nauwkeurig gebeurd. Tijdens het zoeken is een aantal keer de vraagstelling aangepast, doordat in de gevonden literatuur hier aanbevelingen naar werden gedaan. In bijlage 1, onder zoekschema is schematisch weergegeven welke zoektermen zijn gebruikt, hoeveel hits hier uit zijn voortgekomen en hoeveel artikelen uiteindelijk zijn geïnccludeerd.

Limits

Om enkel bruikbare artikelen te vinden, is gebruik gemaakt van een duidelijke afbakening, namelijk:

- Human;
- Infants;
- Wetenschappelijke literatuur van 2008-2013 eventueel 2003-2013;
- Artikelen in het Nederlands, Duits of Engels;
- Randomized Controlled Trials (RCT);
- Systematic review (SR);
- Meta-analysis (MA);
- Clinical Controlled trials (CCT).

Inclusiecriteria

- Mensen (zuigelingen, moeders);
- Probiotica slikken tijdens de pre- en postnatale periode;
- Effecten probiotica op atopisch eczeem;
- Nakomelingen waarvan tenminste één of beide ouders gediagnosticeerd zijn op atopie;
- Onderzoeken die de effectiviteit van probiotica onderzoeken;
- Resultaten geschreven in het Engels/Duits/Nederlands;
- Artikelen vanaf 2008;
- RCT's.

Exclusiecriteria

- Dieren;
- Probiotica tijdens andere momenten in het leven;
- Artikelen van probiotica merken;
- Artikelen waarin probiotica is onderzocht voor andere lichamelijke problemen;
- Artikelen geschreven in andere talen dan Engels/Duits/Nederlands;
- Artikelen voor 2003.

Verwerking gegevens

Om betrouwbare literatuur te verkrijgen is gezocht op verscheidene databanken. Uiteindelijk zijn enkel onderzoeken geïnccludeerd uit de databank PubMed. In dit literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van zes RCT's, dit betekend dat ze gerandomiseerd zijn uitgevoerd met een controlegroep. Volgens *Kuiper, Verhoef, Cox & de Louw (2008)* heeft een RCT een betrouwbaarheidsniveau 3 (zie bijlage 2). In bijlage 1 staat een flowdiagram weergegeven, deze geeft op een overzichtelijke manier de geïnccludeerde en geëxcludeerde artikelen weer. Een aantal artikelen of gebruikte literatuur voldeed niet volledig aan de in- en exclusiecriteria, wat betreft de jaartallen waarin het geschreven is. Deze artikelen of literatuur zijn weloverwogen geïnccludeerd omdat deze essentieel waren om de literatuurstudie tot stand te brengen. In bijlage 2 staan alle details van de zes geïnccludeerde onderzoeken.

Analyse

In tabel 1 wordt een score toegekend welke de effectiviteit aangeeft. De + staat voor positief, de +/- staat voor matig positief en de - staat voor negatief. In de artikelen worden verscheidene meetinstrumenten gebruikt, zoals de SCORAD methode. SCORAD staat voor **SCOR**ring **A**topic **D**ermatis. Drie gradaties van AD worden getoond; mild eczeem (SCORAD <15), matig eczeem (SCORAD 15-40) en ernstig eczeem (SCORAD >40). Enkele keren wordt de ernst ook procentueel weergegeven, dit is het lichaamspercentage welke is aangedaan met AD (Oakley, n.d.). De bepaling van CRP wordt gebruikt om de mogelijke aanwezigheid van ontstekingsmediatoren aan te tonen in het bloed of om het resultaat van de behandeling te volgen (NVKC, 2012). Skin Prick Tests (SPT) worden gebruikt om allergieën geassocieerde overgevoeligheidsreacties aan te tonen, zoals IgE (Berger, 2002).

Om de inconsequente resultaten van de geïnccludeerde artikelen te herleiden moeten de verschillende variabelen worden uitgezet. Dit wordt gedaan door de artikelen minutieus te analyseren, vervolgens worden alle variabelen per onderzoek genoteerd. Dit wordt gedaan in tabel 2, hierin worden de variabelen zoals: de inclusiecriteria, de probiotica soort en stam, dosis, frequentie, afkomst en periode van toediening per artikel weergegeven. Door vervolgens deze tabel te analyseren wordt getracht connecties te achterhalen tussen de variabelen en de resultaten, waardoor uiteindelijk een oorzaak voor de inconsequente resultaten herleid kan worden.

Resultaten

In dit hoofdstuk zijn de resultaten van de onderzoeken weergegeven, eerst in een tabel en vervolgens beschrijvend. In de eerste tabel zijn de daadwerkelijke resultaten te vinden en de score van de verschillende onderzoeken. Het resultaat wordt weergegeven in +; +/-; -. Daarnaast worden ze van positief naar negatief gerangschikt, in drie verschillende kleuren. In de tweede tabel zijn alle variabelen te vinden met de zo exact mogelijke data, vervolgens volgt daar een analyse op waarin de variabelen worden toegelicht.

	Tabel 1 Auteur, locatie, jaartal	Probiotica, dosis, frequentie	N* I C	Duur van toediening		Follow up	Resultaten	Score
				Prenataal	Postnataal			
1	Kalliomaki Finland 2007	L** rhamnosus GG 2×10^{10} CFU 2 x p.d.	159 64 68	2-4 wkn	6 mnd	3, 6, 12,18, 24 mnd	AD gediagnosticeerd bij 35% van 132 kinderen AD bij interventiegroep: 15 v/d 64 ($P=0,008$) Hoge IgE bij 11 v/d 64 ($P=0,23$) AD bij controlegroep: 31 v/d 68 ($P=0,008$) Hoge IgE bij 17 v/d 68 ($P=0,23$)	+
2	Kukkonen Finland 2008	Mengsel van: L rhamnosus GG 5×10^9 CFU L rhamnosus 5×10^9 CFU B*** breve 2×10^8 CFU P**** Freudenreich 2×10^9 CFU Galactooligosaccharides 0,8 gr 1 x p.d.	1223 52 46 (sub. populatie van 98)	2-4 wkn	6 mnd	3, 6, 24 mnd	AD gediagnosticeerd bij 35% van 98 kinderen SCORAD mediaan: Interventiegroep: 14,5 ($P=0,5$) Controlegroep: 17,6 ($P=0,5$) ➤ CRP bij 6 mnd verminderd risico op eczeem ($P=0,046$) ➤ CRP bij 2 jaar verminderd op allergische aandoeningen ($P=0,023$)	+

3	Abrahams son Zweden 2007	L reuteri 1 x 10 ⁸ CFU 1 x p.d.	232 117 115	4 wkn	12 mnd	6, 12, 24 mnd	Cumulatieve incidentie AD: Interventiegroep: 36%, SCORAD 12 (bij 12 mnd) 8%, SCORAD 11 (bij 24 mnd) (P=0,02) Controlegroep: 34, SCORAD 9 (bij 12 mnd) 20%, SCORAD 8 (bij 24 mnd) Positief SPT*****< in interventiegroep (18%) (P=0,08) tegenover controlegroep (29%) IgE-concentratie enkel lager bij 24 mnd in de interventiegroep (P=0,02)	+/-
4	Wickens Nieuw- Zeeland 2008	L rhamnosus HN001 6 X 10 ⁹ CFU of B animalis ssp. Lactis 9 X 10 ⁹ CFU 1 x p.d.	474 L 157 B 158 159	5 wkn	6 mnd (moeder) 2 jaar (zuigelin g)	3, 6, 12,18, 24 mnd	Vermindering risico op AD: L rhamnosus: 14,8% (P=0,01) SCORAD 24% + (P=0,09) B animalis: 24,2% (P=0,64) SCORAD 37,3% - (P=0,97) Controlegroep: 26,8% SCORAD 38,7%	+/-
5	Taylor Australië 2007	L acidophilus LA 3 x 10 ⁹ CFU 3 x p.d.	226 115 111		6 mnd	1, 6,12 mnd	Geen verschil in ernst AD bij 1, 6, 12 maand (P=0,58) Positieve SPT significant hoger in interventiegroep (P=0,045) Sensibilisatie voor gemeenschappelijke allergenen significant hoger in interventiegroep (P=0,03)	-
6	Kopp Duitsland 2008	L rhamnosus GG 5 x 10 ⁹ CFU 2 x p.d.	105 54 51	4-6 wkn	6 mnd	6, 12, 24 mnd	Geen significant verschil in voorkomen van allergische symptomen en verschil in ernst AD tussen de interventie- en controlegroep tot 24 mnd (P=0,73) Geen verschil in IgE-concentraties	-

* N//C = populatieomvang, interventiegroep, controlegroep
 ** L = Lactobacillus
 *** B = Bifidobacterium
 **** P = Propionibacterium
 ***** SPT = Skin Prick Test



Legenda:
 Positief
 Matig positief
 Negatief

De RCT van *Kalliomaki et al. (artikel 1)* laat zien dat probiotica een gunstig effect heeft op AD. 15 van de 64 zuigelingen in de interventiegroep werden gediagnosticeerd op AD tegenover 31 van 68 in de controlegroep. Daarnaast laat ook de RCT van *Kukkonen et al. (artikel 2)* positieve resultaten zien. Onder zuigelingen met eczeem was de SCORAD 14,5 in de interventiegroep en 17,6 in de controlegroep. Verhoogde plasma CRP op de leeftijd van 6 maanden wordt geassocieerd met een verminderd risico op eczeem ($P=0,046$).

Abrahamsson et al. (artikel 3) laat een cumulatieve incidentie zien van een positieve SPT welke lager is in de interventiegroep (18%) in vergelijking met de controlegroep (29%) ($P=0,07$). De IgE concentratie is lager in de interventiegroep, deze is alleen zichtbaar bij het 2^{de} levensjaar. Bij *Wickens et al. (artikel 4)* laat de de L rhamnosus groep positieve resultaten zien, namelijk een significante vermindering in het risico op ontwikkelen van AD bij een leeftijd van 2 jaar (14,8%) ($P=0,01$) vergeleken met de controlegroep (26,8%). In de B animalis groep werd geen positief effect waargenomen (24,2%) ($P=0,64$).

In de RCT's van *Taylor et al. (artikel 5)* en *Kopp et al. (artikel 6)* kon geen significant effect gevonden worden van probiotica in preventie op AD. In het onderzoek van *Taylor et al. (artikel 5)* kon geen verschil gevonden worden in ernst van de AD ($P=0,58$). *Kopp et al. (artikel 6)* laat geen significante afwijking zien in het cumulatieve voorkomen van allergische symptomen gedurende de eerste 2 jaar. Bij gediagnosticeerde kinderen was het verschil in ernst tussen de interventie- en de controlegroep niet statistisch significant ($P=0,73$).

Tabel 2 Art.nr, auteur →	Artikel 1, Kalliomaki	Artikel 2, Kukkonen et al.	Artikel 3, Abrahamsson	Artikel 4, Wickens	Artikel 5, Taylor et al.	Artikel 6, Kopp
Resultaat	+	+	+/-	+/-	-	-
♀/♂ Interventiegroep Controlegroep	49♀; 28♂ 43♀; 39♂	56♀; 29♂ 57♀; 26♂	Niet vermeld	85♀; 73♂ B* 78♀; 79♂ L** 83♀; 76♂	Niet vermeld, enkel geen significant verschil in ♀♂	26♀; 24♂ 26♀; 18♂
Geboortegewicht Interventiegroep Controlegroep	3631 (g) 3412 (g)	3586 (g) 3590 (g)	3658 (g) 3603 (g)	3470 (g) B 3480 (g) L 3480 (g)	Niet vermeld, enkel geen significant verschil in gewicht	3492 (g) 3379 (g)
Land/afkomst	Finland	Finland	Zweden	Nieuw-Zeeland	Australië	Duitsland
Bacterie stam	L rhamnosus GG	L rhamnosus GG, L rhamnosus B Breve P Freudenreichii ssp. Shermanii galactooligosach.	L reuteri	L rhamnosus HN001 of B animalis subsplactis	L acidophilus LA VRI-A1	L rhamnosus GG
Frequentie	2 x p.d. placebo of probiotica	1 x p.d. placebo of combinatie van verschillende probiotica	1 x p.d. placebo of probiotica	1 p.d. L rhamnosus HN001 of B animalis subsplactis	3 x p.d. placebo of probiotica	2 x p.d. placebo of probiotica
Dosis	2 x 10 ¹⁰ CFU	5 x 10 ⁹ CFU 5 x 10 ⁹ CFU 2 x 10 ⁸ CFU 2 x 10 ⁹ CFU 0,8 g	1 x 10 ⁸ CFU	6 x 10 ⁹ CFU 9 x 10 ⁹ CFU	3 x 10 ⁹ CFU	5 x 10 ⁹ CFU
Methode	Na lactatie, capsule gemengd met water toegediend met lepel	Capsule gemengd met suikersiroop (galacto- oligosacharides)	Na lactatie, capsule gemengd met kokosolie en toegediend met lepel	Na lactatie, capsule gemengd met water of moedermelk en toegediend met lepel	In sachet vorm gemengd met 1-2 ml steriel water oraal	Na lactatie, capsule gemengd met water en toegediend met een lepel
Lactatie Interventiegroep Controlegroep	De gemiddelde duur van lactatie was	Tot 6 maand (^m), wanneer de moeder lactatie gaf	Niet vermeld	Borstvoeding ooit n=154 B n=153 L n=152 (P=0,55)	Borstvoeding ooit, bij 6 en 12 maand n=88; 64; 31 n=86; 63; 28	Lacterende moeders bleven de capsules

	gelijk bij AD en zonder AD ($P=0,65$)			Gemiddelde duur 9,6 B; 9,8 L; 9,9 maand ($P=0,89$)		$(P=0,54)$ $(P=0,96)$ $(P=0,71)$		slikken gedurende drie maanden	
Periode	24-28 dagen prenataal, tot 6 maand postnataal	2-4 weken prenataal, tot 6 maand postnataal	4 weken prenataal, tot 12 maand postnataal	4-5 weken prenataal, tot 12 maand postnataal		Tot 6 maand postnataal		4-6 weken prenataal, tot 6 maand postnataal	
Follow up	3, 6, 12, 18 en 24 maanden	3, 6 en 24 maanden	6, 12 en 24 maanden	3, 6, 12, 18 en 24 maanden		1, 6 en 12 maanden		6, 12 en 24 maanden	
Leeftijd	Tot 24 maand	Tot 24 maand	Tot 24 maand	Tot 24 maand		Tot 12 maand		Tot 24 maand	
Familiair	Minimaal 1 van ouders atopisch	Minimaal 1 van de ouders atopisch eczeem	Minimaal 1 van ouders atopisch	Minimaal 1 van ouders atopisch		Moeders positief getest met SPT		Minimaal 1 van ouders of broer zus atopisch	
Antibiotica Algemeen**** <i>Links I groep</i> <i>Rechts C groep</i>	Niet vermeld	N=104 N=132	0-12 ^m N=35 12-24 ^m N=41 0-24 ^m N=61	0-12 ^m N= 19 12-24 ^m N= 39 0-24 ^m N= 45	L N=118 B N=129				
Antibiotica Zuigeling	Niet vermeld					0-6 ^m N=24	0-6 ^m N=38	12 ^m N=9	12 ^m N=12
Antibiotica Moeder	Niet vermeld					0-6 ^m N=38	0-6 ^m N=36		

* B = *Bifidobacterium*

** L = *Lactobacillus*

*** SPT = Skin Prick Test

**** Niet nader beschreven door wie de antibiotica geslikt werd

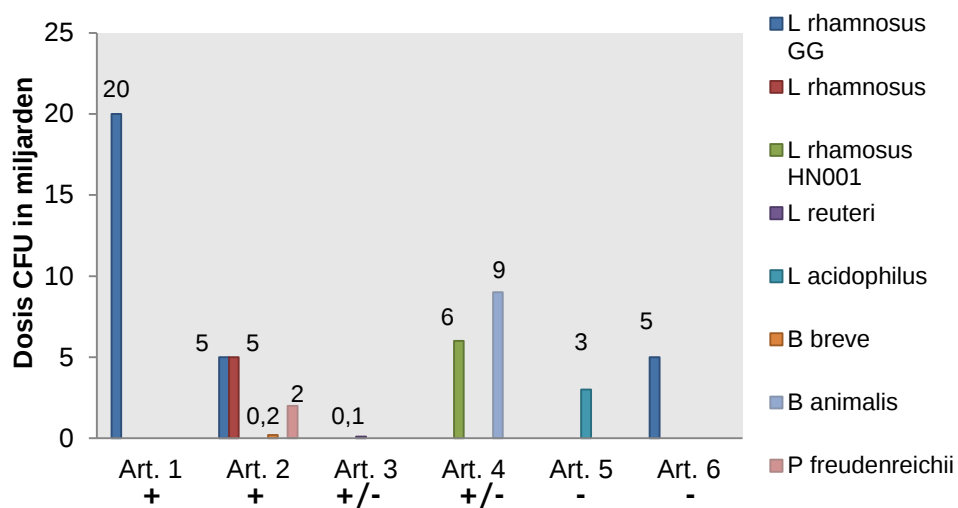
Legenda:
 Positief
 Matig positief
 Negatief

In de onderzoeken worden verschillende soorten probiotica toegediend. Te zien is dat wanneer de probiotica soort *L rhamnosus* wordt toegediend, grotendeels positieve resultaten naar voren komen. Echter wordt in de studie van *Kopp, et al. (artikel 6)* een negatief resultaat waargenomen terwijl in deze studie ook de probiotica soort *L rhamnosus* GG toegediend werd. In het onderzoek van *Wickens, et al. (artikel 4)* worden twee probiotica soorten afzonderlijk van elkaar onderzocht. Namelijk *L rhamnosus* en *B animalis*, enkel *L rhamnosus* laat positieve resultaten zien. Hierdoor wordt duidelijk dat het soort probiotica van groot belang is.

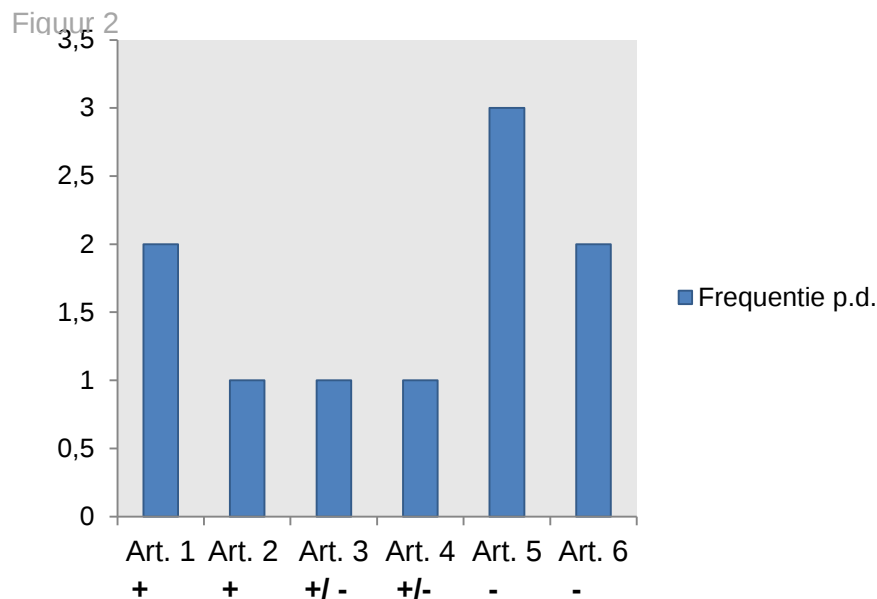
Bij alle studies werd de onderzoekspopulatie geïncubeerd wanneer de nakomeling een hoog risico op atopie had, dit hield in wanneer één of beide ouders gediagnosticeerd waren op atopie door een arts. Bij de negatieve studie van *Kopp, et al. (artikel 6)* was de inclusiecriteria minder specifiek en werden kinderen ook geïncubeerd wanneer broers/zussen op atopie waren gediagnosticeerd. Volgens *Kopp, et al. (2008)* is het risico op AD dan ook groter binnen zijn onderzoekspopulatie, wat een verklaring kan zijn voor de negatieve studieresultaten (*Kopp, et al. 2008*). Bij *Taylor, et al. (artikel 5)* waren zuigelingen enkel geïncubeerd wanneer de moeders positief waren getest door middel van SPT's. Dit kan leiden tot een hoger risico bij de Australische studie, welke de hoge sensibilisatie kan verklaren bij twaalf maanden 32% (*Taylor, et al. 2007*) (*artikel 5*) in tegenstelling tot 22% bij de studie van *Kalliomäki et al. (artikel 1)*.

In één capsule of sachet probiotica zitten miljoenen tot miljarden levende bacteriën die zich tot kolonies kunnen vormen, dit wordt weergegeven in CFU. Om een inschatting te kunnen maken hoeveel bacteriën de capsules daadwerkelijk bevatten en om het te kunnen vergelijken, is een grafiek gemaakt, zie figuur 1, per artikel is het soort bacterie weergegeven.

Figuur 1



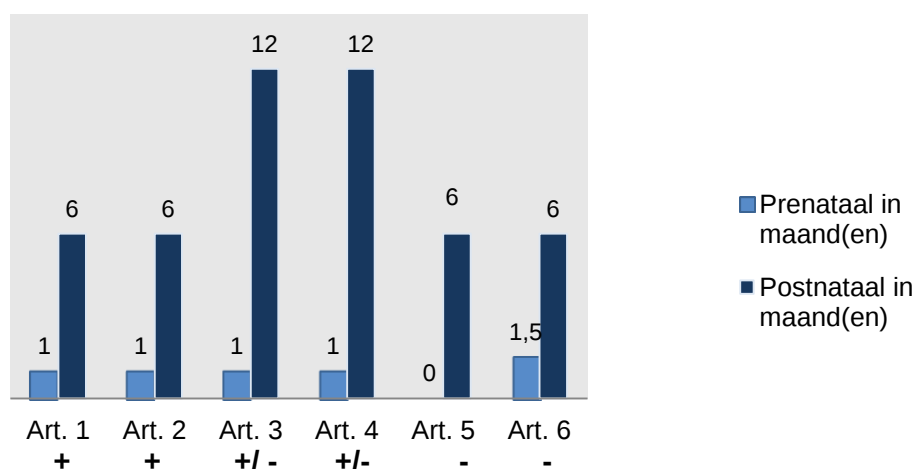
Daarnaast varieert de frequentie van toedienen en daardoor ook de hoeveelheid die de interventiegroep binnen krijgt. Wat opvalt bij de negatieve studies, is dat de frequentie van toedienen vaker is, maar de dosis lager. Figuur 2 toont de frequentie van toediening per dag.



Door in de prenatale fase te beginnen zou de kans verkleind worden dat de zuigeling tijdens de geboorte schadelijke bacteriën zou meekrijgen. In de studie van *Taylor, et al. (artikel 5)* is de probiotica enkel postnataal toegediend, de zuigeling ontving de probiotica direct zelf, in tegenstelling tot de overige studies waarbij de probiotica indien mogelijk, via lactatie werd toegediend. Naar alle waarschijnlijkheid heeft het slikken van probiotica voor een dergelijke korte periode geen effect (*Taylor, et al. 2007*).

In figuur 3 wordt weergegeven, hoelang de probiotica postnataal en/of prenataal gemiddeld is geslikt of toegediend in maand(en).

Figuur 3



In vijf onderzoeken is het antibiotica gebruik duidelijk vermeld, enkel in het onderzoek van *Kalliomaki, et al. (artikel 1)* is het gebruik niet beschreven. Bij *Abrahamsson, et al. (artikel 3)* is in de interventiegroep meer gebruik gemaakt van antibiotica, van 0-24 maanden bijvoorbeeld 61 zuigelingen in de interventiegroep tegenover 45 zuigelingen in de controlegroep. Hierdoor kan het zijn dat de probiotica te niet is gedaan, omdat de antibiotica het vernietigde. In de overige onderzoeken ligt het probiotica gebruik redelijk gelijk.

Het onderzoek van *Abrahamsson, et al. (artikel 3)* liet aan de ene kant positieve resultaten zien, de SPT's lieten in de interventiegroep (18%) ($P=0,08$) lagere waarden zien dan bij de controlegroep (29%). Daarnaast was de incidentie bij 24 maanden in de interventiegroep nog 8% ($P=0.02$) tegenover 20% in de controlegroep. Terwijl eerder het verschil nog 36% tegenover 34% was. De IgE-concentratie lag bij het tweede levensjaar lager ($P=0,02$) in de interventiegroep dan in de controlegroep. Desondanks kon geen positief significante conclusie getrokken worden uit dit onderzoek.

Vier studies zijn in Europa uitgevoerd, de overige twee zijn afkomstig uit Australië en Nieuw-Zeeland. In de studie van *Taylor, et al. (artikel 5)* uit Australië wordt benoemd dat Scandinavische mensen doorgaans meer gefermenteerde producten tot zich nemen dan de Australische bevolking en dat dit een mogelijke verklaring zou kunnen zijn voor de verscheidene resultaten. Daarnaast verschilde de grote van de populaties, in het onderzoek van *Kukkonen, et al. (artikel 2)* waren 1223 vrouwen geïncludeerd waarna een subpopulatie geselecteerd is van 98 zuigelingen. De grote onderzoekspopulaties hebben een groter betrouwbaarheidsniveau dan de onderzoeken met kleinere populaties.

Discussie

In het begin van dit literatuuronderzoek werd duidelijk dat verscheidene onderzoeken inconsequente resultaten toonden. Twee onderzoeken lieten zeer positieve resultaten zien (Kalliomaki, et al, 2007; Kukkonen et al. 2008), echter waren deze positieve resultaten niet meer te herhalen in de daar op volgende onderzoeken. Uiteindelijk zijn zes artikelen geïnccludeerd; twee zeer positieve, namelijk; *Kalliomaki, et al. (artikel 1)* en *Kukkonen, et al. (artikel 2)*, twee matig positieve; *Abrahamsson, et al. (artikel 3)* en *Wickens, et al. (artikel 4)* en twee duidelijk negatieve; *Taylor, et al. (artikel 5)* en *Kopp, et al. (artikel 6)*. Een aantal discutabele punten binnen dit literatuuronderzoek worden in dit hoofdstuk nader toegelicht.

De zes geïnccludeerde studies zijn allen RCT's, deze studies hebben een Level of Evidence niveau 3. Dit is een zeer betrouwbaar niveau echter zijn SR van een hoger niveau, namelijk niveau 2 (Kuiper, et al. 2008). Deze hadden gebruikt kunnen worden om de inconsequente resultaten te verklaren. Hiervan is geen gebruik gemaakt omdat in eerste instantie gezocht is naar onderzoeken over de effectiviteit van probiotica op AD, hierbij was het van belang dat deze onderzoeken niet eerder geïnccludeerd waren in bestaande SR's. Meta-analysis zijn toegekend met een Level of Evidence niveau 1, deze waren tot op heden nog niet beschikbaar over dit onderwerp.

Het opstellen van dit onderzoeksrapport is bemoeilijkt doordat in eerste instantie is gezocht naar enkel de effectiviteit van probiotica op AD bij zuigelingen. De vraagstelling is aangepast, omdat duidelijk naar voren kwam dat de resultaten inconsequent waren. De zoektocht was in eerste instantie op de eerste vraagstelling gebaseerd. Wanneer de uiteindelijke vraagstelling bekend zou zijn geweest bij het vooronderzoek was hoogstwaarschijnlijk gezocht naar SR's. Op dat moment zou het ook mogelijk zijn geweest, enkel artikelen te includeren met een identiek studiedesign.

De inconsequente resultaten zijn herleid op basis van informatie welke beschreven staat in de artikelen, daardoor kan het zijn dat belangrijke data niet zijn gebruikt bij het evalueren van de resultaten. Deze data zouden eventueel opgevraagd kunnen worden bij de auteurs van het onderzoek, wegens de korte periode waarin het literatuur onderzoek is uitgevoerd zijn deze data niet gegenereerd.

Als afsluitend discussiepunt is het noodzakelijk de diversiteit van de geïnccludeerde studies te benoemen. De studiedesigns kwamen in groten lijnen overeen, echter verschilden de designs meer dan verwacht. De populaties varieerde van 105 (Kopp et al, 2008) tot 474 zuigelingen (Wickens, et al. 2008). Daarnaast werd in het onderzoek van *Kukkonen et al. (artikel 2)* een hoog risico populatie geselecteerd van 1223 personen, waar uiteindelijk een subpopulatie uit kwam van 98 zuigelingen. Gezien werd dat bij de studie van *Taylor, et al. (artikel 5)* en *Kopp, et al. (artikel 6)* ruimere inclusiecriteria werden gehanteerd, wat volgens diverse bronnen gezorgd kan hebben voor een hoger risico op het ontwikkelen van AD (Taylor, et al. 2007; Kopp, et al. 2008).

Daarnaast zijn bij de geïnccludeerde onderzoeken verschillende meetmethoden toegepast, bij *Kukkonen, et al. (artikel 2)*, *Abrahamsson, et al. (artikel 3)* en *Wickens, et al. (artikel 4)* is gebruik gemaakt van onder andere de SCORAD methode. Hierbij worden drie gradaties getoond in ernst van AD. Bij het artikel van *Kalliomaki, et al. (artikel 1)*, *Abrahamsson, et al. (artikel 3)* en *Kopp, et al. (artikel 6)* is naast andere

meetmethoden, de IgE-concentratie in het bloed gemeten. Bij *Abrahamsson, et al. (artikel 3)* en *Taylor, et al. (artikel 5)* zijn SPT's uitgevoerd. Bij *Kukkonen, et al. (artikel 2)* werden CRP metingen gedaan. De drie laatst genoemde meetmethoden, meten allen objectief allergeen geassocieerde overgevoeligheidsreacties, zoals een verhoogde IgE-concentratie. Ondanks deze verschillende meetmethoden zijn de onderzoeken voor het beoordelen van de effectiviteit wel met elkaar te vergelijken. Om de inconsequente resultaten te verklaren zou het betrouwbaarder zijn geweest, als bij alle onderzoeken dezelfde meetmethoden zou zijn toegepast.

Naast voorgenoemde verschillen kwam het aantal follow up's niet overeen. De onderzoeken van *Kalliomaki, et al. (artikel 1)* en *Wickens, et al. (artikel 4)*, hadden als enige vijf follow up momenten, namelijk bij 3, 6, 12, 18 en 24 maanden. De overige onderzoeken hadden drie follow up's die onderling ook nog verschilden van periode.

De dosis en het soort probiotica, welke toegediend wordt aan de moeder dan wel zuigeling, wordt in elk artikel nauwkeurig beschreven. Deze kwamen echter niet overeen, in elk onderzoek werd het zelfde probiotica geslacht toegepast, namelijk *Lactobacillus* of een combinatie hiervan, echter verschilden het soort en de stam. Bij vier van de zes onderzoeken werd *Lactobacillus*, met het soort; *rhamnosus* of een combinatie hiervan toegepast (*Kalliomaki, et al. 2007*; *Kukkonen, et al. 2006*; *Wickens, et al. 2008*; *Kopp, et al. 2008*). De overige twee onderzoeken verschilden en kwamen onderling ook niet overeen, bij het onderzoek van *Abrahamsson, et al. (artikel 3)* werd *Lactobacillus reuteri* toegepast en bij het onderzoek van *Taylor, et al. (artikel 5)* *Lactobacillus acidophilus*. De stam kwam enkel overeen bij de studies van *Kalliomaki, et al. (artikel 1)*, *Kukkonen, et al. (artikel 2)*, en *Kopp, et al. (artikel 6)* dit was namelijk bij allen *Lactobacillus rhamnosus* GG. Bij de overige onderzoeken verschilden de stam onderling van elkaar.

Tot slot zijn probiotica levende bacteriën, een discutabel punt kan zijn of de dosis, welke beschreven staat, ook daadwerkelijk de dosis is wat de moeder/zuigeling binnen kreeg. Bacteriën zouden wellicht in aantal vermeerderd of verminderd kunnen zijn als gevolg van respectievelijk deling of sterfte, waardoor de uiteindelijke dosis beïnvloed kan zijn (*Egan & Vollmer, 2012*).

Conclusie

De onderzoeksvraag van deze literatuurstudie luidde:

“Wat kunnen de oorzaken zijn van de verschillende uitkomsten bij het oraal innemen of toedienen van probiotica tijdens de pre- en postnatale periode op atopische dermatitis bij zuigelingen tot 24 maanden?”

De oorzaken van de verschillende uitkomsten zijn getracht te achterhalen, hiervoor zijn alle variabelen van de geïnccludeerde onderzoeken geanalyseerd. De voornaamste variabelen die de inconsequente resultaten kunnen verklaren, waren de inclusiecriteria voor deelname aan het onderzoek, de probiotica soort, de stam, de dosis en periode van toediening. Binnen de geïnccludeerde studies verschilden deze variabelen onderling.

De probiotica *Lactobacillus rhamnosus* GG komt nadrukkelijk naar voren als meest effectief (Kalliomaki, et al. 2007; Kukkonen, et al. 2006; Wickens, et al. 2008). Hieruit kan worden geconcludeerd dat het soort probiotica een rol speelt bij de resultaten van de geïnccludeerde onderzoeken. Echter werd in de studie van Kopp et al. ook de probiotica stam *Lactobacillus rhamnosus* GG gebruikt, met een negatief resultaat. Gezien werd dat bij deze studie (Kopp, et al. 2008) en de studie van Taylor, et al. (artikel 5) ruimere inclusiecriteria werden gehanteerd, waardoor de populatie een groter risico had op het ontwikkelen van AD (Taylor, et al. 2007; Kopp, et al. 2008).

In alle studies werd *Lactobacillus* toegepast, de stammen kwamen echter niet overeen, wat het verschil in effectiviteit kan veroorzaken. Daarnaast werd de probiotica in verschillende doses toegediend of ingenomen, bij de studie van Kalliomaki, et al. (artikel 1) het meest positieve onderzoek, is de dosis vele malen hoger dan bij de overige onderzoeken. De periode van toedienen of innemen speelt daarnaast een grote rol. In het onderzoek van Taylor, et al. (artikel 5) werd de probiotica enkel postnataal geslikt, dit onderzoek geeft een negatief resultaat weer. In alle andere onderzoeken wordt de probiotica zowel pre- als postnataal geslikt.

Aan de hand van de resultaten in deze literatuurstudie kan geconcludeerd worden dat de inclusiecriteria voor deelname aan het onderzoek, de probiotica soort, de stam, de dosis en de periode van toediening gezorgd hebben voor de inconsequente resultaten binnen de geïnccludeerde onderzoeken. Echter kan op basis hiervan geen alomvattende standvastige conclusie getrokken worden uit de gevonden wetenschappelijke literatuur.

Aanbevelingen

Naar aanleiding van het literatuuronderzoek, de resultaten, de discussie en de conclusie zijn de volgende aanbevelingen naar voren gekomen.

Nader praktijk onderzoek is aanbevolen vanwege de inconsequente resultaten, hierbij zou vervolg onderzoek moeten uitwijzen, welk probiotica soort en welke stam effectief zijn op AD. Binnen die onderzoeken zouden de variabelen, zoals de inclusiecriteria, frequentie, methode, dosis, periode van toedienen en de meetmethode gelijk moeten zijn. Vervolgens kunnen deze resultaten geanalyseerd en vergeleken worden, pas dan kan een standvastige conclusie worden getrokken.

Daarnaast zou een onderzoek aanbevolen zijn, waarbij gezocht wordt naar een verklaring voor de toenemende incidentie van AD in de afgelopen drie decennia. Mogelijk is een verband aan te tonen, in de stijgende lijn van incidentie en de hygiëne hypothese.

Sinds 1 januari 2011 is huidtherapie vrij toegankelijk, waardoor het noodzakelijk is om als huidtherapeut meer kennis te bezitten om een adviserende rol aan te kunnen nemen. Huidtherapeuten zouden patiënten met aanleg voor atopie kunnen adviseren om probiotica te slikken, maar daar is wel de juiste kennis voor nodig. Mogelijk zou de opleiding huidtherapie meer aandacht aan atopie kunnen besteden en daarbij in het bijzonder aan AD.

Literatuurlijst

Abrahamsson, T.R., Jakobsson, T., Böttcher, M.F., Fredrikson, M., Jenmalm, M.C., Björkstén, B., Oldaeus, G. (2007). Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Department of Molecular and Clinical Medicine, Division of Pediatrics, Linköping University, Sweden.*

Egan, A.J.F. & Vollmer, W. (2012). The physiology of bacterial cell division. *Annals of the New York Academy of Sciences, Volume 1277, pag. 8-28.*

Farid, R., Ahanchian, H., Jabbari, F., Moghiman, T. (2011). Effect of a New Synbiotic Mixture on Atopic Dermatitis in Children: a Randomized-Controlled Trial. *Iranian Journal of Pediatrics, June; 21 pag. 225-230.*

Foolad, N., Brezinski, E., Chase, E., Armstrong, A. (2013). Effect of Nutrient Supplementation on Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review of Probiotics, Prebiotics, Formula, and Fatty Acids. *JAMA Dermatology.*

Kalliomaki, M., Salminen, S., Arvilommi, H., Kero, P., Koskinen, P., Isolauri, E. (2001). Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Department of Paediatrics, University of Turku and Turku University Hospital, Finland.*

Kopp, M.V., Hennemuth, I., Heinzmann, A., Urbanek, R. (2008) Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Probiotics for Primary Prevention: No Clinical Effects of Lactobacillus GG Supplementation. *Pediatrics, pag. 121.*

Kuiper, C., Verhoef, J., Cox, K. & de Louw, D. (2012). *Evidence-based practice voor paramedici.* Den Haag: Boom Lemma Uitgevers.

Kukkonen, K., Savilahti, E., Haahtela, T., Juntunen-Backman, K., Korpela, R., Poussa, T., Tuure, T., Kuitunen, M. (2007). Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology pag. 192-198.*

Maag Lever Darm Stichting (2009). *Darmflora, Wat zijn de effecten van probiotica op de gezondheid?*

Marschan, E., Kuitunen, M., Kukkonen, K., Poussa, T., Sarnesto, A., Haahtela, T., Korpela, R., Savilahti, E., Vaarala, O. (2009). Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *The Hospital for Children and Adolescents, University of Helsinki, Helsinki, Finland.*

Nederlandse Vereniging Klinische Chemie (2012) *C-reactief proteïne (CRP).*

Oakley, A. (n.d.) SCORAD. DermNet, *Hamilton, New Zealand.*

Pelucchi, C., Chatenoud, L., Turati, F., Galeone, C., Moja, L., Bach, J.F., La Vecchia, C. (2012). Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*.

Ritz, B.W. (2011). Probiotics for the Prevention of Childhood Eczema. *Natural Medicine Journal, a review of the literature*.

Savilahti, E.M., Kukkonen, A.K., Haahtela, T., Tuure, T., Kuitunen, M., Savilahti, E. (2011). Intestinal defensin secretion in infancy is associated with the emergence of sensitization and atopic dermatitis. *Hospital for Children and Adolescents, Helsinki, Finland*.

Schaechter, M. (2009). Environmental Microbiology and Ecology, *Encyclopedia of Microbiology*, derde druk, volume 1, pag.254, Elsevier.

Shafie, A., Moin, M., Pourpak, Z., Gharagozlou, M., Aghamohamadi, A., Sajedi, V., Soheili, H., Sotoodeh, S., and Movahedi, M. (2011). Synbiotics could not Reduce the Scoring of Childhood Atopic Dermatitis (SCORAD): A Randomized Double Blind Placebo-Controlled Trial. *Department of Allergy and Immunology, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*.

Stokes J., Casale B.T. (2013). *The biology of IgE*, Creighton University Medical Center, Creighton.

Taylor, A.L., Dunstan, J.A., Prescott, S.L. (2007). Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial. *School of Paediatrics and Child Health, University of Western Australia, Perth, Australia*.

Van der Aa, L.B., Heymans, H.S., van Aalderen, W.M., SilleviusSmitt, J.H., Knol, J., Ben Amor, K., Goossens, D.A., Sprickelman, A.B. (2011). Effect of a New Synbiotic Mixture on Atopic Dermatitis in Children: a Randomized-Controlled Trial. *Department of Pediatric Respiratory Medicine and Allergy, Emma Children's Hospital, Amsterdam, The Netherlands*.

Van Vloten, de Greef, Stolz, Vermeer & Willemzen (2000). Atopisch eczeem. *Dermatologie en Venereologie, Maarssen, Elsevier*.

Wolkerstorfer, A., Oranje, A.P. (2007). Preventie van atopisch eczeem. *Tijdschrift voor kindergeneeskunde*, 68 , pag. 45-49.

Wickens, K., Black, P.N., Stanley, T.V., Mitchel, E., Fitzharris, P. Tannocks, G.W. Purdie, G., Crane, J. Probiotic Study Group (2008) A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal Allergy Clinical Immunology*, pag 788.

Williams, H.C., Robertson, C., Stewart, A., Ait-Khaled, N., Anabwani, G. & Anderson, R. et al. (1999). Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 103, pag. 125.

Geraadpleegde websites:

Encyclopedie (2013). *Probiotica, prebiotica, synbiotica*, gevonden op 27 september 2013, op www.voedingscentrum.nl

Huidarts informatiefolder (2003). *Atopisch eczeem*, gevonden op 27 september en 1 oktober 2013, op <http://www.huidarts.com/cgi-bin/patinfo.pl?cgifunction=form&fid=1020969327>

Nationaal kompas (2006). *Preventie in de pre- en postnatale periode*, gevonden op 25 oktober 2013, op <http://www.nationaalkompas.nl/preventie/van-ziekten-en-aandoeningen/erfelijke-en-aangeboren-aandoeningen/prenatale-periode/preventie-in-de-prenatale-periode-samengevat/>

Nederlandse Vereniging van Huidtherapie (2013). *Verwijzing & Vergoedingen*, gevonden op 10 oktober 2013, op <http://www.huidtherapie.nl/vergoedingen-2/>

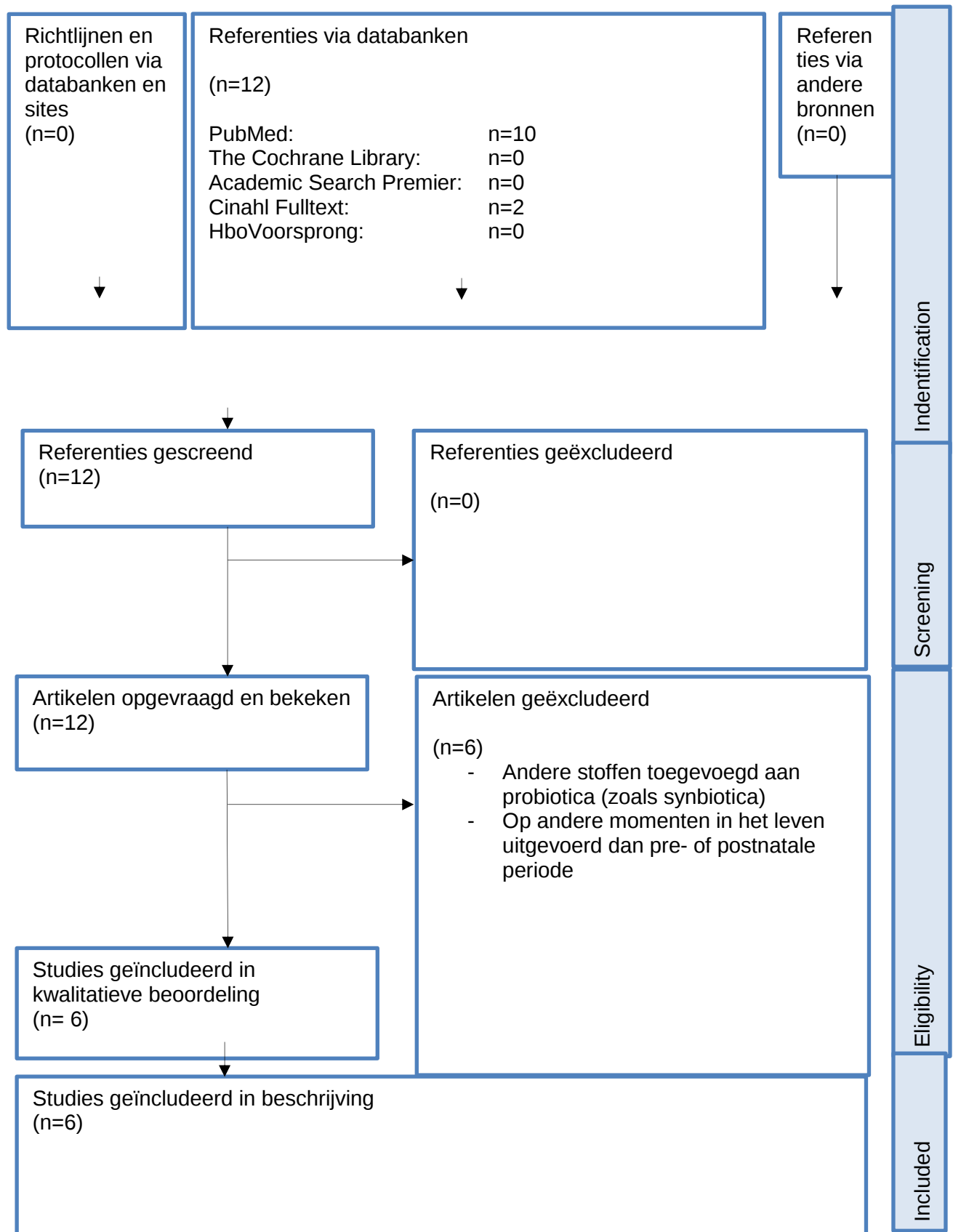
Afbeelding 1: <http://vitaalbeter.wordpress.com/2013/08/22/de-kracht-van-probiotica-nu-ook-in-reinigingsmiddelen-en-huidverzorgingsproducten/>

Bijlagen

1. Zoekschema en flowdiagram

Instrument	Zoekterm	Hits	
		All	Bruikbaar
Pub-Med	Probiotics AND infants	1163	-
	Probiotics AND infants AND pregnancy	129	-
	Probiotics AND infants AND pregnancy AND eczema	31	6
	Atopic Eczema OR Atopic Dermatitis AND infants AND Probiotics AND pregnancy	32	
	Atopic Eczema OR Atopic Dermatitis AND infants AND Probiotics AND Prebiotics AND pregnancy	7	-
Cinahl	Atopic Dermatitis OR Atopic Eczema AND infants AND synbiotics OR probiotics AND prebiotics	2229	-
	(limits 2008-2013, dermatitis, atopic, age: 1-23 months, RCT's)	129	-

Flowdiagram



2. Datapreparatie

Artikel 1	
Titel	<i>Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial.</i>
Auteur, jaartal	Kalliomaki, Salminen, Arvilommi, Kero, Koskinen, Isolauri, 2001, 2003, 2007 Finland
Soort onderzoek	RCT
Doel onderzoek	Effectiviteit onderzoeken van probiotica tijdens de zwangerschap en het eerste halfjaar van de baby voor het voorkomen van atopisch eczeem bij baby's/kinderen
Populatie(n)	N= 159
Interventie	Enige inclusiecriteria is een familiegeschiedenis met atopische ziekten, één of meer familieleden met atopisch eczeem, rhinitis of astma. Participanten werden gezocht in Turku, Finland. 159 moeders werden willekeurig gekozen om of placebo te slikken of probiotica. Placebo of probiotica werd 2-4 weken tijdens de prenatale periode aan de moeders toegediend. Na de bevalling kregen moeders die borstvoeding geven capsules zodat het kind de probiotica dan wel placebo toegediend kreeg. Wanneer geen borstvoeding werd toegediend werd de capsule met water gemengd en werd het toegediend aan het kind met de fles. Postnataal kregen de baby's gedurende 6 maanden placebo dan wel probiotica toegediend. De SCORAD index werd gebruikt om de ernst van het eczeem te bepalen.
Controle	Dubbelblind gerandomiseerd en placebo gecontroleerd Follow up: Kinderen werden onderzocht op de leeftijden van 3, 6, 12, 18 en 24 maanden. De uitkomstmaat was atopische ziekte na 2 jaar. Kinderen werden gegroepeerd als het hebben van de aandoening (kinderen met atopisch eczeem) of niet (gezonde kinderen).
Resultaten	132 van de 159 participanten ronden het onderzoek af. Gemiddeld werd op de 26 ^{ste} dag voor de bevalling gestart met het toedienen van placebo dan wel probiotica. Atopisch eczeem werd vastgesteld bij 46 van de 132 kinderen op de leeftijd van 2 jaar. Zes van de 46 kinderen voldeden ook aan de criteria van rinitis en astma. De gemiddelde duur van borstvoeding was gelijk tussen kinderen met atopisch eczeem en zonder ($p=0.65$). De concentratie IgE waren bij kinderen met atopisch eczeem hoger dan kinderen zonder atopisch eczeem, op de leeftijd 12 maanden en 24 maanden ($P=0,009$ en $P=0,02$). De frequentie van atopisch eczeem is gehalveerd bij de zuigelingen in de probiotica groep ten opzichte van de placebogroep, 15 v/d 64 en 31 v/d 68 ($P=0,008$). Frequentie van kinderen met een hoge concentratie IgE was 11 v/d 61 in de probiotica groep en 17 v/d 68 in de placebogroep ($P=0,23$)
Conclusie	Probiotica was effectief in het preventief behandelen van atopisch eczeem bij kinderen met een verhoogd risico.
Level of Evidence	Niveau 3

Artikel 2	
Titel	Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation
Auteur, jaartal	<i>Kukkonen, 2007, Marschan, 2008, Kuitunen, 2009, Finland</i>
Soort onderzoek	RCT
Doel onderzoek	Het effect van probiotische bacteriën onderzoeken op antilichamen en ontstekingsreacties bij allergie gevoelige zuigelingen.
Populatie(n)	N=1223 subpopulatie van 98 zuigelingen
Interventie	Een totaal van 1.223 moeder werden gerandomiseerd in deze dubbelblinde en placebogecontroleerde studie. De zuigelingen welke geselecteerd werden hadden een hoog genetisch risico op een allergie: tenminste één ouder had een arts diagnose van allergische aandoening. Astma, rhinitis of atopisch eczeem. Moeders werden gerandomiseerd via de computer. Moeders ontvingen twee capsules per dag van een mengsel van vier bacteriesoorten [<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103) 5×10^9 kolonievormende eenheden (CFU), <i>L. rhamnosus</i> LC705 5×10^9 CFU , <i>Bifidobacterium breve</i> BB99 2×10^8 CFU en <i>Propionibacterium freudenreichii</i> sp. <i>Shermanii</i> JS 2×10^9 CFU in een capsule] of een inert microkristallijne cellulose (placebo). De nakomelingen van deze moeders kregen dezelfde capsules als de moeders eenmaal daags. De probiotica groep kreeg de vier bacteriesoorten gemengd met suiker siroop en die in de placebogroep alleen suikersiroop. Moeders ontvingen de supplementen gedurende 2-4 weken voor de bevalling en hun kinderen de eerste zes maanden. De producten waren identiek aan smaak, uiterlijk en geur.
Controle	Bij 3, 6 en 24 maanden onderzocht een kinderarts blind de baby's klinisch. De ernst van atopisch eczeem werd geëvalueerd met behulp van de SCORAD methode. Bij 2 jaar werden huidpriktesten (SPT) uitgevoerd met eiwit, vis, kat, hond, berken, koemelk en tarwekorrels. Ook werd bij twee jaar een bloedmonster afgenomen en werken specifiek IgE tegen melk, eiwit, berken, hond en kat gemeten met een immunoassay. Astma werd vastgesteld als twee of meer arts-diagnose piepende momenten, begeleid door aanhoudend hoesten of inspanning.
Resultaten	Van de 98 hoog-risico kinderen werden 41 gediagnosticeerd met een allergische aandoening, 34 met eczeem en waren 30 IgE-gesensibiliseerd tegen tenminste één allergeen. De diagnose per behandelingsgroep was 42% versus 41% (probiotica versus placebo) voor allergische ziekte, 31% versus 39% voor eczeem en 35% versus 26% voor IgE sensibilisatie. Onder zuigelingen met eczeem was de SCORAD mediane score 14,5 in de probiotica groep en in de placebo groep 17,6 ($p=0.56$). In de gehele studiebevolking dus zowel de probiotica als placebogroep deden klachten als, buikpijn, braken of excessief huilen zich voor bij 8% en 8,5% van de zuigelingen. Er werden geen belangrijke bijwerkingen waargenomen. De basislijn karakteristieken tussen de onderzoeksgroepen verschilden niet. Plasma CRP niveaus waren significant hoger in de probiotica groep dan

	in de placebogroep bij de gehele studiepopulatie ($p=0.008$), bij kinderen met allergische ziekten ($p=0,006$) en bij kinderen met eczeem op de leeftijd van 2 jaar ($p=0,008$) maar niet bij de kinderen welke IgE-ge sensibiliseerd waren. Verhoogde plasma CRP op de leeftijd van 6 maanden werd geassocieerd met een verminderd risico op eczeem ($p=0.046$) en met een verminderd risico op allergische aandoeningen ($p=0.023$) op een leeftijd van 2 jaar, indien gecorrigeerd met probiotica gebruik. Er werd geen verband gevonden tussen plasma CRP en IgE sensibilisatie. Plasma IL 10 concentraties waren hoger in de probiotica groep dan in de placebogroep ($p=0,002$). Plasma IL-10 niveaus op de leeftijd van 6 maanden leverde enige connectie met het risico op eczeem, allergische ziekten of IgE sensibilisatie op de leeftijd van 2 jaar. Het totale IgA niveau in het plasma is significant hoger in de probiotica groep dan in de placebogroep ($p=0,016$). In de probiotica groep werd toename van het IgA waargenomen in de niet-allergische groep ($P=0,050$). Een hogere plasma totaal aan IgA op de leeftijd van 6 maanden werd geassocieerd met een hoger risico op eczeem op de leeftijd van 2 jaar [OR 3,74 (95% CI 1,48-9,43), $p = 0,005$], maar niet met een risico op allergische ziekte of IgE sensibilisatie.
Conclusie	De resultaten laten zien dat de blootstelling aan bacteriën een beschermende werking heeft op het ontwikkelen van allergische aandoeningen.
Level of Evidence	Niveau 3

Artikel 3	
Titel	<i>Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial.</i>
Auteur, jaartal	Abrahamsson, Jakobsson, Böttcher, Fredrikson, Jenmalm, Björkstén, Oldaeus 2007, Zweden
Soort onderzoek	RCT
Doel onderzoek	Effectiviteit onderzoeken van probiotica tijdens de zwangerschap en het eerste levensjaar van de baby voor het voorkomen van atopisch eczeem bij baby's/peuters.
Populatie(n)	N=232
Interventie	232 Gezinnen werden geselecteerd door gestructureerde anamneses af te nemen waaruit de familiegeschiedenis werd verkregen op het gebied van atopische allergieën. 1 of meer familieleden met atopisch eczeem, rhinitis, astma en allergische urticaria. Moeders begonnen met het slikken vanaf 4 weken voor de bevalling, dagelijks probiotica of placebo. Na de geboorte werd dit voortgezet bij de baby tot 12 maanden na de bevalling. Kinderen welke op de neonatologieafdeling werden opgenomen werden uitgesloten van het onderzoek. De Lactobacillussuspensie bestond uit gevriesdroogde L reuteri (stam American Type Culture Collection 55730; BioGaia AB, Stockholm, Zweden), gesuspendeerd in driekwart geraffineerde kokosolie en een kwart geraffineerde arachideolie bevattende cryo beschermende componenten. De placebo bestond uit dezelfde olie zonder bacteriën en was niet mogelijk te onderscheiden van de probiotica door geur, smaak of uiterlijk. De gekozen dosis leidt tot efficiënte kolonisatie van de menselijke darm 18 en 22 en vermindert gastro-enteritis en andere infecties.
Controle	prospectief, dubbelblind, placebo-gecontroleerd Bloedmonsters: Na 6, 12 en 24 maanden Follow up: na 2 jaar
Resultaten	De cumulatieve incidentie van eczeem was vergelijkbaar in de L reuteri (probiotica) en de placebogroep (36% versus 34%). Een hoge IgE concentratie kwam minder voor in de L reuteri groep hoewel dit alleen zichtbaar was in het 2 ^{de} levensjaar ($p=0,02$). De SCORAD punten waren 12 in de L reuteri groep versus 9 in de placebogroep bij 12 maanden en 11 versus 8 bij 24 maanden. De cumulatieve incidentie van een positieve SPT bleek lager te zijn in de L reuteri groep (18%) in vergelijking met de placebogroep (29%) ($p=0,07$). Circulerende IgE bij eiwit werd minder waargenomen in de L reuteri groep, hoewel dit alleen werd vastgesteld op 2 jaar. Geen andere verschillen werden waargenomen tussen de groepen. Zuigelingen in de L reuteri groep neigden minder gevoelig te worden op de leeftijd van 2 jaar (23% versus 34% $p=0,096$). Over het algemeen, 37% en 48% van de kinderen in de behandelde en placebogroepen waren gesensibiliseerd, hadden een positief SPT en/of voorkwam IgE voedselallergenen, gedurende de studieperiode.
Conclusie	Hoewel een preventief effect van probiotica bij atopisch eczeem bij baby's niet werd bevestigd, hadden de behandelde kinderen bij een leeftijd van 2 jaar minder IGE-geassocieerd eczeem. En daarom mogelijk een verminderd risico om atopische allergieën te ontwikkelen.
Level of Evidence	Niveau 3

Artikel 4	
Titel	<i>A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial</i>
Auteur, jaartal	Wickens, Black, Stanley, Mitchell, Fitzharris, Tannock, Purdie, Crane New Zealand
Soort onderzoek	RCT
Doel onderzoek	Studie of het toedienen van probiotica in het vroege leven de ontwikkeling van atopisch eczeem kunnen voorkomen bij een leeftijd van 2 jaar.
Populatie(n)	N= 474
Interventie	Bij 35 weken zwangerschapsduur waren de 474 zwangere vrouwen gerandomiseerd naar de probiotica of placebogroep. Dagelijks ontvingen zij een capsule poeder. Wanneer moeders borstvoeding gaven bleven zij deze capsules innemen tot 6 maanden na de bevalling. Zuigelingen begonnen met capsules tussen 2 en 16 dagen na de geboorte doorgaans tot de leeftijd van 2 jaar. De capsule poeder werd gemengd met water of moedermelk en gegeven via een theelepel of spuit totdat vast voedsel kon worden ingenomen. Toen werd het gestrooid op het voedsel.
Controle	Eczeem prevalentie en ernst werden beoordeeld op 3, 6, 12,18 maanden en 2 jaar. NBP werd op 2 jaar uitgevoerd om atopische sensibilisatie te beoordelen. Geschiedenis van het gebruik van antibiotica werd ook verzameld.
Resultaten	Zuigelingen welke L rhamnosus HN001 kregen toegediend hebben beduidend verminderd risico op eczeem bij een leeftijd van 2 jaar dan zuigelingen in de placebogroep. De hazard ratio was vergelijkbaar voor die met IgE-geassocieerd eczeem. Er was geen statistisch significant effect van een positieve huidtest op allergeen of voedselallergeen na 2 jaar. Het risico op het ontwikkelen van een SCORAD van > 10 bij 2 jaar was verminderd in de L rhamnosus HN001 groep. Daarentegen was er geen effect B animalis lactis suubsp op eczeem prevalentie bij een leeftijd van 2 jaar. 58 kinderen werden blootgesteld aan commercieel beschikbare nonstudy probiotica op korte termijn rechtstreeks of via de moedermelk. Na uitsluiting van deze kinderen, is het beschermende effect van probiotica op eczeem op de leeftijd van 2 jaar voor L rhamnosus HN001 (hazard ratio [HR] , 0.45 , 95% CI , 0,26-0,78 , p = .004) en B animalis subsplactis HN019 (HR , 0.87 ; 95% CI , 0,56-1,38 ; P = 0,56) ligt versterkt. Er was een trend zichtbaar naar een lagere prevalentie van eczeem (OR , 0.65 , 95% CI , 0,38-1,11 , p = 0,12) en atopische sensibilisatie (OR , 0.73 , 95% CI , 0,44-1,21 , p = 0,22) dat bereikt betekenis voor SCORAD ≥ 10 (OR , 0.56 , 95% CI , 0,35-0,90 , p = 0,02) onder zuigelingen met aanhoudende L rhamnosus in ontlasting.
Conclusie	Suppletie met L rhamnosus, dus niet B animalis subsplactis, vermindert aanzienlijk de cumulatieve prevalentie van eczeem op de leeftijd van 2 jaar. Hoe dit kan moet in aanvullende onderzoeken worden onderzocht.
Level of Evidence	Niveau 3

Artikel 5	
Titel	<i>Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial.</i>
Auteur, jaartal	Taylor, 2007 Bottcher, 2008 Australia
Soort onderzoek	RCT
Doel onderzoek	Er achter komen of probiotica in de eerste 6 maanden van een baby het risico op atopische dermatitis kan verminderen
Populatie(n)	N= 226
Interventie	231 zwangere atopische vrouwen werden geworven. Verwacht werd dat zonder interventie, deze hoog-risico populatie, 60 tot 80% kans zou hebben dat de nakomelingen allergische aandoeningen zouden ontwikkelen. De 115 zwangere vrouwen werden opgedeeld in 2 groepen. Zuigelingen in de probiotica groep kregen 3 x 10 ⁹ L acidophilus lavri-A1 in maltodextrine. Terwijl de controlegroep alleen maltodextrine kreeg toegediend. Supplementen werden geleverd in stabiele gevriesdroogde poeders, opgelost in 1 tot 2 ml steriel water en werd dagelijks oraal toegediend vanaf de geboorte tot 6 maanden.
Controle	Follow up: 1 maand, 6 maanden en 12 maanden.
Resultaten	Het voornaamste doel van de studie was om de effecten van probiotische supplementen te onderzoeken op het vroege ontwikkelende atopisch eczeem en allergische sensibilisatie in het eerste levensjaar. Bij 1, 6 en 12 maanden oud werden geen verschillen gezien in de ernst van het atopisch eczeem tussen de twee groepen (p=0,581). Echter, het percentage kinderen met atopisch eczeem en een positieve SPT was significant hoger in de probiotica groep (p=0,045). De mate van sensibilisatie voor gemeenschappelijke allergenen was significant hoger in de probiotica groep (p=0,030). Er waren geen verschillen in de incidentie van symptomatische voedselallergieën tussen de groepen (p=0,276). Er was geen bewijs dat probiotica beschermd tegen infectie van de luchtwegen tijdens de eerste of tweede 6 maanden van het leven. Kinderen die probiotica kregen hadden meer oorinfecties hoewel dit niet statistisch significant is. Tijdens de suppletie periode hadden kinderen in de probiotica groep meer kans op het voorschrijven van antibiotica vergeleken met de placebogroep, hoewel dit niet statistisch significant was.
Conclusie	Toediening van probiotica in de eerste 6 maanden van een baby met verhoogd risico op atopisch eczeem, verlaagd het risico op atopisch eczeem niet. De invloed van probiotica op lange termijn moet in verdere studies worden onderzocht.
Level of Evidence	Niveau 3

Artikel 6	
Titel	<i>Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Probiotics for Primary Prevention: No Clinical Effects of Lactobacillus GG Supplementation.</i>
Auteur, jaartal	Kopp, Hennemuth, Heinzmann, Urbanek, 2008, Germany
Soort onderzoek	RCT
Doel onderzoek	Het preventieve effect van de probiotische Lactobacillus GG bestuderen op ontwikkeling van atopisch eczeem bij zuigelingen.
Populatie(n)	N= 105
Interventie	105 moeders werden aan het begin van de studie willekeurig toegewezen aan 2 capsules van placebo (microkristallijne cellulose) of L rhamnosus GG bevattende 5×10^9 kolonievormende eenheden LGG. Dit werd toegediend aan de moeders gedurende 4 tot 6 weken voor de verwachte bevalling. Randomisatie werd uitgevoerd in blokken van 4. LGG en placebo capsules waren gelijk in uiterlijk, smaak en geur. Capsules werden postnataal genomen gedurende 6 maanden. Direct na de bevalling kregen moeders die borstvoeding gaven capsules anders kregen de baby's de middelen (n=2 in de LGG-groep, n=3 in de placebogroep). Na 3 maanden werden de capsules alleen aan de pasgeborenen toegediend. De inhoud van de capsule werd gemengd met water en vervolgens toegediend met een lepel.
Controle	Vragenlijsten werden uitgedeeld aan de ouders tijdens de neonatale periode wanneer de kinderen 6, 12 en 24 maanden oud waren. Alle kinderen werden onderzocht op de leeftijd van 24 maanden. In het geval van verdacht eczeem werden de kinderen ook gezien op de leeftijd van 12 maanden. Het primaire studie eindpunt van de manifestatie van een atopische ziekte gedurende de eerste 2 levensjaren. Kinderen werden gegroepeerd in kinderen met AD en kinderen zonder AD.
Resultaten	11 vrouwen van de 105 ronden de studie niet af. Een totaal van 94 moeders en hun gezonde zuigelingen voltooiden het onderzoek, 50 in de LGG groep en 44 in de placebogroep. Er waren geen significante verschillen tussen de pasgeborenen van de 2 groepen in geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur of toedieningsmethode. Het primaire doel van de studie was om het effect LGG suppletie op de manifestaties van AD op de leeftijd van 2 jaar te onderzoeken. Het risico van AD bij kinderen bij de probiotica groep ten opzichte van de placebo groep was 0,96. Evenzo werd geen significant verschil waargenomen in de cumulatieve voorkomen van allergische symptomen gedurende de eerste 2 jaar. Bij gediagnosticeerde kinderen was het verschil in ernst tussen de LGG en de placebogroep niet statistisch significant (CI : 0,45-3,11 ; P = 0,73). Geen verschil werd waargenomen tussen beide groepen in IgE concentraties en specifieke sensibilisatie voor inhalatieallergenen. De toediening van LGG werd goed getolereerd zonder noemenswaardige nadelige effecten toe te schrijven aan de aanvulling van probiotica.
Conclusie	Suppletie met LGG tijdens de zwangerschap en de vroege kindertijd kan de incidentie van AD niet verlagen. Kinderen welke LGG toegediend kregen hadden juist last van terugkerende bronchitis. Tot nu toe heeft LGG geen preventief effect op AD. Daarom kan LGG niet worden

	aanbevolen voor primaire preventie. Aanvullende onderzoeken zijn aanbevolen.
Level of Evidence	Niveau 3

Beoordeling gebruikte Randomized Controlled Trials

1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?
2. Degene die patiënten in het onderzoek insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dit hier het geval?
3. Waren de patiënten geblindeerd voor de behandeling?
4. Waren de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?
5. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?
6. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?
7. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Zo nee, is selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?
8. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?
9. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?
10. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?

Vraag →	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Artikel ↓										
1	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Voldoende
2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Voldoende
3	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Voldoende
4	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Voldoende
5	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Voldoende
6	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Voldoende

Beoordeling Randomized Controlled Trials middels de *CBO richtlijn*.

Level of evidence	Soort onderzoek
Niveau 1	Systematische review met statistische pooling (=meta-analyse)
Niveau 2	Systematische review (SR)
Niveau 3	Grote gerandomiseerde studie (RCT)
Niveau 4	Kleine RCT
Niveau 5	Gecontroleerde studie (CT)
Niveau 6	Richtlijnen en dergelijke
Niveau 7	Opinie van een geraadpleegde expert

Level of Evidence volgens *Kuiper, et al. (2012)*.

3. Discussie individueel

Lindy van Hal

In september 2013 werd deze literatuurstudie gestart met het idee om de effectiviteit van probiotica te onderzoeken op AD bij zuigelingen. Na uitvoerig zoeken naar geschikte literatuur en het bestuderen hiervan, werd de conclusie getrokken dat de resultaten erg wisselden. Twee onderzoeken lieten zeer positieve resultaten zien (Kalliomaki, et al. 2007; Kukkonen, et al. 2008), wat veelbelovend zou zijn voor de toekomst. De positieve resultaten waren echter niet meer te herhalen in de daarop volgende onderzoeken, uiteindelijk zijn zes artikelen geïnccludeerd; twee positieve namelijk; Kalliomaki, et al. (artikel 1) en Kukkonen, et al. (artikel 2), twee matig positieve; Abrahamsson, et al. (artikel 3) en Wickens, et al. (artikel 4) en twee duidelijk negatieve; Taylor, et al. (artikel 5) en Kopp, et al. (artikel 6).

De zes geïnccludeerde studies zijn allen Randomized Controlled Trials, deze studies hebben een Level of Evidence niveau 3. Dit is een zeer betrouwbaar niveau, echter zijn Systematic Reviews van een nog hoger niveau, namelijk niveau 2 (Kuiper, Verhoef, Cox & de Louw, 2008). Deze hadden gebruikt kunnen worden om de inconsequente resultaten te verklaren. Hiervan is geen gebruik gemaakt omdat in eerste instantie gezocht is naar de effectiviteit van probiotica op AD in onderzoeken die niet eerder waren geïnccludeerd in bestaande Systematic Reviews. Meta-analysis zijn toegekend met een Level of Evidence niveau 1 (Kuiper, et al. 2008), deze waren tot op heden nog niet beschikbaar over dit onderwerp.

Het opstellen van dit onderzoeksrapport werd gecompliceerd doordat in eerste instantie gezocht is naar enkel de effectiviteit van probiotica op AD bij zuigelingen. De vraagstelling is vervolgens meerdere malen aangepast, omdat duidelijk naar voren kwam dat de resultaten zeer inconsequent waren. De zoekprocedure was in eerste instantie op de eerste vraagstelling gebaseerd, echter is de vraagstelling zo aangepast dat de zoekprocedure niet meer volledig overeen kwam wat betreft de in- en exclusiecriteria. Hoogstwaarschijnlijk zouden andere artikelen geïnccludeerd zijn, wanneer de uiteindelijke vraagstelling bekend was geweest bij het vooronderzoek. Op dat moment zou het ook mogelijk zijn geweest, enkel artikelen te includeren met een identieke opzet en vraagstelling.

De studieopzetten waren in grote lijnen hetzelfde, echter lieten de onderzoeken kleine, maar cruciale verschillen zien, zoals het soort probiotica wat geslikt werd, de stam, de methode en de periode. Daarnaast ook minder voor de hand liggende punten, zoals de afkomst van de populaties en de in- en exclusiecriteria. De populaties varieerde van 105 (Kopp et al, 2008) tot 474 zuigelingen (Wickens, et al. 2008). Daarnaast werd in het onderzoek van Kukkonen et al. (artikel 2) een hoog risico's populatie geselecteerd van 1223 personen, waar uiteindelijk een subpopulatie uit kwam van 98 zuigelingen. De inclusiecriteria van de twee negatieve studies (Taylor, et al. 2007; Kopp, et al. 2008) kwamen niet overeen met de overige vier studies. Bij het onderzoek van Taylor, et al. werden zuigelingen enkel geïnccludeerd wanneer de moeder positief was getest op de Skin Prick Test, dit kan geleid hebben tot een hoger risico bij de Australische studie, welke de hoge sensibilisatie kan verklaren (Taylor, et al. 2007). Bij het onderzoek van Kopp, et al. waren zuigelingen geïnccludeerd als één van beide ouders of de broer/zus ooit gediagnosticeerd was op atopie. Volgens Kopp et al. (2008) is het risico op AD dan ook groter binnen de onderzoekspopulatie in zijn studie, wat een verklaring kan zijn voor de negatieve studie resultaten.

Naast voorgenoemde verschillen, kwamen het aantal follow up's niet overeen. De onderzoeken van *Kalliomaki, et al. (artikel 1)* en *Wickens, et al. (artikel 4)*, hadden als enige vijf follow up momenten, namelijk bij 3, 6, 12, 18 en 24 maanden. De overige onderzoeken hadden drie follow up's die onderling ook nog verschilden van periode.

De dosis en het soort probiotica, welke toegediend werd aan de moeder dan wel zuigeling, wordt in elk artikel nauwkeurig beschreven. Deze kwamen echter niet overeen, in elk onderzoek werd dezelfde probiotica geslacht toegepast, namelijk *Lactobacillus* of een combinatie hiervan, echter verschilden het soort en de stam. Bij vier van de zes onderzoeken werd *Lactobacillus*, met het soort; *rhannosus* of een combinatie hiervan toegepast (*Kalliomaki, et al. 2007; Kukkonen, et al. 2006; Wickens, et al. 2008; Kopp, et al. 2008*). De overige twee onderzoeken verschilden en kwamen onderling ook niet overeen, bij het onderzoek van *Abrahamsson, et al. (artikel 3)* werd *Lactobacillus reuteri* toegepast en bij het onderzoek van *Taylor, et al. (artikel 5)* *Lactobacillus acidophilus*. De stam kwam enkel overeen bij de studies van *Kalliomaki, et al. (artikel 1)*, *Kukkonen, et al. (artikel 2)* en *Kopp, et al. (artikel 6)* dit was namelijk bij allen *Lactobacillus rhannosus* GG. Bij de overige onderzoeken verschilden de stam onderling van elkaar. Daarnaast zijn probiotica levende bacteriën, die via de maag in de darmen terecht komen. Veel bacteriën worden in de maag door het maagzuur, of in de dunne darm door het gal gedood. Daarom is het een discutabel punt of de dosis, welke beschreven staat, ook daadwerkelijk de dosis is wat de moeder/zuigeling binnen kreeg (Egan & Vollmer, 2012; Voedingscentrum, n.d.).

In de onderzoeken zijn verschillende meetmethoden toegepast. Bij de studies van *Kukkonen, et al. (artikel 2)*, *Abrahamsson, et al. (artikel 3)* en *Wickens, et al. (artikel 4)* is gebruik gemaakt van onder andere de SCORAD methode. Hierbij worden drie gradaties getoond wat betreft de ernst van AD. Bij het artikel van *Kalliomaki, et al. (artikel 1)*, *Abrahamsson, et al. (artikel 3)* en *Kopp, et al. (artikel 6)* is naast andere meetmethoden, de IgE-concentratie in het bloed gemeten. In het onderzoek van *Abrahamsson, et al. (artikel 3)* en *Taylor, et al. (artikel 5)* zijn Skin Prick Tests (SPT's) uitgevoerd. Bij het onderzoek van *Kukkonen, et al. (artikel 2)* werden CRP metingen gedaan. De drie laatst genoemde meetmethoden, meten allen objectief allergieën geassocieerde overgevoeligheidsreacties, zoals een verhoogde of verlaagde IgE-concentratie (*Taylor, et al. 2007; Kopp, et al. 2008*). Ondanks deze verschillen, meten de onderzoeken wel hetzelfde en zijn daarom voor het beoordelen van de effectiviteit wel met elkaar te vergelijken. Om de inconsequente resultaten te verklaren zou het betrouwbaarder zijn geweest als bij alle onderzoeken dezelfde meetmethode zou zijn toegepast.

De mogelijke oorzaken voor de inconsequente resultaten zijn in deze literatuurstudie getracht te achterhalen. De resultaten zijn echter enkel herleid op basis van de zes geïnccludeerde RCT's, waardoor het blijft bij een conclusie die gebaseerd is op deze literatuurstudie. Hierdoor kan geen alomvattend standvastig antwoord gegeven worden op de vraagstelling in zijn algemeenheid, hiervoor zouden grote praktijkonderzoeken aanbevolen zijn met identieke studiedesigns.

De zes geïncludeerde RCT's gaven inconsequente resultaten weer. De onderzoeken van Kalliomaki et al. (2007) en Kukkonen et al. (2008) lieten zeer positieve resultaten zien. Die vier overige onderzoeken konden deze positieve resultaten niet beamen. Twee onderzoeken, van Abrahamsson et al. (2007) en Wickens et al. (2008), gaven matig positieve resultaten weer. Daarnaast waren de onderzoeken van Taylor et al. (2007) en Kopp et al. (2008) duidelijk negatief over het effect van probiotica. Op het eerste gezicht kwamen de studiedesigns nagenoeg overeen. In dit literatuuronderzoek is gezocht naar de oorzaken van deze inconsequente resultaten. Tijdens het onderzoek zijn een aantal discutabele punten naar voren gekomen. Deze punten zullen hier beschreven worden. Ten eerste zal worden ingegaan op discutabele punten binnen de verschillende onderzoeken, vervolgens zullen een aantal punten genoemd worden binnen dit literatuuronderzoek.

Gezien het feit dat alleen RCT's (niveau 3) zijn gebruikt in dit literatuuronderzoek, zijn artikelen met een hoger betrouwbaarheidsniveau niet gehanteerd. Meta-analyses zijn toegekend met een level of evidence niveau 1, en systematic reviews hebben een level of evidence niveau 2 (Kuiper et al. 2008). Wanneer de uiteindelijke vraagstelling in het vooronderzoek bekend zou zijn geweest, was hoogstwaarschijnlijk gezocht naar systematic reviews. Dit had een nog hogere betrouwbaarheid gegeven aan dit literatuuronderzoek en mogelijk zouden de studiedesigns in deze artikelen meer identiek aan elkaar zijn geweest.

De dosis probiotica, welke toegediend wordt aan de moeder dan wel zuigeling, wordt in elk artikel nauwkeurig beschreven. Probiotica zijn levende bacteriën, een discutabel punt kan zijn of de dosis, welke beschreven staat, ook daadwerkelijk de dosis is die de moeder of zuigeling heeft binnengekregen. Wanneer probiotica tot het lichaam wordt genomen kan probiotica vernietigd worden, in de maag door maagzuur, en kan dus al in aantal verminderd zijn voordat de probiotica überhaupt de darmen heeft bereikt. Bacteriën zouden dus wellicht in aantal vermeerderd of verminderd kunnen zijn als gevolg van respectievelijke deling of sterfte, waardoor de uiteindelijke dosis beïnvloed kan zijn. (Egan & Vollmer, 2012). Door deze onzekere factor kan getwijfeld worden aan de dosis welke beschreven staat per artikel, mogelijk is respectievelijk minder probiotica toegediend aan de moeder dan wel zuigeling. Deze sterfte kan verschillen per geïncludeerd artikel en heeft dus mogelijk invloed gehad op de resultaten van de artikelen.

Zoals in de resultaten al is beschreven zijn in de artikelen verschillende soorten probiotica toegediend. Bij vier van de zes onderzoeken werd *Lactobacillus*, met het soort; *ramnosus* of een combinatie hiervan toegepast (Kalliomaki et al., 2007; Kukkonen et al., 2006; Wickens et al., 2008; Kopp, 2008). De overige twee onderzoeken verschilden en kwamen onderling ook niet overeen, bij het onderzoek van Abrahamsson et al. (2007) werd *Lactobacillus reuteri* toegediend en bij het onderzoek van Taylor et al. (2007) *Lactobacillus acidophilus*. De stam kwam enkel overeen bij de studies van Kalliomaki et al. (2001), Kukkonen et al. (2007), en Kopp, et al. (2008) dit was namelijk *Lactobacillus ramnosus* GG. Bij de overige onderzoeken verschilden de stam onderling van elkaar. De stam kwam enkel overeen bij de studies van Kalliomaki et al. (2007), Kukkonen et al. (2001), en Kopp, et al. (2008) dit was namelijk bij allen *Lactobacillus ramnosus* GG. Bij de overige onderzoeken verschilden de stam onderling van elkaar.

In de zes artikelen zijn verscheidene meetmethoden toegepast, in de artikelen van Kukkonen et al. (2007), Abrahamsson et al. (2007) en Wickens et al. (2008) is gebruik gemaakt van de SCORAD methode. Met deze methode wordt een gradatie aan de ernst van de AD toegekend. Bij Kukkonen et al. (2007) werd naast de SCORAD meting ook CRP metingen uitgevoerd, daarnaast zijn bij Abrahamsson et al. (2007) en Taylor et al. (2007) SPT's uitgevoerd en zijn bij Kalliomaki et al. (2001), Abrahamsson et al (2007) en Kopp, et al. (2008) de IgE-concentratie in het bloed gemeten. Ondanks deze verschillen in meetmethoden konden de uitslagen wel met elkaar vergeleken worden. Anderzijds zou het wellicht betrouwbaarder zijn geweest wanneer de meetmethoden in de onderzoeken identiek aan elkaar zouden zijn geweest. Een aanbeveling is dan ook onderzoeken met elkaar te vergelijken welke allemaal dezelfde meetmethoden gebruiken voor de resultaten.

Atopische dermatitis ontwikkelt zich in de eerste twee levensjaren van de zuigelingen en kan binnen deze twee jaren ook verminderen van omvang (van Vloten, de Greef, Stolz, Vermeer & Willemzen, 2000). In de geïnccludeerde artikelen zijn de follow-up periodes niet gelijk aan elkaar. Alle onderzoeken hadden een follow-up periode van 24 maanden. In deze artikelen hebben verschillend van elkaar tijdens de 24 maanden, nog een aantal follow-ups plaatsgevonden. Het onderzoek van Taylor et al. (2007) heeft als enige de laatste follow-up bij 12 maanden en heeft dus tijdens het tweede levensjaar van de zuigeling geen follow-ups meer uitgevoerd.

Mogelijk is de AD in het tweede levensjaar ontwikkeld, afgenomen of zelfs helemaal genezen (van Vloten, de Greef, Stolz, Vermeer & Willemzen, 2000). Hierdoor kan het zijn dat de uitkomsten van het artikel mogelijk anders zouden zijn geweest wanneer ook in het tweede levensjaar follow-ups waren uitgevoerd.

Naast een verschil in follow-ups is er ook een diversiteit in de populatie grootte. De populaties varieerde van 105 (Kopp et al, 2008) tot 474 zuigelingen (Wickens, 2008). Daarnaast werd in het onderzoek van Kukkonen et al. (2007) een hoog risico populatie geselecteerd van 1223 personen, waar uiteindelijk een subpopulatie uit kwam van 98 zuigelingen.

Zoals ook in de resultaten en conclusie is vermeld hebben twee onderzoeken een ruimere inclusiecriteria gehanteerd Taylor et al. (2007) & Kopp et al. (2008). Bij het onderzoek van Taylor et al. (2007) hoefde enkel de moeder atopisch gediagnosticeerd te zijn. Bij het tweede artikel, het artikel van Kopp et al. (2008) mocht naast een van de ouders, ook een broer of zus gediagnosticeerd zijn met atopie. Volgens het onderzoek van Taylor et al. (2007) wordt de kans op het ontwikkelen van atopische dermatitis verhoogd wanneer een broer of zus gediagnosticeerd is met een atopie. Indirect heeft dit dus mogelijk invloed op de resultaten van het onderzoek. Deze ruimere inclusiecriteria hebben dus mogelijk op beide onderzoeken invloed gehad.

Omdat in dit literatuuronderzoek de inconsequente resultaten enkel herleid zijn op basis van informatie welke beschreven staat in de artikelen, kan het zijn dat belangrijke data niet is gebruikt bij de evaluatie van deze resultaten. In deze data zouden wellicht nog andere verschillen in variabelen kunnen tonen en zou andere inzichten hebben kunnen gegeven in mogelijke oorzaken voor de inconsequente resultaten binnen de zes geïnccludeerde RCT's.

Deze data zouden eventueel opgevraagd kunnen worden bij de auteurs van de verschillende onderzoeken. Echter wegens de korte periode waarin het literatuuronderzoek is uitgevoerd zijn deze data niet gegenereerd.