

Probiotica als behandeling voor constitutioneel eczeem bij kinderen?

Marieke van der Vegt, Huib Burger

Verstoorde darmflora kan een rol spelen bij de pathogenese van constitutioneel eczeem (CE). Probiotica stimuleren gezonde darmbacteriën en daarom gingen wij na of probiotica effectief zijn bij de behandeling van CE. Recente onderzoeken laten zien dat probiotica leiden tot minder ernstig eczeem, voornamelijk bij kinderen ouder dan 2 jaar. De klinische relevantie is echter twijfelachtig en er is nog onvoldoende bekend over de langetermijneffecten. Vooralsnog is er volgens ons daarom geen vaste plaats voor probiotica bij CE.

Constitutioneel eczeem (CE) is een veelvoorkomende, chronisch recidiverende huidziekte die gepaard gaat met intense jeuk en inflammatie. De prevalentie bij kinderen is ongeveer 3-14% en huisartsen worden hierover geregeld geconsulteerd.¹ Terwijl lokale corticosteroiden en emollientia de hoeksteen van de behandeling vormen, is er een toenemende interesse in de darmflora als therapeutisch aangrijpingspunt. Hippocrates (460-370 voor Christus) zei al dat 'alle ziekten beginnen in de darmen'.² Bij jonge kinderen met CE is inderdaad een tekort aan 'goede' bacteriën vastgesteld. Probiotica kunnen de darmflora normaliseren en zouden daarom effectief kunnen zijn. De NHG-Standaard Eczeem geeft hierover echter geen advies.¹ Omdat er onlangs nieuwe onderzoeken zijn gepubliceerd, vroegen wij ons af of er aanwijzingen zijn dat probiotica effectiever zijn dan een placebo in het verminderen van de ernst van CE bij kinderen.

ZOEKSTRATEGIE EN RESULTATEN

Op 30 maart 2021 doorzochten we de Cochrane Library op 'Atopic Dermatitis' AND 'Probiotics' AND 'SCORAD'. We beperkten ons tot onderzoeken die de SCORAD-index (SCORing of Atopic Dermatitis) gebruikten voor de uitkomstmeting vanwege de superieure validiteit. Het betreft een schaal van 0-100, inclusief een subscore deel C voor de subjectieve symptomen slaap en jeuk, waarbij een hogere score ernstiger eczeem weergeeft.³ Deze zoekstrategie leverde 1 relevant systematisch literatuuronderzoek (SR) op van Makrgeorgou et al.⁴ Via PubMed vonden we 16 artikelen met de zoekopdracht "dermatitis, atopic"[Mesh] AND "probiotics"[Mesh] AND SCORAD met de filters 'age 0-18 years' en '5 years'. Na lezing van titel en abstract bleven er 4 artikelen over. De SR's van Jiang et al. en Huang et al. includeerden grotendeels dezelfde onderzoeken als de cochrane review en over het geheel genomen waren de onderzoeken van lagere methodologische kwaliteit.^{5,6} Daarom selecteerden we de cochrane review. De overige artikelen betroffen 2 RCT's, waarvan we de RCT kozen



Er is geen vaste plaats voor probiotica in de behandeling van constitutioneel eczeem bij kinderen ouder dan 2 jaar. Foto: Shutterstock

met de hoogste methodologische kwaliteit, die van Navarro-López et al.⁷

Makrgeorgou et al. beschrijven 33 RCT's onder 2404 kinderen.⁴ We selecteerden daaruit 20 RCT's onder kinderen met milde tot ernstige CE volgens de SCORAD-index (15-50). Ze kregen *Lactobacillus* en *Bifidobacteria*, eventueel gecombineerd met andere probiotica en/of prebiotica (voeding voor de probiotica), variërend in dosering en concentratie ($10^7/\text{gr}$ formula-7,8 $\times 10^{10}/\text{dag}$). De behandelduur varieerde van 4 weken tot 6 maanden, de follow-upduur liep uiteen van 0 tot 36 maanden en was gemiddeld 12 weken. Een verschil van minimaal 8,7 punten op de SCORAD-index beschouwden we als klinisch relevant.^{3,8}

De gepoolde data toonden in de subgroep 2-12 jaar een statistisch significant lagere totale SCORAD-index in de probioticagroep dan in de placebogroep (*mean difference* (MD) -6,08; 95%-BI -9,68 tot -2,48; 3 onderzoeken). Dit verschil is niet klinisch relevant ($\leq 8,7$). Bij kinderen onder de 2 jaar was geen statistisch significant verschil te zien (MD -0,99; 95%-BI -3,97 tot 1,99; 10 onderzoeken). Geen van de verschillen in subscore deel C was statistisch significant (0-2 jaar (MD -0,39; 95%-BI -2,2 tot 1,42; 5 onderzoeken) en 2-12 jaar (MD -0,63; 95%-BI -2,04 tot 0,78; 4 onderzoeken)).⁴

In de dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT onder 50 patiënten van 4 tot 17 jaar met matig CE (SCORAD-index

20-40) in de tweede lijn onderzochten Navarro-López et al. gedurende 12 weken het effect van probiotica op de afname in de SCORAD-index. De afname in de totale SCORAD-index bedroeg in die periode 27,0 punten (95%-BI 22,8 tot 31,1) in de probioticagroep en 7,8 punten (95%-BI 3,6 tot 11,9) in de placebogroep. Dit betekent een statistisch significant verschil van 19,2 punten (95%-BI 15,0 tot 23,4) ten gunste van de probioticagroep. Dit verschil is klinisch relevant ($\geq 8,7$). Voor subscore deel C was de puntenafname 4,4 (95%-BI 3,1 tot 5,8) in de probioticagroep en 3,2 punten (95%-BI 1,8 tot 4,6) in de placebogroep. Dit verschil tussen de groepen was niet statistisch significant.⁷

BESCHOUWING

Een belangrijke beperking is de lage kwaliteit van het bewijs van de SR door de grote heterogeniteit, de korte behandelduur van gemiddeld 12 weken en de kleine onderzoekspopulaties. Bij de RCT kunnen we belangenverstremming niet uitsluiten, omdat 3 auteurs in dienst waren van de producent van de onderzochte probiotica. De meeste onderzoeken werden in de tweede lijn uitgevoerd. Generalisatie naar de huisartsenpraktijk, waar vaak patiënten met mildere vormen van CE komen (SCORAD < 25), is hierdoor niet vanzelfsprekend.^{9,10} Opmerkelijk is dat het effect bij de RCT aanzienlijk groter was dan bij de cochrane review. Dit kunnen we niet verklaren met verschillen in ziekte-ernst of behandelduur. Mogelijk spelen de hogere leeftijd in de RCT – gemiddeld 9,2 jaar versus 5,4 jaar in de SR – en het gebruik van een probioticamix een rol. In de cochrane review was immers ook een leeftijdseffect te zien, net als bij Huang et al.⁶ Hier werd geen verklaring voor gegeven. We veronderstellen dat IgE-sensitisatie en rijping van het immuunsysteem met het ouder worden een rol kunnen spelen.^{11,12} Probiotica hebben mogelijk een sterker immunomodulerend effect op complexere en meer ontwikkelde darmflora.⁷ Hierbij lijkt behandeling met een probioticamix een groter voordelig effect te hebben dan 1 soort probiotica.¹² De effectgrootte haalde het criterium voor klinische relevantie niet, maar kwam met 75% van de drempelwaarde wel dichtbij. Er werd geen effect op de subjectieve symptomen gezien. Geen van beide artikelen meldden ernstige bijwerkingen.

CONCLUSIE EN AANBEVELING

Er is enig bewijs dat probiotica bij kinderen ouder dan 2 jaar tot een afname van de ernst van eczeem kunnen leiden. De klinische relevantie hiervan is echter twijfelachtig, vanwege de lage kwaliteit van het bewijs, de beperkte effectgrootte en het gebrek aan kennis over de langetermijneffecten. Probiotica zijn wel goed toepasbaar in de huisartsenpraktijk. Er is meer goed opgezet onderzoek nodig, waarin ook naar de langetermijneffecten, optimale dosering en soort probiotica wordt gekeken. Vooralsnog is er daarom geen vaste plaats voor probiotica bij de behandeling van CE. Wij adviseren wel om in de NHG-Standaard Eczeem informatie op te nemen over het nut dat probiotica bij eczeem hebben. ■

LITERATUUR

1. NHG-werkgroep Eczeem. NHG-Standaard Eczeem. <https://richtlijnen.nhg.org/>. Utrecht: NHG, 2014.
2. Hippocrates. On the articulations. The genuine works of Hippocrates. Clin Orthop Relat Res 2002;400:19-25.
3. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology 1993;186:23-31.
4. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang MLK, Roberts A, et al. Probiotics for treating eczema. Cochrane Database Syst Rev 2018;11:CD006135.
5. Jiang W, Ni B, Liu Z, Liu X, Xie W, Wu IXY, et al. The role of probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pediatr Drugs 2020;22:535-49.
6. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the treatment of atopic dermatitis in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Cell Infect Microbiol 2017;7:392.
7. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, et al. Effect of oral administration of a mixture of probiotic strains on SCORAD index and use of topical steroids in young patients with moderate atopic dermatitis: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol 2018;154:37-43.
8. Schram ME, Spuls PI, Leeftang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy 2012;67:99-106.
9. Smidesang I, Saunes M, Storror O, Øien T, Holmen TL, Johnsen R, et al. Allergy related disorders among 2-yr olds in a general population. The PACT Study. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:315-20.
10. Willemsen MG, Van Valburg RW, Dirven-Meijer PC, Oranje AP, Van der Wouden JC, Moed H. Determining the severity of atopic dermatitis in children presenting in general practice: an easy and fast method. Dermatol Res Pract 2009;2009:357046.
11. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. Allergy 2005;60:494-500.
12. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KH, Shin WG, Lee JY. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:217-26.

Van der Vegt MM, Burger H. Probiotica als behandeling voor constitutioneel eczeem bij kinderen? Huisarts Wet 2022;65:DOI:10.1007/s12445-022-1542-7. UMCG Groningen, afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde, Zwolle: M.M. van der Vegt, huisarts in opleiding, m.m.van.der.vegt01@umcg.nl; dr. H. Burger, epidemioloog, universitair hoofddocent. Mogelijke belangenverstremming: niets aangegeven.

Dit is een critically appraised topic [CAT], waarbij de auteur een evidencebased antwoord wil krijgen op een praktijkvraag.