

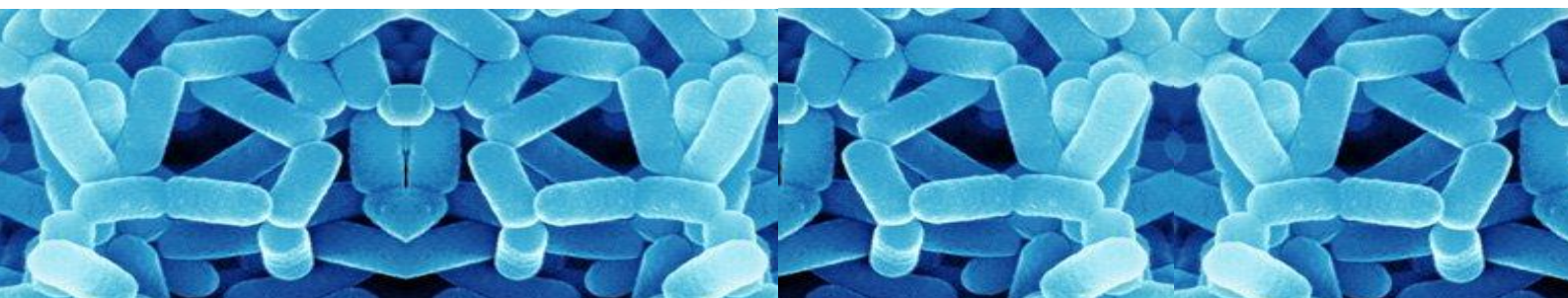


Probiotica bij kinderen met atopisch eczeem en diarree in de diëtistenpraktijk

*Margo Hovers
Juni 2013*



DE HAAGSE
HOGESCHOOL



Probiotica bij kinderen met atopisch eczeem en diarree in de diëtistenpraktijk

De Haagse Hogeschool
Opleiding Voeding en Diëtetiek
Johanna Westerdijkplein 75
2521 EN Den Haag
Tel: 070 4458300

Naam auteur	Margo Hovers
Adres	Jacob van Oudenhovenstraat 40
Postcode en plaats	5014 KT Tilburg
Telefoonnummer	06-34938469
E-mail	margohovers@hotmail.com
Studentnummer	09039627

Opdrachtgever	Cora Derksen, ETEN MET PLEZIER
Adres	Kapellaan 40
Postcode, plaats	5261CN Vught
Functie	Diëtist
Telefoonnummer	06-16946602
E-mail	info@etenmetplezier.nl

Naam begeleider	Floor Scheffers
Telefoonnummer	0704458231

Periode	4 februari 2013 – 7 juni 2013
---------	-------------------------------



DE HAAGSE
HOGESCHOOL

Voorwoord

Tijdens de opleiding Voeding en Diëtetiek aan de Haagse Hogeschool is het onderwerp prebiotica en probiotica een enkele keer naar voren gekomen, waarbij de materie niet diepgaand behandeld is. Althans, ik had er tot voor kort nog geen goed beeld van, hoe ik hier als toekomstig diëtist mee om zou moeten gaan. Dit gaf mij voldoende interesse dit onderwerp eens flink onder de loep te nemen, waaruit mijn afstudeerscriptie tot stand is gekomen.

Deze scriptie is geschreven in opdracht van kindardiëtistenpraktijk: ETEN MET PLEZIER. De inhoud is in de basis gericht op diëtisten die met kinderen werken maar enkele aspecten zijn ook toepasbaar voor diëtisten die met andere doelgroepen werken.

Na 18 weken flink werk verzet te hebben ben ik uiterst tevreden met het eindresultaat van deze scriptie, die verhelderend kan werken voor diëtisten op het gebied van prebiotica en/of probiotica. Het tot stand komen van deze scriptie is gelukt dankzij de hulp van meniggeen. Graag bedank ik voor goede begeleiding en feedback Cora Derksen (diëtist, ETEN MET PLEZIER) en Floor Scheffers (docent op De Haagse Hogeschool). Prof. dr. Eric Claassen (o.a. hoogleraar Life Sciences en Gezondheidswetenschappen) wil ik enorm bedanken voor de beschikbaarstelling voor een interview. Als laatste wil ik Ingeborg Leijtens (student Voeding en Diëtetiek aan De Haagse Hogeschool) bedanken voor het downloaden van full text artikelen bij haar opdrachtgever, die via de databanken van De Haagse Hogeschool niet beschikbaar waren. Tot slot wil ik alle overige betrokkenen bedanken die, op welke manier dan ook, een bijdrage hebben geleverd aan deze afstudeerscriptie.

Veel leesplezier toegewenst.

Margo Hovers

Samenvatting

Verschillende ziekten staan in verband met een disbalans in de *microbiota*. Prebiotica en/of probiotica hebben hier mogelijk een gunstige invloed op. Atopisch eczeem en diarree zijn veel voorkomende aandoeningen bij kinderen. Hier zou Cora Derksen van ETEN MET PLEZIER graag op in spelen door het inzetten van prebiotica en/of probiotica.

Met een systematisch literatuuronderzoek is het best beschikbare bewijs geselecteerd. Alleen artikelen met een niveau van B en hoger zijn geselecteerd die niet ouder zijn dan vijf jaar. Met behulp van een gestructureerd interview met prof. dr. Claassen zijn de resultaten, voortkomend uit het literatuuronderzoek, gecontroleerd. Daarnaast is aanvullende informatie op het literatuuronderzoek verkregen door middel van het interview.

Van alle bacteriën die de mens met zich meedraagt is 80% in de darmen gelokaliseerd. Een kind dat geboren wordt is volledig *kiemvrij* en de *kolonisatie* zal plaatsvinden door verschillende omgevingsfactoren. Over de verscheidenheid van ieders darmsamenstelling komen wisselende berichten naar voren, maar de laatste inzichten vermelden toch dat iedereen een individuele microbiële samenstelling heeft. De bacteriën in de darm verschaffen zijn gastheer verschillende essentiële functies zoals een verbeterde vertering en absorptie van voedingsstoffen. Daarnaast voeren goede bacteriën competitie met de slechte pathogene bacteriën. Goede bacteriën, probiotica, komen van nature in de darmen voor. Deze kunnen aangevuld worden via een voedingssupplement. Het gehalte aan goede bacteriën in de darmen kan ook verhoogd worden door de inname van prebiotica. Dit zijn oplosbare voedingsvezels die voorkomen in voeding. Synbiotica is een combinatie van prebiotica en probiotica die elkaars werking mogelijk versterken.

Atopisch eczeem is beïnvloedbaar door prebiotica en/of probiotica. Het inzetten hiervan kan deze aandoening niet genezen. De klachten van atopisch eczeem kunnen in enkele gevallen wel afnemen. Preventie van deze aandoening blijkt beter behandelbaar met probiotica. Hierbij is het zaak dat de moeder voor de bevalling start met de inname van probiotica.

Probiotica kan ingezet worden bij infectieuze diarree. Een hoge dosering probiotica laat hierbij een positief effect zien op de gemiddelde duur en de ontlastingsfrequentie van de diarree. Bij antibiotica geassocieerde diarree laat bij een inname van minimaal vijf miljard kolonievormende eenheden positieve resultaten zien. Veel onderzoeksresultaten spreken elkaar tegen over de effecten van prebiotica en/of probiotica. Daarnaast werken probiotica in sommige gevallen wel en in sommige gevallen niet.

Probiotica die verkocht worden in de Nederlandse (web)winkels zijn verschillend van kwaliteit. Bij verschillende producten wordt soms geen bacteriestam vermeld of geen kolonievormende eenheden, welke noodzakelijk zijn om een bepaalde functie te kunnen garanderen.

Het is op dit moment niet mogelijk een kant en klaar passend advies te geven over het gebruik van prebiotica en/of probiotica bij verschillende aandoeningen. Wel is duidelijk dat het gebruik hiervan in een deel van de gevallen een positief effect kan hebben. Om een positief effect van probiotica te verkrijgen moeten de diëtist en cliënt samen op zoek naar een passende soort probiotica. Dit is goed te verantwoorden omdat probiotica in de meeste gevallen veilig wordt geacht.

Verklarende woordenlijst

Anaeroob	Zonder zuurstof mogelijk.
Allergische rhinitis	Seizoensgebonden allergische klachten van neus en ogen (hooikoorts).
Angiogenese	Vorming van nieuwe bloedvaten uit bestaande bloedvaten.
Bacteroides	Is een bacteriegeslacht, hiervan komen vele verschillende soorten voor.
Bias	Systematische fout bij onderzoek waardoor vertekening van de resultaten ontstaat.
Clusteren van sequenties	Sequenties zijn de volgorde van nucleotiden in een DNA molecuul, het clusteren hiervan is het samenbrengen in groepen.
Darm ischemie	Onderbreking van bloedtoevoer naar de darm.
DNA-extracties	Procedure waarmee DNA uit cellen geïsoleerd kan worden.
Dubbelblind	Alle betrokkenen bij het onderzoek zijn niet op de hoogte van de verdeling van de participanten in behandelgroep of controlegroep.
Enterotypes	Verdeling van de microbiële darmsamenstelling naar grootste aantal aanwezige bacteriegeslacht; bacteroides, <i>prevotella</i> , <i>ruminococcus</i> .
Functionele buikpijn	Buikpijn die vaak bij kinderen voorkomt, zonder lichamelijke oorzaak.
IgE specifiek	Antistoffen gericht tegen allergenen.
Immunostimulatie	Het stimuleren van het afweermechanisme door bepaalde stoffen.
Kiemvrij	Vrij van micro-organismen.
Kolonosatie	De opbouw van de flora (verkrijgen vaste set micro-organismen).
Gefermenteerde producten	Het omzetten van stoffen door bacteriën of schimmels zoals yoghurt.
Gerandomiseerde gecontroleerde studies	Wetenschappelijk onderzoek waarbij twee groepen participanten zijn, de participanten in het onderzoek worden willekeurig in een groep is geplaatst. Bij voorkeur wordt de studie dubbelblind uitgevoerd. De ene groep krijgt een (nieuwe)behandeling, de andere groep krijgt een placebo, standaardbehandeling of andere behandeling. Op deze manier kunnen de resultaten van beide groepen met elkaar vergeleken worden (RCT).
Microbiota	Micro-organismen die voorkomen in en op het menselijk lichaam.
Meta-analyse	Resultaten van verschillende onderzoeken (vaak RCT) worden gecombineerd en opnieuw geanalyseerd, hiermee wordt de dataset en betrouwbaarheid vergroot.
Pathogenen	Ziekteverwekkers.
Prevotella	Is een bacteriegeslacht, hiervan komen vele verschillende soorten voor.
Residente bacteriën	Vaste micro-organismen/bewoners van het lichaam.
Resistent zetmeel	Komt van nature voor maar kan ook ontstaan tijdens het verwerkingsproces van levensmiddelen of bij het bereidingsproces, door afkoeling van gekookte zetmeelrijke producten.
Ruminococcus	Is een bacteriegeslacht, hiervan komen vele verschillende soorten voor.
Synergetisch effect	Meerdere componenten met een versterkende werking op elkaar.
T_H1 /T_H2 cellen	T-helpercellen die elk een andere rol spelen in het afweersysteem.

Inhoudsopgave

1.	Inleiding.....	8
2.	Methode.....	11
2.1	Literatuuronderzoek.....	11
2.2	Veldonderzoek.....	11
2.4	Gestructureerd interview.....	12
3.	Resultaten.....	14
3.1	De invloed van de <i>microbiota</i>	14
3.1.1	Kolonisatie van <i>microbiota</i>	14
3.1.2	Samenstelling <i>microbiota</i>	14
3.1.3	Functie van de <i>microbiota</i>	15
3.2	Probiotica, prebiotica, synbiotica.....	16
3.2.1	Probiotica.....	16
3.2.2	Prebiotica.....	16
3.2.3	Synbiotica.....	17
3.3	Atopisch eczeem.....	17
3.3.1	Achtergrondinformatie atopisch eczeem.....	17
3.3.2	Behandeling van atopisch eczeem met probiotica.....	18
3.3.3	Preventie atopisch eczeem met probiotica prenataal & postnataal.....	18
3.3.4	Preventie atopisch eczeem met prebiotica postnataal.....	19
3.3.5	Preventie & behandeling atopisch eczeem met synbiotica.....	20
3.4	Infectieuze diarree.....	20
3.4.1	Achtergrondinformatie infectieuze diarree.....	21
3.4.2	Resultaten infectieuze diarree.....	21
3.5	Antibiotica geassocieerde diarree.....	23
3.5.1	Achtergrondinformatie antibiotica geassocieerde diarree.....	23
3.5.2	Resultaten antibiotica geassocieerde diarree.....	23
3.6	Praktische aspecten.....	24
3.6.1	Manier van verstrekken.....	24
3.6.2	Moment van toedienen.....	26
3.6.3	Interactie met medicatie.....	26
3.6.4	Invloed van andere voedingsstoffen.....	27
3.6.5	Normale voeding ter bevordering van een gezonde <i>microbiota</i>	27

3.7 De probiotica markt	28
3.7.1 Opvallende resultaten tijdens het veldonderzoek	28
3.8 Resultaten interview	30
3.8.1 Algemene vragen.....	30
3.8.2 Besproken conclusies	30
4. Conclusie	32
5. Discussie	35
5.1. Discussie onderzoek	35
5.2. Proces evaluatie	36
5.3 Kwaliteit.....	37
6. Aanbevelingen	38
Literatuur.....	40
Bijlage I -Evidence tabellen-	46
Bijlage II -Interview met prof. dr. Eric Claassen-	50
Bijlage III -Resultaten verkrijgbare probiotica & prebiotica in Nederland-.....	62
Bijlage IV -Dagmenu-.....	69
Bijlage V -Klachtenboekje.....	71

1. Inleiding

Aanleiding en praktische relevantie

Wereldwijd is er een toename gezien in de prevalentie van astmasymptomen, *allergische rhinitis* en eczeem onder jonge kinderen (6-7 jarigen). Deze toename is mogelijk te verklaren door een afname in blootstelling aan infecties en wordt ook wel aangeduid met de hygiëne hypothese¹. De hygiëne hypothese stelt dat een beperkte blootstelling aan infecties leidt tot een ontregeling van het immuunsysteem en hiermee neemt de prevalentie van allergische aandoeningen en auto-immuunziekten toe². Dit is ook teruggezien in onderzoek in arme delen van Azië waar de kinderen aan veel *pathogene* werden blootgesteld, maar waar veel minder allergieën, auto-immuunziekten en inflammatoire darmziekten (IBD) voorkomen³. Bij deze aandoeningen zouden probiotica, prebiotica en synbiotica mogelijk een positieve invloed kunnen hebben⁴. Over verschillende ziekten en klachten is bekend dat zij in verband staan met een disbalans in de *microbiota*. De voordelen van pre- en probioticagebruik wordt ruimschoots onderzocht en hier wordt veel over geschreven⁵.

Cora Derksen is kinderdiëtist en probeert preventief de Nederlandse samenleving gezonder te maken door bij de basis te beginnen, het kind. Door bijscholing over probiotica en het veelvuldig voorkomen van darmklachten bij cliënten, is Cora Derksen geïnteresseerd geraakt in de bijdrage en herstel van de gezondheid van de cliënt, door het gebruik van prebiotica, probiotica en synbiotica, vanaf hier vermeld als 'prebiotica en/of probiotica'. In 2012 is Cora Derksen op een internationaal symposium 'probiotics, prebiotics in pediatrics' geweest, waar naar voren kwam dat de darmen van een kind in de eerste levensjaren een blauwdruk krijgen voor zijn/haar verdere leven. Het is in de eerste levensjaren dus belangrijk dat een kind in aanraking komt met veel soorten goede bacteriën.

Cora Derksen komt tijdens haar werk in aanraking met kinderen die last hebben van atopisch eczeem of diarree. Hiervan weet zij dat probiotica mogelijk ondersteuning zou kunnen bieden in de behandeling. Hoe zij prebiotica en/of probiotica precies moet inzetten in de praktijk blijft onduidelijk. Want op welk moment ontstaan de klachten bij het kind? Ga je op dit moment probiotica inzetten, of kan er al eerder ingegrepen worden? Aangezien de blauwdruk van de darmen al in de eerste levensjaren wordt vastgelegd. Een hulpmiddel, waarmee een evidence based advies over het gebruik van prebiotica en/of probiotica gegeven kan worden aan cliënten, voor een diëtist ontbreekt.

Probleemstelling

Om kinderen met atopisch eczeem of diarree een compleet voedingsadvies te kunnen geven in de diëtistenpraktijk, is het van belang dat hier duidelijke en praktische informatie over beschikbaar is. Om deze reden moet hier onderzoek naar gedaan worden, dit zal gebeuren aan de hand van de volgende onderzoeksvraag: *'Wat is er momenteel bekend over behandeling met prebiotica en/of probiotica bij kinderen van 0 tot 12 jaar met diarree en bij kinderen van 0 tot 12 jaar met atopisch eczeem en hoe kan deze informatie praktisch vertaald worden naar de kinderdiëtistenpraktijk?'*

Doelstelling

Het beantwoorden van de onderzoeksvraag zal resulteren in een praktisch hulpmiddel over de inzet van prebiotica en/of probiotica bij kinderen, welke makkelijk gehanteerd kan worden in de diëtistenpraktijk. Om de onderzoeksvraag te beantwoorden zijn verschillende deelvragen opgesteld.

Deelvragen

Om de hoofdvraag goed te kunnen beantwoorden en dit te kunnen vertalen naar een praktisch advies, is het van belang achtergrondinformatie over de functie van de *microbiota*, prebiotica, probiotica en synbiotica helder te hebben en waardoor de *microbiota* beïnvloed wordt. Met achtergrondinformatie wordt oorzaak en gevolg duidelijker en zo kan het advies aan de cliënt onderbouwd worden. Dit deel van het onderzoek wordt uitgevoerd middels literatuuronderzoek en waarmee antwoord zal worden gegeven op deelvraag 1 en 2. De resultaten hiervan zijn te vinden in hoofdstuk 3.1 en 3.2.

Deelvraag 1: Wat is microbiota en welke invloed heeft dit op de mens?

Deelvraag 2: Wat is probiotica, prebiotica en synbiotica?

Deelvragen 3, 4, 5 en 6 zijn opgesteld om met behulp van de huidige beschikbare literatuur te onderzoeken of een behandeling met prebiotica, probiotica of synbiotica werkzaam is bij behandeling van atopisch eczeem, infectieuze diarree en antibiotica geassocieerde diarree. In hoofdstuk 3.3 wordt atopisch eczeem behandeld, in hoofdstuk 3.4 wordt infectieuze diarree behandeld en in hoofdstuk 3.5 bevindt zich antibiotica geassocieerde diarree.

Deelvraag 3: Heeft een behandeling met prebiotica en/of probiotica een positief effect bij kinderen met atopisch eczeem op het verloop van de ziekte ten opzichte van een controlegroep/placebo/ standaardbehandeling en zijn bij het gebruik van prebiotica en/of probiotica bijwerkingen gerapporteerd?

Deelvraag 4: Kan door een preventieve behandeling met prebiotica en/of probiotica atopisch eczeem bij kinderen voorkomen of verminderd worden ten opzichte van een controlegroep/placebo/ standaardbehandeling en zijn bij het gebruik van prebiotica en/of probiotica bijwerkingen gerapporteerd?

Deelvraag 5: Heeft een preventieve behandeling met prebiotica en/of probiotica, bij kinderen met acute diarree veroorzaakt door een infectie, een positief effect op het verloop van de ziekte ten opzichte van een controlegroep/placebo/ standaardbehandeling en zijn bij het gebruik van prebiotica en/of probiotica bijwerkingen gerapporteerd?

Deelvraag 6: Heeft een behandeling met prebiotica en/of probiotica, bij kinderen met antibiotica geassocieerde diarree, een positief effect op het verloop van de ziekte ten opzichte van een controlegroep/placebo/ standaardbehandeling en zijn bij het gebruik van prebiotica en/of probiotica bijwerkingen gerapporteerd?

Nadat bovenstaand onderzoek heeft uitgewezen of prebiotica en/of probiotica werkzaam is, zullen er, om tot een praktisch en compleet advies te kunnen komen voor cliënten, verschillende zaken onderzocht moeten worden. Om deze reden is deelvraag 7 opgesteld. Deelvraag 7 is opgesplitst in 5 vragen. Dit deel van het onderzoek is te vinden in hoofdstuk 3.6 en wordt beantwoord door literatuuronderzoek en aangevuld door de visie van een expert.

Deelvraag 7: Hoe kan prebiotica en/of probiotica praktisch gezien het beste ingezet worden?

- a) Wat is er bekend over de manier van verstrekken van prebiotica en/of probiotica en wat is het meest effectief bevonden?*
- b) Wat is er bekend over het beste moment van toedienen van prebiotica en/of probiotica ?*
- c) Zijn er interacties bekend tussen verschillende soorten medicatie en prebiotica en/of probiotica ?*
- d) Wat is er bekend over de invloed van andere voedingsstoffen op werkzaamheid van prebiotica en/of probiotica?*
- e) Hoe kan normale voeding de goede bacteriën in de darm zo positief mogelijk beïnvloeden?*

Als een cliënt het advies krijgt een bepaalde soort prebiotica en/of probiotica te gebruiken, lijkt het logisch dat deze soort ook beschikbaar moet zijn voor de consument. Om deze reden wordt een veldonderzoek uitgevoerd naar de beschikbaarheid van prebiotica en/of probiotica in Nederland. Om dit te onderzoeken is deelvraag 8 opgesteld welke beantwoord wordt in hoofdstuk 3.7.

Deelvraag 8: *Welke soorten prebiotica, probiotica en synbiotica zijn verkrijgbaar op de Nederlandse markt?*

Nadat het onderzoek tot zover is afgerond, wordt een interview gehouden met een expert waarin de volgende punten aan bod zullen komen: visie op de resultaten van het literatuuronderzoek, nieuwe inzichten omtrent prebiotica en/of probiotica, visie over zaken waar onvoldoende evidence voor beschikbaar is en hoe dit in de praktijk het beste kan worden geadviseerd. Om een goed en compleet evidence based advies te kunnen geven is deelvraag 9 opgesteld. Het interview is gedeeltelijk verwerkt bij aansluitende deelvragen. De rest van het interview is verwerkt in hoofdstuk 3.8.

Deelvraag 9: *Wat is de visie van een expert op het gebied van de resultaten uit dit onderzoek?*

Verwijzingen in de tekst naar bijlagen, tabellen en figuren zijn *schuin gedrukt*. Woorden die in de tekst *schuin gedrukt* zijn, verwijzen naar de verklarende woordenlijst.

2. Methode

2.1 Literatuuronderzoek

Een groot deel van dit onderzoek bestaat uit literatuuronderzoek. Voor het formuleren van een evidence based behandelmethode is het noodzakelijk dat er op systematische wijze gezocht wordt naar bewijs in de literatuur waarvan de juistheid en actualiteit te achterhalen is⁶. Hier is bij voorkeur gebruik gemaakt van wetenschappelijke onderzoeksartikelen die niet ouder zijn dan 5 jaar, voor achtergrondinformatie is wel teruggerepen naar oudere bronnen, die per definitie niet ouder zijn dan 10 jaar. Databases die zijn gebruikt voor het zoeken van relevante artikelen zijn Pub Med en The Cochrane Library. Voor achtergrondinformatie is tevens gezocht via de sneeuwbal methode waarbij interessante verwijzingen uit artikelen opgezocht zijn.

Zoektermen zijn alleen Engelstalig geformuleerd omdat al gauw duidelijk werd dat er weinig Nederlandstalige wetenschappelijke literatuur beschikbaar is over dit onderwerp. Zoektermen die gebruikt zijn: 'atopic eczema'; 'atopic dermatitis'; diarrhea; diarrhoea; antibiotic; infection; infectious; infant; child; children; prebiotic; probiotic; synbiotics. Zoektermen zijn op verschillende wijzen gecombineerd. De resultaten van de zoekactie zijn beperkt door de volgende selectiecriteria: 2008-2013; *meta-analyse*; systematische review; controlled clinical trial; Cochrane Review; Engels; free full text beschikbaar. In de resultaten van de zoekactie is op bruikbaarheid gescreend door het lezen van de titel en de samenvatting.

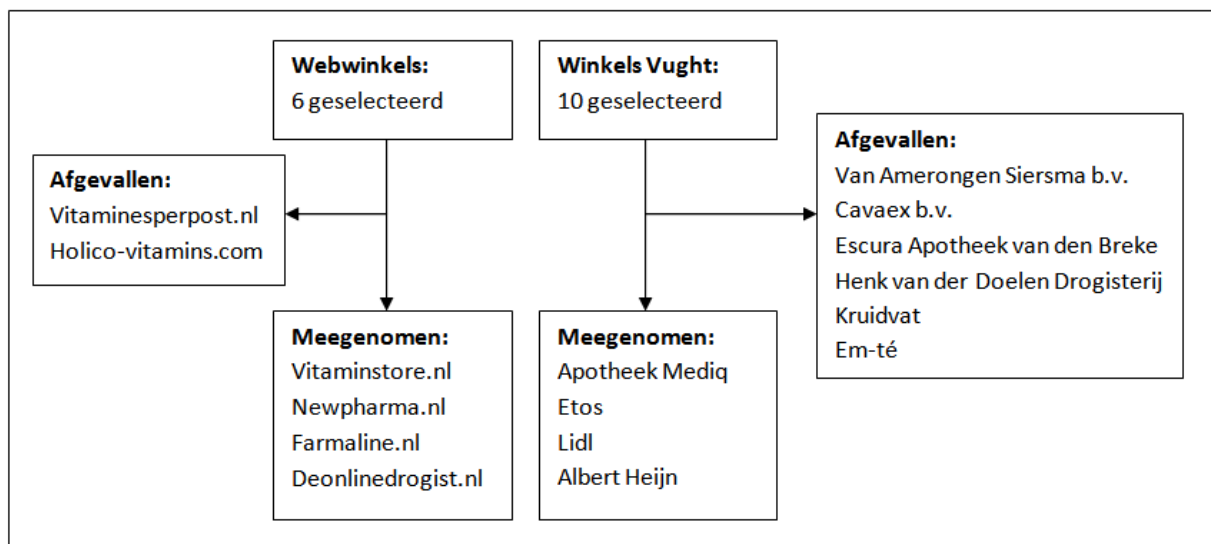
Van de geselecteerde artikelen voor het maken van het evidence based advies, is de mate van bewijskracht beoordeeld. Artikelen die gebruikt zijn voor het maken van het evidence based advies zijn alleen van niveau B of hoger. Lagere niveaus van evidentie zijn verworpen omdat dit geen basis kan vormen voor evidence based richtlijnen⁷. Voor een overzichtelijke weergave is een evidentietabel opgenomen in *bijlage 1*, hierin staat het type onderzoek, de onderzoekspopulatie, de interventie, het resultaat en de mate van bewijs aangegeven. Tevens is rekening is gehouden met de frequentie waarin het resultaat is vastgesteld in onderzoeken. Hierbij geldt dat één onderzoek niet valide is als onderbouwing van het evidence based advies.

2.2 Veldonderzoek

Bij het veldonderzoek zijn verkrijgbare prebiotica, probiotica en synbiotica in de Nederlandse webwinkels en in winkels met een straal van 15 km rondom Vught in kaart gebracht. Voor deze omgeving is gekozen omdat de praktijk van ETEN MET PLEZIER in Vught gevestigd is en de cliënten komen ook uit omgeving Vught.

De winkels die bezocht zijn, zijn geselecteerd door via internet te zoeken waar prebiotica en/of probiotica verkocht wordt (zie *figuur 1*). Hiervan is een selectie gemaakt waarbij van alle apotheken, drogisterijen en supermarkten in elk geval één van de winkels in die categorie bezocht werd. De selectie van de apotheek en drogist is willekeurig gebeurd. Van de supermarkten is bewust gekozen voor een supermarkt met A-merken en een zonder A-merken. Op die manier is getracht rekening te houden met verschillende inkomensklassen van de cliënten.

Van de Nederlandse webwinkels zijn alle webwinkels opgenomen, die bij het zoeken op internet met de zoektermen 'probiotica' 'verkoop' of 'online verkrijgbaar', op de eerste pagina verschenen. Deze zoekactie is hetzelfde uitgevoerd maar dan met de zoekwoorden 'prebiotica' en 'synbiotica' op de plek van probiotica. Gekozen is om alleen webwinkels op de eerste pagina van Google te gebruiken en een aantal winkels in de omgeving Vught te bezoeken vanwege de beperkte beschikbare tijd. Daarnaast is na verloop van tijd verzadiging opgetreden van de onderzoekseenheden waardoor het bezoeken van meer (web)winkels onnodig was. Prebiotica, probiotica en synbiotica moeten de stam en kolonievormende eenheden vermelden om hierover een goed advies te kunnen geven. Producten zoals poeders, capsules en tabletten zijn alleen meegenomen in het overzicht als zij aan deze voorwaarden voldeden. Producten in de supermarkt zijn wel allemaal meegenomen in het overzicht ondanks dat enkele producten geen stam of kolonievormende eenheden vermeldde, omdat dit aanbod slechts gering is. Bij de selectie van de webwinkels zijn twee winkels (*figuur 1*) alsnog afgefallen omdat zij geen aanbod hadden dat paste binnen de criteria waaraan een goed probioticum moet voldoen.



Figuur 1 Selectie winkels

Bij het verzamelen van de gegevens over de beschikbaarheid van prebiotica en/of probiotica is vooraf bepaald welke informatie relevant was voor het geven van een advies aan cliënten in een diëtistenpraktijk. Geselecteerde informatie is:

- naam product;
- prijs product per verpakkingseenheid;
- vorm product (capsule, poeder, drankje);
- winkel van verkrijgbaarheid.

2.4 Gestructureerd interview

Naar prebiotica en/of probiotica wordt nog maar een relatief korte periode⁸ veel onderzoek gedaan (1980-1990). Het onderzoek hiernaar is sterk in ontwikkeling. Om op de hoogte te zijn van de nieuwste informatie omtrent prebiotica en/of probiotica en om te voorkomen dat er geen achterhaalde informatie in het onderzoek werd meegenomen is een gestructureerd interview gehouden met prof. dr. Claassen. Hij is al verschillende jaren bezig met onderzoek naar de *microbiota* en probiotica en heeft al vele publicaties op zijn naam staan over dit onderwerp.

Prof. dr. Claassen heeft eerder contact gehad met mijn opdrachtgever op het eerder genoemd symposium. Daarnaast kwam zijn naam regelmatig naar boven tijdens het vooronderzoek naar probiotica. Hij is benaderd via email, waarin is uitgelegd wat het interview zou inhouden, wat besproken zou worden, wat de meerwaarde is van het interview voor het onderzoek en hoe lang het gesprek zou duren. Hierna is telefonisch een afspraak gemaakt voor het afnemen van het interview. Het interview zelf is face-to-face afgenomen. Hier is voor gekozen omdat zo goed doorgevraagd kon worden tot alle relevante gegevens verzameld waren en zo kon gecontroleerd worden of de antwoorden begrepen zijn. Dit is gedaan door een reflectie te geven van zijn antwoord en te controleren op juistheid van die reflectie.

Gekozen is om bij prof. dr. Claassen een interview af te nemen waarmee gecontroleerd kon worden of alle relevante informatie verzameld is in dit onderzoek. Dit is gedaan aan de hand van de conclusies voortkomend uit het literatuuronderzoek, welke besproken zijn tijdens het interview. Hiermee is tevens de betrouwbaarheid van het onderzoek vergroot, doordat meerdere methoden de resultaten bevestigen. Gevraagd is te reageren op deze conclusies op juistheid en of hier mogelijke aanvullingen op zijn. Tijdens het interview is gevraagd naar de nieuwste inzichten omtrent *microbiota* en prebiotica en/of probiotica. De opzet van het interview is twee dagen voor het gesprek per email verstuurd, dit is gedaan om de validiteit en betrouwbaarheid van het onderzoek te vergroten. Zo heeft hij zich vooraf kunnen verdiepen in de vragen en na kunnen denken over de informatie die van hem verwacht wordt. Ook is het gesprek opgenomen, zodat alle besproken informatie terug te luisteren was en zo geen gegevens verloren konden gaan. Aan de hand van de opname is het gesprek ook letterlijk overgenomen op papier (*bijlage II*).

Gekozen is het interview na het literatuuronderzoek te doen zodat een goed gestructureerd interview opgezet kon worden aan de hand van de resultaten uit de literatuur. Hiervoor is gekozen omdat op deze manier aanvullende informatie verzameld kon worden die met de huidige beschikbare literatuur onvoldoende onderbouwd werd en hiermee toch alle benodigde informatie voor dit onderzoek zo evidence based als mogelijk te verkrijgen. Daarnaast is voor deze methode gekozen, zoals eerder benoemd, ter controle van de resultaten uit dit literatuuronderzoek. Aanvullende informatie die nodig is voor een evidence based advies, verkregen uit de interviews staat genoteerd in de resultaten sectie en is meegenomen in de conclusie en geëvalueerd in de discussie sectie.

3. Resultaten

3.1 De invloed van de *microbiota*

In dit hoofdstuk wordt antwoord gegeven op deelvraag 1; 'wat is *microbiota* en welke invloed heeft dit op de mens?' Een aantal onderdelen zijn hierin onderscheiden namelijk de *kolonisatie* van de *microbiota* (§3.1.1), de samenstelling van de *microbiota* (§3.1.2) en de functie van de *microbiota* (§3.1.3).

3.1.1 Kolonisatie van *microbiota*

De *microbiota* zijn alle micro-organismen voorkomend in het lichaam waarvan de samenstelling erg wisselend is en de invloed van de micro-organismen is dan ook zeer plaatselijk. 80 procent van de *microbiota* is in de darmen gelokaliseerd. De bacteriepopulatie in de dikke darm is bij benadering 100.000 keer groter dan in de dunne darm. Dit verschil is anders afhankelijk van het milieu waarin de micro-organismen leven. Zo is het milieu in de dunne darm zuurder en de peristaltiek heftiger dan in de dikke darm. De overige 20 procent bevindt zich in de rest van het spijsverteringskanaal, op de huid, in de longen, in de melkklieren tijdens het geven van borstvoeding en in de vagina. Andere organen zijn vrij van micro-organismen⁹.

Een kind dat ter wereld komt is *kiemvrij* en de *kolonisatie* met micro-organismen begint onmiddellijk na geboorte via het geboortekanaal¹⁰. Kinderen geboren via de normale route hebben een *microbiota* die reflecteert aan de *microbiota* van de moeder. De Bifidobacterie en lactobacillus koloniseren snel na de geboorte. Bij geboorte via een keizersnede kunnen deze soorten tot 30 dagen wegblijven¹¹. Ook via de voeding krijgt een kind micro-organismen binnen die bijdragen aan *kolonisatie* van zijn *microbiota*¹². Kinderen gevoed met borstvoeding hebben relatief het meeste Bifidobacteriën en kinderen gevoed met kunstvoeding hebben daarbij ook nog *Bacteroides* en tevens kleine hoeveelheden pathogene soorten zoals streptococci, E.coli en Clostridia¹¹. Na één jaar begint de *microbiota* te lijken op die van een volwassene¹³. Dit gebeurt tijdens het overstappen naar vaste voeding, waarbij een complexe *microbiota* ontstaat¹⁴. Rond de leeftijd van 2,5 jaar heeft de *microbiota* van een kind dezelfde functionele eigenschappen als die van een volwassene¹⁵.

3.1.2 Samenstelling *microbiota*

Vaak gehoord is dat een *microbiota* gastheerspecifiek is. Zo is uit onderzoek gebleken waarbij fecale monsters werden vergeleken, geen één van de 11 monsters hetzelfde waren qua microbiële samenstelling, hoewel ook veel bacterie soorten overeenkwamen¹⁶. Toch blijkt *kolonisatie* van de *microbiota* ook bepaald door genen. Uit tweelingen onderzoek is gebleken dat de *microbiota* van een enkele tweeling meer op elkaar lijken dan dat die van twee-eiige tweelingen op elkaar lijken. De *microbiota* van twee-eiige tweelingen lijken meer op elkaar dan die van mensen die geen bloedverwantschap hebben¹⁷. Ook blijken genen een belangrijke basis te leggen voor de samenstelling van de darmmicrobiota, maar dat de samenstelling waarschijnlijk kan veranderen gedurende iemands leven onder invloed van voeding of inspanning¹⁸.

In een onderzoek waarin het genetisch potentieel van de *microbiota* is onderzocht, blijkt dat de ontdekte genen grotendeels door alle participanten gedeeld werden. In het onderzoek wordt verondersteld dat er een vaste functionele kern is in de *microbiota*, welke waarschijnlijk nodig is voor gedegen functioneren van het ecosysteem in de darm¹⁹. In 2011 heeft een groep onderzoekers een

grote ontdekking gedaan waarbij verschillende *enterotypes* zijn vastgesteld. Hieruit zou blijken dat de samenstelling van de *microbiota* niet willekeurig is.

Na analyse van de microbiëlesamenstelling van alle participanten uit verschillende landen en werelddelen zijn drie clusters van verschillende groepen bacteriën ontdekt. Deze drie clusters zijn vernoemd naar de grootste groep bacteriën van het cluster en worden enterotype genoemd. Enterotype 1 heet *Bacteroides*, enterotype 2 heet *Prevotella* en enterotype 3 heet *Ruminococcus*. De bacteriesamenstelling van personen binnen een cluster lijken meer op elkaar dan van de bacteriesamenstelling van een persoon uit een ander cluster. Leeftijd, BMI, genen, nationaliteit of geslacht is niet gekoppeld aan het enterotype²⁰. Voeding heeft over een langere periode mogelijk wel invloed op het enterotype.

Mensen met een voeding rijk aan eiwit en dierlijk vet of koolhydraten blijken respectievelijk vooral het enterotype *Bacteroides* of *Prevotella* te zijn. Mensen die een korte periode het dieet volgen van een ander enterotype blijken niet over te schakelen naar een ander enterotype. Wanneer dit dieet voor een langere tijd wordt gevolgd, schakelen mensen wel over naar een ander enterotype²¹. Nu blijkt uit recenter onderzoek dat er geen vaste kern is en dat iedereen een individuele microbiële samenstelling heeft. Dit is vastgesteld door monsters van verschillende plaatsen op het lichaam te bestuderen van 242 gezonde deelnemers²². Prof. dr. Claassen stelt in het interview (*bijlage II*) ook dat menig onderzoeker in dit onderzoeksgebied het nog niet eens zijn over de *enterotypes* en dat dit onderwerp enorm onder discussie staat.

Uit het interview met prof. dr. Claassen (*bijlage II*) blijkt dat ondanks verschillende aspecten zoals de geboorte route, microbiële samenstelling van de moeder, voeding en de genen de microbiële samenstelling beïnvloeden, de eerste jaren altijd van invloed blijven op de microbiële samenstelling van de darmen. Als door het gebruik van bepaald voedsel of medicatie de microbiële balans verstoord raakt, zal de microbiële balans vanzelf herstellen naar de oorspronkelijke samenstelling wanneer de medicatie stopt of wanneer weer anders gegeten wordt. Door blootstelling aan bacteriën in de eerste maanden van het leven wordt in de darmen een afweerrespons opgebouwd waardoor het oude profiel van de *microbiota* altijd terug zal keren. Dit geeft aan hoe belangrijk de eerste maanden van het leven zijn bij de opbouw van gezonde microbiële balans.

3.1.3 Functie van de *microbiota*

Micro-organismen die voorkomen in onze *microbiota* zijn verschillende soorten bacteriën, schimmels, parasieten en virussen. De grootste groep van deze micro-organismen verschaffen zijn gastheer essentiële functies⁹. Functies zoals een verbeterde vertering en absorptie van voedingsstoffen, bijvoorbeeld via koolhydraatfermentatie en de vorming van korteketenvezuren wordt de opname van calcium, magnesium en fosfor verbeterd¹⁴. Verschillende micro-organismen produceren vitamines en mineralen en zorgen voor absorptie hiervan. Darmbacteriën fermenteren verschillende stoffen in de darmen zoals oplosbare voedingsvezels en zetmeel. In mindere mate worden ook oligosachariden, suikeralcoholen, eiwitten en aminozuren *gefermenteerd*. Bij de fermentatie worden organische zuren, histamine, koolstofdioxide en andere neutrale, zure en basische eindproducten gevormd. Fermentatie door darmbacteriën bestaat uit een serie van energie leverende reacties¹⁴.

Via verzuring van het milieu en productie van toxische stoffen zoals ammonia zorgen sommige bacteriën dat de groei van *pathogenen* afneemt. Goede bacteriën in de darmen kunnen competitie voeren met *pathogenen* door het gebruik van de zelfde voedingsstoffen en het produceren van antimicrobiële stoffen die de groei van *pathogenen* laten afnemen. Verder zorgt de *microbiota* voor cholesterol reductie, afname van gasproductie en *immunostimulatie*¹⁴. Ook blijkt door een nog onbekende oorzaak de *microbiota* bij te dragen aan de normale ontwikkeling van de darmen. Zo is bij *kiemvrije* muizen ontdekt dat door kolonisatie met een bacterie, belangrijke genen in werking komen die van invloed zijn op de absorptie van nutriënten, de mucosale barrierefunctie en *angiogenese*²³.

Het immuunsysteem wordt ook beïnvloed door de *microbiota*. Het immuunsysteem is onvolgroeid bij geboorte en blootstelling aan de *microbiota* is een stimulus voor zijn ontwikkeling. In dieronderzoeken is het belang van een darmflora duidelijk geworden. Dieren die *kiemvrij* zijn gehouden moeten 30% meer energie in hun voeding hebben en vitamine K en B toegediend krijgen om hun gewicht te behouden. Deze dieren waren ook zeer bevattelijk voor infecties wat bewijst dat de darmbarrière een belangrijk defensiemechanisme heeft¹⁴.

3.2 Probiotica, prebiotica, synbiotica

In dit hoofdstuk wordt eerst behandeld wat probiotica is (§3.2.1). In dit hoofdstuk wordt tevens een stuk naamgeving van probiotica toegelicht, omdat dit voor verwarring kan leiden. In paragraaf 3.2.2 wordt behandeld wat prebiotica is. Als laatste wordt behandeld wat synbiotica is (§3.2.3).

3.2.1 Probiotica

Probiotica zijn goede micro-organismen, vooral bacteriën, die in symbiose leven met de mens. Het kan worden gedefinieerd als 'levende micro-organismen die, wanneer in de juiste hoeveelheid genomen, een gezondheidsvoordeel leveren aan de gastheer.' Probiotica supplementen komen veelal voor als capsule, tablet, poeder of als voedingsproduct waaraan probiotica is toegevoegd. Probiotica komt ook voor in reguliere voeding zoals in *gefermenteerde producten*²⁴. Probiotica zijn vooral micro-organismen van de geslachten Lactobacillen, Bifidobacteriën en Streptococcus. Het zijn bacteriën die (facultatief) *anaeroob* zijn en melkzuur produceren²⁵.

Naamgeving probiotica

Probiotica van het zelfde geslacht hoeven nog niet dezelfde werking in het lichaam te hebben. De naam van een probioticum bestaat uit drie delen. Het eerste deel duidt het geslacht aan zoals *Lactobacillus*. Het tweede deel duidt de soort aan, zoals *rhamnosus*. Het laatste deel, wat vaak een combinatie is van letters en/of cijfers zoals GG, duidt de stam aan²⁶. Bij de naamgeving moet in acht genomen worden dat gezondheidseffecten specifiek aan de stam gerelateerd zijn. Onderzoek gedaan naar een stam in een bepaald soort en geslacht bacteriën, kan geen uitspraken doen over andere stammen binnen dat geslacht en soort²⁷.

3.2.2 Prebiotica

Prebiotica kan gedefinieerd worden als 'niet verteerbare levensmiddeleningredienten, welke specifieke veranderingen in de samenstelling en/of activiteit van de *microbiota* in het maag-darmkanaal mogelijk maken, die voordelen biedt aan het welzijn en de gezondheid van de gastheer.'²⁸. Het kan gezien worden als voeding voor goede darmbacteriën die al aanwezig zijn in het colon. Zo kan selectief de groei en/of activiteit van *residente bacteriën* gestimuleerd worden en de *microbiota* samenstelling wijzigen. Momenteel voldoen alleen inuline en fructo-oligosaccharide aan de

prebiotica definitie²⁹. Andere koolhydraten die gezien worden als prebiotisch zijn galactooligosaccharide en lactulose²⁹⁻³⁰.

Momenteel verschijnen verschillende onderzoeken naar de rol van *resistent zetmeel* als prebiotica³¹. Zo toonde één studie aan dat twee soorten *resistent zetmeel* de samenstelling van de feces van mensen functioneel veranderde, wat indiceert dat het resistente zetmeel toegang heeft tot de bacteriën van het colon³². *Resistent zetmeel* wordt nog niet tot prebiotica gerekend³¹.

3.2.3 Synbiotica

Probiotica, prebiotica en synbiotica zijn allen gebaseerd op het zelfde doel; na inname het vermenigvuldigen van goede bacteriën in de darmen²⁸. Synbiotica zijn combinaties van prebiotica en probiotica. Synbiotica utiliseert een prebiotisch en probiotisch effect³⁰. Synbiotica mogen losse supplementen zijn en mogen voorkomen als toevoegingen in functional foods. Bewijs voor een *synergetisch effect* van de prebiotica op de probiotica is niet essentieel in voedingssupplementen²⁵.

3.3 Atopisch eczeem

Bij §3.3.1 staat achtergrondinformatie over atopisch eczeem vermeld. In §3.3.2 wordt antwoord gegeven op deelvraag 3: 'heeft een behandeling met prebiotica en/of probiotica een positief effect bij kinderen met atopisch eczeem op het verloop van de ziekte ten opzichte van een controlegroep/placebo/standaardbehandeling en zijn bij het gebruik van prebiotica en/of probiotica bijwerkingen gerapporteerd?' Daarna wordt antwoord gegeven op deelvraag 4: 'kan door een preventieve behandeling met prebiotica en/of probiotica atopisch eczeem bij kinderen voorkomen of verminderd worden ten opzichte van een controlegroep/placebo/standaardbehandeling en zijn bij het gebruik van prebiotica en/of probiotica bijwerkingen gerapporteerd?' Dit is te lezen in §3.3.3 - §3.3.5.

3.3.1 Achtergrondinformatie atopisch eczeem

Eczeem, atopisch eczeem, atopische dermatitis en constitutioneel eczeem worden veelvuldig door elkaar gebruikt. Atopisch eczeem is een erfelijke huidziekte die meer bij kinderen voorkomt dan bij volwassenen. Constitutioneel eczeem en atopische dermatitis zijn synoniemen voor dit begrip. De term atopisch eczeem wil zeggen dat er *specifiek IgE* aantoonbaar moet zijn. Bij jonge zuigelingen is in 80% van de gevallen nog geen *specifiek IgE* aantoonbaar. Bij volwassenen met eczeem is bij 20% van de gevallen geen *specifiek IgE* aantoonbaar. Afhankelijk van de ernst van de eczeem en de leeftijd is het IgE verhoogd³³.

Klachten bij mensen met atopisch eczeem zijn vaak jeuk, huiduitslag en/of roodheid. Atopisch eczeem bevindt zich vaak op het gelaat, de romp en de zij. Eczeem klachten kunnen erger worden door extreme weersomstandigheden, wol, chemische irritatie (zeep), huisdieren, bepaalde voedselbestanddelen, inhalatieallergenen en pathologische stress³³.

Pathogenese

Genetische aanleg speelt de belangrijkste rol. Het risico op het ontwikkelen van eczeem is 30% wanneer één ouder constitutioneel eczeem heeft en 70% als één ouder allergische rhinitis of astma heeft. Omgevingsfactoren zijn daarnaast van belang. Blootstelling aan allergenen, verstoorde verhoudingen tussen T_H1 - en T_H2 -cellen (ontstaan in het eerste levensjaar door goede hygiëne), vaccinaties, gebruik van antibiotica en kleine gezinnen³³.

3.3.2 Behandeling van atopisch eczeem met probiotica

Een Cochrane review³⁵ heeft in de *meta-analyses* alle studies naar eczeem en atopisch eczeem meegenomen omdat 40% van de kinderen met eczeem niet atopisch zijn. De term 'eczeem' is voorgesteld aan de World Allergy Organisation, om de term 'atopisch eczeem' te vervangen³⁵. Om deze reden wordt bij deze bron³⁵ gesproken over (atopisch)eczeem. De *meta-analyse* richtte zich specifiek op behandeling van (atopisch)eczeem bij kinderen van elke leeftijd. In de studie zijn verschillende analyses uitgevoerd op *gerandomiseerde gecontroleerde studies* om te zien of er op korte en lange termijn veranderingen werden aangegeven in symptomen van (atopisch)eczeem en de kwaliteit van leven. Zij hebben geen verbanden aangetroffen tussen probioticagebruik (atopisch)eczeem. Daarom wordt probiotica in de Cochrane review niet aanbevolen bij de behandeling van (atopisch)eczeem wegens onvoldoende bewijs³⁵.

Aansluitend op de *meta-analyse* is besloten een extra analyse te doen waarin dezelfde probiotica stammen gepoold werden. Hierin kwam naar voren dat bij het gebruik van *Lactobacillus rhamnosus* GG minder (atopisch)eczeem zichtbaar was dan bij het gebruik van een placebo. De gebruikte dosering was tien miljard kolonievormende eenheden (10^{10} KVE) per dag wat over twee keer verspreid werd. Dit betekent dat sommige stammen probiotica effectiever zijn in een behandeling dan andere probiotica stammen. Ook hebben verschillende probiotica stammen andere immunologische effecten en andere klinische uitkomsten. Hieruit kan opgemaakt worden dat stammen die nog niet bestudeerd zijn mogelijk significante effecten hebben³⁵.

Niet veel onderzoek wordt gedaan naar het gebruik van probiotica bovenop een reguliere behandeling. In het onderzoek van Torii e.a.³⁶ is dit wel gedaan. Het was een *dubbelblind*, placebogecontroleerde studie waarbij kinderen *Lactobacillus acidophilus* L-92 kregen bovenop hun reguliere behandeling tegen atopisch eczeem. In de studie werd bij het gebruik van het probioticum een significante afname van symptomen van atopisch eczeem gezien ten opzichte van het placebo³⁶.

Verschiedende studies vonden geen effect bij een behandeling van eczeem of atopische dermatitis met probiotica³⁷⁻³⁸. De studies waren verschillend van opzet, zoals de doelgroep, lengte van behandeling en andere soort probiotica. Wel vond de studie van Nermes e.a.³⁸ een verbeterde darmbarrière functie en ontwikkeling van immuunreacties. Probiotica is redelijk veilig en gebruik veroorzaakt zelden infecties of darmproblemen. Enkele malen zijn negatieve gevolgen zoals sepsis en *darm ischemie* gerapporteerd. Het werkelijke risico hierop is lastig te bepalen, maar waarschijnlijk zeer laag voor de meeste mensen³⁵.

3.3.3 Preventie atopisch eczeem met probiotica prenataal & postnataal

Preventie van eczeem bij kinderen kan zich richten op het kind alleen, direct na de geboorte (postnataal) of kan zich richten op de moeder die nog zwanger is (prenataal). In een Cochrane review³⁹ is een onderzoek gedaan waarin prenatale en postnatale preventie van allergische ziekten of voedselovergevoeligheden met probiotica zijn meegenomen. Hierbij werd zoals in de eerder genoemde studie³⁵ ook gekeken naar eczeem en atopisch eczeem. Zij hebben een *meta-analyse* uitgevoerd met vijf studies waaruit bleek dat er een significante risicoafname zichtbaar was in eczeem bij kinderen. Kanttekening hierbij is dat deze effecten niet consistent waren tussen de studies in de *meta-analyse*. Wanneer de analyse alleen werd uitgevoerd bij studies die zich specifiek richtten op atopisch eczeem waren de bevindingen niet meer significant³⁹. De studies gaven

probiotica prenataal aan de moeder en bij het geven van borstvoeding werd dit gecontinueerd. Wanneer een baby kunstvoeding kreeg werd de probiotica aan de baby gegeven met een lepel. Duur van de probiotica verstrekking verschilde in de meegenomen studies.

Verschillende *meta-analyses* zijn gedaan naar de preventie van atopisch eczeem door te starten met inname van probiotica tijdens de zwangerschap, deze behandeling werd doorgezet bij het kind na geboorte⁴⁰⁻⁴². In een *meta-analyse*⁴⁰ was een significante risicoafname van 61% zichtbaar bij de preventie van atopisch eczeem. Een andere meta-analyse⁴¹ vond een significante risicoafname ($p=0.045$), waarvan het effect zichtbaar bleef tot op de leeftijd van zeven jaar. Deze risicoafname was enkel te zien bij gebruik van bacteriegeslacht *Lactobacillen* (voor gebruikte hoeveelheden probiotica zie *tabel 1*). Bij het gebruik van een mix probioticum zijn geen positieve relaties aangetoond. In de *meta-analyse* van Pelucchi e.a.⁴² was een daling van 20% van de incidentie van eczeem gezien. Hierbij is wel opgemerkt dat negen van de gebruikte studies geen verschil lieten zien tussen de behandeling- en placebogroep. Daarnaast vonden ze -zoals in de eerder genoemde *meta-analyse*⁴¹ een afname van eczeem bij het gebruik van één soort probiotica (*Lactobacillus rhamnosus* GG), welke een afname liet zien in atopische dermatitis van 25%. Volgens Lee e.a.⁴⁰ is er meer bewijs voor preventie van eczeem dan voor behandeling en moet er om hierover aanbevelingen te kunnen doen, meer studies gedaan worden die dit kunnen vaststellen.

Tabel 1 Gebruikte hoeveelheden probiotica, in studies meegenomen in de meta-analyse van Doege e.a.⁴¹ 2012

Probiotica	Hoeveelheid	Gebruik
L. reuteri ATCC	1×10^8 KVE	Dagelijks vanaf 36 weken zwangerschap. Kinderen 1 jaar lang dagelijks.
Lactobacillus GG	1×10^{10} KVE	Dagelijks vanaf 36-38 weken zwangerschap. Kinderen 24 weken dagelijks.
L. rhamnosus HN001	6×10^9 KVE	Dagelijks vanaf week 25 van de zwangerschap. Kinderen dagelijks tot twee jaar na geboorte.

Een follow-up van een studie, die werd meegenomen in een *meta-analyse*⁴¹ liet zien dat twee jaar na stoppen met probiotica supplementen er nog steeds een significante risico afname zichtbaar was op het ontwikkelen van eczeem. Het beschermende effect is zichtbaar bij kinderen met een hoog risico op eczeem. Vanaf week 35 in de zwangerschap start de inname van probiotica. Bij het geven van borstvoeding wordt de behandeling gecontinueerd tot zes maanden na de bevalling. Daarnaast krijgen de kinderen probiotica supplementen tot de leeftijd van twee jaar. Door deze interventie halveerde het voorkomen van eczeem op de leeftijd van twee jaar en duurt voort tot vierjarige leeftijd. Deze studie laat het beschermende effect zien van *Lactobacillus rhamnosus* HN001 tegen eczeem, wanneer genomen in de hoeveelheid 6×10^9 kolonievormende eenheden per dag⁴³.

Bijwerkingen die in de Cochrane review³⁹ zijn gerapporteerd, waren dat kinderen meer moesten spugen ten opzichte van de controlegroep toen zij één en twee maanden oud waren. Verder zijn geen negatieve gevolgen bij het gebruik van probiotica vermeld³⁹.

3.3.4 Preventie atopisch eczeem met prebiotica postnataal

Prebiotica die wordt toegevoegd aan kindervoeding kan atopisch eczeem mogelijk voorkomen tot de leeftijd van twee jaar. Het is nog onduidelijk of het alleen aan kinderen gegeven moet worden die een hoog risico lopen op allergie of dat het ook een effect kan hebben bij doelgroepen met een laag

risico op allergie. In een *meta-analyse*, welke is uitgevoerd op vier studies, werd een significante afname van atopisch eczeem gevonden door het gebruik van prebiotica. Tussen de studies is geen heterogeniteit aangetroffen, wel hadden alle vier de studies een risico op *bias*⁴⁴.

Een van de studies gebruikt in de meta-analyse⁴⁴ liet een significante afname in atopisch eczeem zien. Hierbij is gebruik gemaakt van galacto- (GOS) en fructo-oligosaccharide (FOS) in de verhouding 9:1 en 8 gram per liter voeding. De kinderen kregen deze hoeveelheid prebiotica opgelost in hun kunstvoeding voor zes maanden. Deze kinderen hadden een hoog risico op allergie en kregen bijna allemaal gehydrolyseerde kunstvoeding. In een andere studie, die is meegenomen in de *meta-analyse*, die een significant verband aantoonde is ook gebruik gemaakt van galacto- en fructo-oligosaccharide in de verhouding 9:1, maar dan 6,8 gram per liter voeding, daarnaast kregen zij ook nog zure oligosaccharides, 1,2 gram per liter. De studiebevolking betrof gezonde kinderen die prebiotica opgelost kregen in normale kunstvoeding tot de leeftijd van 12 maanden. Kinderen die borstvoeding kregen startten met het toevoegen van prebiotica toen zij geen borstvoeding meer kregen ook tot de leeftijd van 12 maanden.

Twee studies die geen reductie aantroffen in atopisch eczeem hadden voor een kortere periode prebiotica gebruikt (30-120 dagen) en ze gebruikten ook andere soorten en hoeveelheden prebiotica. Onduidelijk is nog of het mogelijke gezondheidsvoordeel blijft bestaan na de kindertijd. Studies die allergieën bestuderen en gebruik maken van gezonde deelnemers moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden⁴⁴.

3.3.5 Preventie & behandeling atopisch eczeem met synbiotica

Twee studies vonden een positief verband bij het gebruik van synbiotica op atopisch eczeem⁴⁵⁻⁴⁶. Hoewel een andere studie geen verband aan kon tonen bij atopisch eczeem. In deze studie zijn kinderen met geconstateerd atopisch eczeem behandeld met *Bifidobacterium breve* M-16V en oligosaccharide. In de studie is alleen gekeken naar het plasma level van verschillende markers bij een atopische ziekte. Hierin konden zij geen effect vinden. In de studie van Wu e.a.⁴⁵ is op andere aspect gelet zoals de eczeemplekken zelf. In deze studie is synbiotica gebruikt in de behandelgroep en prebiotica in de controlegroep, ter behandeling van kinderen met atopisch eczeem. Hieruit bleek dat een behandeling met synbiotica beter werkt dan prebiotica alleen. Wel is nog een follow-up nodig om de effecten op lange termijn te bepalen. Bijwerkingen in de studie van Wu e.a.⁴⁵ waren twee kinderen in de behandelgroep met milde diarree. Opvallend in de studie van Rozé e.a.⁴⁶, waar de kinderen synbiotica kregen in de kunstvoeding, was dat de kinderen stiller waren, minder huilen en minder geagiteerd waren dan in de controlegroep, waar de kinderen reguliere kunstvoeding kregen. Hier werd synbiotica preventief ingezet om de ontwikkeling van atopisch eczeem te voorkomen.

3.4 Infectieuze diarree

In paragraaf 3.4.1 staat achtergrondinformatie over infectieuze diarree. In paragraaf 3.4.2 staan de resultaten ter beantwoording van de volgende vraag: 'heeft een behandeling met prebiotica en/of probiotica, bij kinderen met acute diarree veroorzaakt door een infectie, een positief effect op het beloop van de ziekte ten opzichte van een controlegroep/placebo/standaardbehandeling en zijn bij het gebruik van prebiotica en/of probiotica bijwerkingen gerapporteerd?'

3.4.1 Achtergrondinformatie infectieuze diarree

Acute diarree kan verschillende oorzaken hebben, maar in 90% van de gevallen wordt het veroorzaakt door een gastro-enteritis. Dit is een acute vorm van diarree veroorzaakt door een infectie. Van acute diarree is sprake bij defecatie van ongevormde feces, in een grote hoeveelheid, met een dunne tot waterige consistentie, een toegenomen frequentie van drie of meer keren per dag, tot aan een maximum van twee weken⁴⁸. Oorzaken van infectieuze gastro-enteritis zijn divers, zie *tabel 2* voor het overzicht. Het rotavirus is de belangrijkste oorzaak van diarree bij kinderen. Infectieuze diarree duurt enkele dagen en maximaal vier tot zeven dagen⁴⁸. Het grootste risico bij infectieuze diarree is uitdroging en behandeling van deze diarree is dan ook vooral gericht op het behouden van een goede vocht status⁴⁹.

Tabel 2 Oorzaken infectieuze gastro-enteritis⁴⁸⁻⁴⁹.

Soort organisme	Families
Viraal	Rotavirus, norovirus, astrovirus, bepaalde typen adenovirussen
Parasitair	Giardia lablia, entamoeba hystolitica, Cryptosporidium, Isospora belli
Bacterieel	Salmonella, Shigella, Campylobacter jejuni, Yersinia eterocolitica, Escherichia coli

De werking van probiotica bij infectieuze diarree lijkt te ontstaan doordat zij optreden tegen *pathogenen* door competitie voering voor voedingsstoffen, bindingsplaatsen in de darmen, het verzuren van het milieu, produceren van chemische stoffen en het laten toenemen van specifieke en niet specifieke immuunresponsen⁴⁹.

3.4.2 Resultaten infectieuze diarree

In een Cochrane review zijn 63 studies meegenomen, de proefpersonen waren voornamelijk kinderen (n = 6489) en een aantal volwassenen (n = 352), hier zijn verschillende *meta-analyses* op uitgevoerd. Bijna alle studies lieten zien dat probioticagebruik de duur van de diarree liet afnemen, hoewel de mate hiervan verschilde in alle studies. In de meegenomen studies zijn verschillende soorten probiotica en doseringen gebruikt. De gemiddelde duur van diarree bij een infectie nam af met 24,76 uur en is significant. Op dag twee van de interventie, zorgde probiotica inname voor een afname van één keer ontlastingsfrequentie. Door het gebruik van probiotica is een afname gezien van 59% waarbij de diarree ≥ 4 dagen aanhield. In deze studie is probioticagebruik niet geassocieerd met bijwerkingen⁴⁹.

In de studies die zijn meegenomen in de Cohcrane *meta-analyse*⁴⁹, zijn verschillende soorten probiotica en doseringen gebruikt. Hiervan hebben drie recente studies gebruik gemaakt van Lactobacillus rhamnosus GG. Twee van deze studies hebben goede resultaten laten zien in het effect op infectieuze diarree zoals een afname van de duur en ontlastingsfrequentie⁵⁰⁻⁵¹. Een studie van Ritchie e.a.⁵² liet geen verschil zien tussen beide groepen. Deze studie heeft de probiotica drie dagen verstrekt verspreid over drie momenten met een dosering van 5×10^9 . De onderzoeksgroep bestond uit 70 kinderen⁵¹.

Twee andere studies waren groter qua opzet en hebben hogere doseringen probioticagebruikt. Daarnaast hebben zij de probiotica voor een langere periode verstrekt dan in de studie van Ritchie e.a.⁵². De studie van Basu e.a.⁵⁰ bestond uit 559 proefpersonen, die zijn verdeeld in drie groepen. Groep A was de controlegroep, groep B kreeg twee maal dagelijks 10^{10} Lactobacillus rhamnosus GG

(LGG), groep C kreeg twee maal dagelijks 10^{12} LGG. De gemiddelde duur nam in beide behandelgroepen af van zeven dagen diarree naar vijf dagen diarree. De studie van Canani e.a.⁵⁰ bestond uit 571 proefpersonen, die zijn verdeeld in zes groepen. In een groep kregen 100 kinderen LGG kregen en de controlegroep kreeg alleen orale rehydratie oplossing kreeg (ORS) bestond uit 92 kinderen. De proefpersonen kregen vijf dagen probiotica met een dosering van 6×10^9 kolonievormende eenheden per dag. In de behandelgroep was de gemiddelde duur van de diarree 32 uur korter en zij hadden een lagere ontlastingsfrequentie dan de controlegroep. In de studie zijn geen bijwerkingen voorgekomen.

In de Cochrane *meta-analyse* is een studie⁵¹ meegenomen die de efficiëntie van verschillende soorten stammen heeft onderzocht. Hieruit bleek dat een mixprobioticum en *Lactobacillus rhamnosus* GG ten opzichte van *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii*, *Enterococcus faecium* de beste resultaten gaf. De gemiddelde duur van de diarree is afgenomen met 37 uur en de ontlastingsfrequentie was lager dan in de controlegroep⁵¹. De samenstelling van de mix en *Lactobacillus rhamnosus* GG staat in *tabel 3*.

Tabel 3 Gebruikte hoeveelheden probiotica, in studies⁵⁰⁻⁵¹ meegenomen in meta-analyse⁴⁹, bij infectieuze diarree.

Probiotica	Hoeveelheid	Gebruik
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ⁴⁹	10^{10} of 10^{12} kolonievormende eenheden, tweemaal dagelijks	Gelijk starten met probiotica bij start klachten voor zeven dagen. Probiotica in poedervorm, dosering verdeeld over twee momenten. Gebruiken tot de klachten ophouden. Hiernaast ORS gebruiken.
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ⁵⁰	6×10^9 kolonievormende eenheden, tweemaal dagelijks	Gelijk starten met probiotica bij start klachten, ORS en vijf dagen probiotica oraal innemen, opgelost in 20 ml water (fabrikant zijn instructies zijn opgevolgd).
Mix probioticum; <i>L.delbrueckii</i> var <i>bulgaricus</i> LMG-P17550 (1), <i>L.acidophilus</i> LMG-P17549 (2), <i>Streptococcus thermophilus</i> LMG-P17503 (3), <i>B.bifidum</i> LMG-P17500(4) ⁵⁰	(1) 10^9 KVE (2) 10^9 KVE (3) 10^9 KVE (4) 5×10^8 KVE Kolonievormende eenheden, tweemaal dagelijks	Gelijk starten met probiotica bij start klachten, ORS en vijf dagen probiotica oraal innemen, opgelost in 20 ml water (fabrikant zijn instructies zijn opgevolgd).

In een gerandomiseerd gecontroleerde studie is onderzoek gedaan naar kinderen met acute waterige diarree. Zij kregen het probioticum *B. coagulans* of een placebo. In deze studie is geen significante afname van duur, frequentie ontlasting, ontlastingsvolume of herstel, gemeten bij het gebruik van *B. coagulans*⁵³.

Bij kinderen van 3 tot 15,5 jaar oud met acute gastro-enteritis is onderzoek gedaan naar het effect van synbiotica. Alle kinderen zijn behandeld met orale rehydratie oplossing (ORS) en synbioticum of placebo. Het synbioticum bestond uit vijf soorten probiotica (zie *tabel 4*) en fructo-oligosaccharides. Mediaan van de duur van de diarree in de behandelgroep was 3 dagen en in de controlegroep 4 dagen ($p = <0.005$). Op dag twee en drie had 21% van de kinderen in de behandelgroep, normale ontlastingsconsistentie tegenover 2% in de controlegroep. Kinderen in de behandelgroep kregen

minder medicatie ten opzichte van de controlegroep. In de controlegroep is een kind opgenomen in het ziekenhuis ten gevolge van de gastro-enteritis⁵⁴.

Tabel 4 Gebruikte hoeveelheid synbiotica, in studie, bij Infectieuze diarree⁵⁴.

Synbiotica	Hoeveelheid	Gebruik
Streptococcus thermophilus (1), Lactobacillus rhamnosus (2), Lactobacillus acidophilus (3), Bifidobacterium infantis (4), Bifidobacterium lactis (5), fructo-oligosaccharides (6), ascorbinezuur (7)	(1) $6,5 \times 10^9$ (60mg) (2+3) $6,5 \times 10^9$ (28mg+28mg) (4+5) $6,5 \times 10^9$ (20mg+20mg) (6) 20 mg, (7) 1,2 mg	Starten bij meer dan vier keer waterige ontlasting in 24uur en milde dehydratie (in het onderzoek). Synbioticum in capsule vorm die geopend kon worden, om eventueel op te lossen, werd verstrekt voor zeven dagen.

3.5 Antibiotica geassocieerde diarree

In § 3.5.1 staat achtergrondinformatie over antibiotica geassocieerde diarree. In § 3.5.2 staan de resultaten van de volgende vraag: ‘heeft een preventieve behandeling met prebiotica en/of probiotica, bij kinderen met antibiotica geassocieerde diarree, een positief effect op het beloop van de ziekte ten opzichte van een controlegroep/placebo/standaardbehandeling en zijn bij het gebruik van prebiotica en/of probiotica bijwerkingen gerapporteerd?’

3.5.1 Achtergrondinformatie antibiotica geassocieerde diarree

Van diarree wordt gesproken bij frequente waterige ontlasting, minstens drie defecaties van ongevormde ontlasting in 24 uur⁵⁵. Daarnaast moet genoemd worden dat dit bij antibiotica geassocieerde diarree minstens twee dagen moet aanhouden en dat de diarree op elke dag tijdens de antibiotica kuur kan voorkomen. Antibiotica geassocieerde diarree gaat daarnaast vaak gepaard met darmkrampen⁵⁶. Elke antibiotica doodt bepaalde soorten bacteriën op zijn eigen manier. Dit kan zijn door de celwand van bacteriën af te breken of de bacterie te weerhouden van het maken van bepaalde eiwitten die hij nodig heeft voor de groei. Hierdoor sterven bepaalde soorten bacteriën die hier gevoelig voor zijn. Dit kan de *pathogene* zijn maar daarnaast kunnen hierbij ook bacteriën gedood worden die niet *pathogeen* zijn en juist probiotisch werken⁵⁷. Door dit proces raakt de microbiële balans in de darmen verstoord en kan het aantal schadelijke bacteriën makkelijk toenemen. Probiotica kunnen mogelijk de natuurlijke microbiële balans in het maagdarmkanaal herstellen⁵⁶.

3.5.2 Resultaten antibiotica geassocieerde diarree

Antibiotica geassocieerde diarree blijkt door de inname van een hoge dosering probiotica tot een significante afname te leiden. In studies waar de behandelgroep ≥ 5 miljard kolonievormende eenheden per dag kregen van de stam Lactobacillus rhamnosus GG, kreeg 8 procent antibiotica geassocieerde diarree terwijl het percentage in de controlegroep op 22 lag. In deze analyse, waarin dezelfde probiotica stammen gepoold werden bleek de Lactobacillus rhamnosus GG statistisch significant. Deze soort geeft de beste resultaten tegen antibiotica geassocieerde diarree en heeft een beschermend effect. Saccharomys boulardii, een schimmel, kan mogelijk ook preventief werken bij antibiotica geassocieerde diarree, hoewel deze gegevens niet statistisch significant waren⁵⁶.

Bijwerkingen die gerapporteerd zijn in de Cochrane review zijn uitslag, overgeven, toegenomen slijm, pijn op de borst en overgeven. Deze bijwerkingen kwamen bij een kleine groep participanten voor.

Momenteel kan volgens het best beschikbare bewijs gesteld worden dat probiotica gebruik geen probleem is bij gezonde personen⁵⁶.

In de Cohrane review zijn in 5 van de 16 studies een afname van de duur van de diarree gerapporteerd. Een gemiddelde significante afname van 18 uur van de diarree was te zien in de *meta-analyse*. Kanttekening hierbij is wel dat één van de vijf studies hoog risico had op *bias* en wanneer deze studie niet werd meegenomen in de *meta-analyse*, de uitkomst niet meer significant was. Een afname van gemiddelde ontlastingsfrequentie bij een behandeling met probiotica bij antibiotica geassocieerde diarree is niet vastgesteld. Vier studies in de *meta-analyse* rapporteerden de gemiddelde ontlastingsfrequentie. Het poolen van deze gegevens heeft geen statistisch significant resultaat opgeleverd⁵⁶.

Een inname van ≥ 5 miljard kolonievormende eenheden per dag (zie *tabel 3*) kan preventief werken zonder ernstige bijwerkingen bij normaalgesproken gezonde kinderen. *Lactobacillus rhamnosus* GG kan hierbij effectief zijn hoewel dit volgens Johnston e.a.⁵⁶ nogmaals bevestigd moet worden door grote, goed opgezette, *gerandomiseerde studies*. Conclusies over de effectiviteit en de veiligheid van andere soorten probiotische middelen kunnen momenteel niet genomen worden bij antibiotica geassocieerde diarree bij kinderen. Studies zijn nodig die de specifieke probiotische stammen, de effectiviteit en de veiligheid evalueren⁵⁶.

Tabel 5 Gebruikte hoeveelheid probiotica, in een studie meegenomen in *meta-analyse*⁵⁶.

Probiotica	Hoeveelheid	Gebruik
Lactobacillus rhamnosus GG	2×10^{10} kolonievormende eenheden per dag	Starten met probiotica, gelijk aan antibiotica inname, tot het einde van de antibiotica kuur. Probiotica in capsules, dosering verdeeld over 2 momenten.

In een onderzoek naar de effectiviteit van probiotica bij gastro intestinale ziektes, is een *meta-analyse* uitgevoerd op acht verschillende gastro-intestinale ziekten. Daarbij is ook antibiotica geassocieerde diarree meegenomen. Uit deze *meta-analyse* blijkt dat antibiotica geassocieerde diarree een positief effect heeft bij behandeling met probiotica en is significant gebleken⁵⁸.

3.6 Praktische aspecten

In dit hoofdstuk wordt de praktische kant van probioticagebruik bekeken zodat uiteindelijk een praktisch en concreet advies gemaakt kan worden. Deelvraag 7 wordt beantwoord door het beantwoorden van 5 kleinere vragen. Deelvraag 7 luidt: 'hoe kan prebiotica en/of probiotica praktisch gezien het beste ingezet worden?' De vragen worden beantwoord door literatuur en aangevuld door de inzichten van prof. dr. Claassen waar de literatuur tekort schiet.

3.6.1 Manier van verstrekken

Hier wordt antwoord gegeven op de vraag: wat is er bekend over de manier van verstrekken van prebiotica en/of probiotica en welke is het meest effectief bevonden? Het hoofdstuk is ingedeeld in dosering en probiotica stam, inzetten van probiotica, eisen aan de probiotica en verstrekken van prebiotica.

Dosering en probiotica stam

Het effect van probiotica is puur afhankelijk van de dosering en de bacteriestam, die bij elke aandoening kan verschillen. Het is niet mogelijk een algemene dosering vast te stellen die nodig is

voor het gebruik van probiotica²⁷. Uit het literatuuronderzoek naar behandeling van atopisch eczeem, antibiotica geassocieerde diarree en infectieuze diarree blijkt dat onderzoeksresultaten elkaar tegenspreken. Doseringen en stammen die gebruikt zijn in de onderzoeken verschillen van elkaar. Uit het interview met prof. dr. Claassen blijkt dat de gebruikte doseringen en stammen in de onderzoeken momenteel niet bruikbaar zijn voor advisering. Veel van de gebruikte stammen die gebruikt worden in onderzoeken zijn niet op die manier verkrijgbaar in de Nederlandse winkels (zie §3.7.1) en wordt bevestigd door prof. dr. Claassen: 'Met die doseringen kunnen we momenteel dus niets' (*bijlage II*).

De redenen dat onderzoeken elkaar tegenspreken zijn multifactorieel, maar het wordt onder andere beïnvloed door de verscheidenheid aan *microbiota* samenstelling van alle mensen. Doordat ieder persoon zijn darmpopulatie anders is, is het zeer moeilijk een homogene groep samen te stellen aan het begin van een onderzoek. Hierdoor kan het ook zo zijn dat een bepaald probioticum wel werkt voor een persoon, maar niet voor een ander persoon. Het is op dit moment daarom niet mogelijk een vaste lijst te ontwikkelen met welke probiotica werkt bij welke aandoening, zo blijkt uit het interview met prof. dr. Claassen. Omdat van probiotica vrijwel geen bijwerkingen bekend zijn, is het toch mogelijk als diëtist probiotica te adviseren aan cliënten die mogelijk baat hebben bij het gebruik van probiotica.

Inzetten van probiotica

Volgens prof. dr. Claassen kan een diëtist het beste de cliënt laten werken met een klachtenboekje (*bijlage V*). Hierbij moet je starten met een baseline waarbij gedurende twee weken elke dag aangegeven wordt, op een schaal van 0 tot 10, hoe erg de klachten zijn op de desbetreffende dag. Dan starten met probioticagebruik, waarbij gestart wordt met een hoge dosering en gebruik wordt gemaakt van meerdere soorten/stammen probiotica. Ondertussen wordt het klachtenboekje elke dag bijgehouden. Wanneer de klachten afnemen kan gekozen worden om één soort probioticum weg te laten en zo te zien wat er gebeurt. Ook kan op deze manier de dosering omlaag gaan, om zo een passende hoeveelheid te vinden voor deze persoon. Als deze cliënt zijn klachtenboekje bijhoudt, dan kan hij zelf zien dat zijn klachten afnemen op den duur. Ook kan gekozen worden eerst een tijd probiotica te gebruiken, dan kijken wat het doet en daarna weer stoppen om te zien of de klachten terug komen. Wel moet bij cliënten vermeld worden dat probioticagebruik niet bij iedereen werkt en er dus een kans is dat het niets doet.

Eisen aan de probiotica

Probiotica is gevoelig voor zuurstof, vocht en warmte. Koelen van de probiotica is belangrijk om het te beschermen tegen temperatuurschommelingen. Daarnaast moet, om werkzaam te kunnen zijn, de hoeveelheid beschikbare levende micro-organismen die het maagdarmkanaal bereiken voldoende zijn⁵⁹. Om dit voor elkaar te krijgen worden bij de productie verschillende technieken toegepast in de hoop een stabiel product te krijgen die levende micro-organismen aflevert bij zijn doelorgaan. Hiervoor moet het product overleven in het bovenste deel van het maagdarmkanaal en functioneren in de darmen. Een gebruikte techniek die dit probeert te bewerkstelligen is micro-encapsulatie, dit is een techniek die verschillende stoffen en consistenties kan verpakken in miniatuur capsules, die hun inhoud gecontroleerd kunnen loslaten. De miniatuur capsules beschermen tegen invloeden zoals zuurstof en zuur⁵⁹. Van producten die niet beschermd worden door micro-encapsulatie moet gekozen worden voor verpakking per portie. Anders kunnen de bacteriën dood gaan onder invloed

van omgevingsfactoren. Daarnaast moeten de producten koel en droog bewaard worden. Koop vaker een kleine hoeveelheid probiotica, zodat het product niet staat te verouderen in de kast⁶¹.

Micro-encapsulatie van probiotica is vijf keer effectiever in vergelijking met producten die niet gecapsuleerd zijn. Van de ongecapsuleerde producten bereikt ongeveer 10-25% de darmen. In een studie waar ze een *Lactobacillus* en een *Bifidobacterie* gecapsuleerd hebben met een vette stof, blijkt twee miljard gecapsuleerde bacteriën de darmen beter te koloniseren dan 10 miljard ongecapsuleerde bacteriën. Desalniettemin lieten ze beide effect zien op de *kolonisatie*. Deze studie laat zien dat van gecapsuleerde probiotica minder nodig is om het zelfde resultaat te bereiken⁶².

Uit het interview met prof. dr. Claassen (*bijlage II*) blijkt dat het in de eerste plaats belangrijk is te letten op de hoeveelheid kolonievormende eenheden in het product. Veel producten bevatten minder dan 1 miljard kolonievormende eenheden, dit gaat onvoldoende effect hebben. kolonievormende eenheden moeten terug te vinden zijn op het product, op de website of telefonisch via de consumentenservice. Als het niet te achterhalen is, dan is het geen goed product. De keuze voor een poeder, capsule of drankje is persoonlijk. De drankjes hebben het nadeel dat ze op melkbasis zijn en dus niet genomen kunnen worden bij allergie of intolerantie. Daarnaast zijn de pillen en poeders duurder dan de zuiveldrankjes.

Verstrekken prebiotica

Prebiotica zijn oplosbare voedingsvezels welke veel in normale voedingsproducten voorkomen. Van deze producten is het altijd goed ze dagelijks binnen te krijgen, via de normale voeding⁶³. In het literatuuronderzoek zijn weinig studies gevonden naar prebiotica. De studies die zich wel gericht hebben op prebiotica of synbiotica hebben gebruik gemaakt van fructo-oligosaccharides en galacto-oligosaccharides in kunstvoeding voor een baby⁴⁴ of het kwam uit een capsule en werd opgelost in water⁵⁴. Verder is in deze studies niet ingegaan op de beste manier van verstrekken. Volgens prof. dr. Claassen is het wel belangrijk veel prebiotica uit de normale voeding toe te voegen aan iedereen zijn dieet (zie *bijlage II*). Dit wordt verder besproken in §3.6.4.

3.6.2 Moment van toedienen

Hier wordt antwoord gegeven op de vraag: 'wat is er in de literatuur bekend over het beste moment van toedienen van prebiotica en/of probiotica?'.

Tijdens het literatuuronderzoek is in de gevonden artikelen niets beschreven over het moment van toedienen van prebiotica en/of probiotica. In enkele studies, die zijn meegenomen in een *meta-analyse*, is genoemd dat de dosering tweemaal daags gegeven werd⁵⁶. Ook Huffnagle⁶¹ beschrijft dat het goed is de probiotica over de dag te verspreiden zodat er telkens toevoer is van goede bacteriën. Sommige verpakkingen van verkrijgbare producten beschrijven dat de probiotica ingenomen moet worden voor een maaltijd of voor het slapen gaan. Prof. dr. Claassen vertelt in het interview (*bijlage II*) dat dit soort uitspraken niet waar zijn en hier geen wetenschappelijk bewijs voor is.

3.6.3 Interactie met medicatie

Hier wordt antwoord gegeven op de vraag: 'zijn er in de literatuur interacties bekend tussen verschillende soorten medicatie en probiotica?'.

Tijdens het literatuuronderzoek zijn geen studies gevonden naar de invloed van andere medicatie op probiotica wanneer antibiotica buiten beschouwing wordt gelaten. Ook uit het interview met prof. dr. Claassen blijkt dat er niets bekend is over de invloed van medicatie op probioticagebruik (*bijlage II*). Wel wordt duidelijk dat cliënten die medicatie gebruiken naar hun behandelend arts moeten ter overleg over het gebruik van probiotica. Probiotica kan vooral ingezet worden bij mensen die over het algemeen gezond zijn.

Huffnagle⁵⁷ beschrijft dat probiotica en antibiotica niet tegelijkertijd in genomen moet worden omdat de antibiotica de probiotica doodt. Prof. dr. Claassen stelt in het interview dat recent het tegendeel is bewezen en dat het voor verschillende antibioticakuren niet uitmaakt. De meeste probiotica zijn goed opgewassen tegen de antibiotica, 59% van de probiotica producten zijn resistent tegen een één antibioticum. Wanneer er meerdere antibiotica worden genomen, neemt dit percentage wel af.

Door antibiotica worden goede bacteriën in de darm makkelijk gedood. Hierdoor kunnen goede bacteriën een tekort vertonen na een antibioticakuur. Keuze van voedsel heeft veel invloed op het herstel van de goede bacteriën. Voeding moet daarom, zowel tijdens als na de kuur, veel prebiotica en probiotische bacteriën bevatten⁵⁷. De invloed van voeding op de *microbiota* wordt verder besproken in §3.6.4.

3.6.4 Invloed van andere voedingsstoffen

Hier wordt antwoord gegeven op de vraag: 'wat is er bekend over de invloed van andere voedingsstoffen op werkzaamheid van prebiotica en/of probiotica?'

Voedingsvezels, *resistent zetmeel* en prebiotica zijn energiebronnen voor bacteriën in de darmen van de mens. Ze beïnvloeden de samenstelling van de bacteriën in de darm, hoewel de veranderingen in de darm per individu kunnen verschillen wanneer zij een zelfde dieet zouden volgen⁶⁴. Tijdens het interview met prof. dr. Claassen kwam ook naar voren dat de onderlinge variatie van *microbiota* samenstelling groter is dan de invloed van dieet (*bijlage II*).

De gevonden onderzoeken, tijdens de literatuurstudie, naar atopisch eczeem en diarree klachten schonken geen aandacht aan het dieet van de participanten. Uit het interview met prof. dr. Claassen is wel duidelijk geworden dat goede bacteriën vooral groeien door lange ketens koolhydraten in de voeding en op prebiotische vezels die vooral veel voorkomen in uien, prei, knoflook, artisjok, asperges, witlof, peulvruchten en schorseneer. Prof. dr. Claassen is van mening dat het regelmatig eten van groenten met prebiotische vezels een groter effect heeft op de algemene gezondheid dan dagelijks een flesje met toegevoegd probiotica (*bijlage II*).

Slechte bacteriën groeien vooral op vet en enkelvoudige koolhydraten. Vet volledig weglaten uit de voeding is niet nodig maar een voeding moet niet te veel vet bevatten. De huidige richtlijnen zijn echt het maximum, liever nog iets daar onder gaan zitten, aldus prof. dr. Claassen (*bijlage II*). Slechte bacteriën groeien op geraffineerde producten zoals witbrood, witte pasta en suiker⁶⁵.

3.6.5 Normale voeding ter bevordering van een gezonde *microbiota*

Hier wordt antwoord gegeven op de vraag: 'hoe kan normale voeding de goede bacteriën in de darm zo positief mogelijk beïnvloeden?'. Hiervoor wordt eerst gekeken naar reguliere voeding die de

microbiële samenstelling kan beïnvloeden. Daarna wordt gekeken hoe dit praktisch vertaald kan worden naar een dagmenu voor een kind.

Voeding met probiotische en prebiotische effecten

Probiotica komt van nature voor in *gefermenteerde* voedingsmiddelen zoals yoghurt en oude kaas (40 gram emmentaler bevat minimaal 40 miljard levende bacteriën). Probiotica komt ook in andere kaasproducten voor, maar alleen als er de vermelding kaasculturen op staat. Daarnaast zit het ook in kefir, kwark, sojayoghurt, zuurkool (op de verpakking moet staan of de zuurkool op de natuurlijke manier *gefermenteerd* is) en augurken (alleen wanneer in pikel geleverd, niet in azijn). Producten met probiotische bacteriën moeten niet boven de 37 graden Celsius verhit worden om de probiotische waarde te behouden. Bacteriën die levensmiddelen fermenteren scheiden bijproducten uit, metabiotica. Deze stoffen blijven wel achter na verhitting en hebben ook positieve effecten op de gezondheid. Wat de exacte hoeveelheden probiotische bacteriën in reguliere voeding zijn, is niet bekend. Als het product gepasteuriseerd is dan zitten er geen levende probiotische bacteriën meer in. Adviseer op een dag bij voorkeur twee maaltijdmomenten waarin probiotica voorkomt. Daarnaast is variatie binnen producten van belang om zo veel mogelijk verschillende probiotische bacteriën binnen te krijgen⁶⁶.

Prebiotica zijn met name de oplosbare voedingsvezels. Inuline en oligosachariden vallen hier ook onder. Deze worden tegenwoordig vaak toegevoegd aan voedingsmiddelen om het vezelgehalte op te voeren zoals in witte pasta of wit of bruinbrood. Daarnaast komt het van nature voor in groenten, fruit met schil, bessen, haver en peulvruchten⁶⁶. Prof. dr. Claassen attendeert tijdens het interview op producten met een hoog gehalte aan prebiotische vezels zoals uien, prei, knoflook, artisjok, asperges, witlof, peulvruchten en schorseneer. Van deze groenten is het verstandig veel te eten. Varieer binnen de normale groentes regelmatig met deze soorten (*bijlage II*).

Met deze producten is een dagmenu opgesteld welke te vinden is in *bijlage IV*. Dit dagmenu is een praktische vertaling om de darmen van een kind met normale voeding zo positief mogelijk te beïnvloeden.

3.7 De probiotica markt

In dit deel van het onderzoek worden de verkrijgbare probiotica in Nederland onderzocht. Dit wordt gedaan aan de hand van de volgende vraag: ‘welke soorten prebiotica, probiotica en synbiotica zijn verkrijgbaar op de Nederlandse markt?’ Tijdens het interview met prof. dr. Claassen is naar voren gekomen dat producten waarop de stamnummers niet vermeld worden niet te gebruiken zijn als probioticum. Alleen de naam zegt niets over de werking. Ook zijn er bacteriën die helemaal geen functie vervullen en daarmee ook niet werkzaam zijn als probioticum. De hoeveelheid levende micro-organismen in een product is ook van belang om een effect te kunnen uitoefenen op de gezondheid (*bijlage II*). Tijdens het veldonderzoek zijn daarom alleen de probiotica meegenomen waarvan het stamnummer staat aangegeven en de hoeveelheid kolonievormende eenheden. De uitwerking van de beschikbare prebiotica en/of probiotica staat in *bijlage III*.

3.7.1 Opvallende resultaten tijdens het veldonderzoek

Bij alle (web)winkels worden producten te koop aangeboden waarvan geen stam en/of kolonievormende eenheden bij de bacteriën genoemd worden. Daarnaast worden ook producten verkocht met een lage dosering ($<10^9$), wat geen probiotisch effect zal hebben volgens prof. dr.

Claassen (*bijlage II*). Webwinkel de Vitaminstore.nl geeft duidelijke omschrijvingen van de producten weer, tevens is het op die website goed mogelijk vragen te stellen die ook snel beantwoord worden. De webwinkel Newpharma.nl heeft verschillende producten op de site onduidelijk en incompleet omschreven. Veel van de producten die te koop zijn bij vitaminstore.nl en newpharma.nl zijn ook te koop op deonlinedrogist.nl, bij deze laatste webwinkel hoeven vaak geen verzendkosten betaald te worden binnen Nederland. Van enkele producten die op verschillende locaties verkrijgbaar zijn en die een onvolledige vermelding van probiotica vertonen op het product, is navraag gedaan bij de producent. De resultaten hiervan zijn te vinden in *tabel 6*.

Geen van de prebiotica en/of probiotica producten die verkrijgbaar zijn in de Nederlandse winkels worden in de studies uit het literatuuronderzoek, in dezelfde samenstelling gebruikt.

Tabel 6 Contact producenten over probiotica stam en/of kolonievormende eenheden.

Product	Producent	Resultaat
Probiotica darmbalans	Leefvitaal, Vemedia	Informatie over de stam is niet beschikbaar.
Bio-Flora	Pharma-Nord	4 miljard kolonievormende eenheden in gelijke verhoudingen verdeeld
Pearls probiotica	VSM	Zij geven alleen de totale hoeveelheid kolonievormende eenheden en niet per stam.
Orthica verschillende producten	Orthica	Kunnen de stammen niet vrijgeven anders geven zij 'het geheim van de smid weer'
Vifit	Friesland Campina Instituut	LGG 5×10^7 kolonievormende eenheden per milliliter.
Drink it	Albert Heijn	Dergelijke specifieke informatie wordt niet vrijgegeven.
Activia	Danone	Geen reactie ontvangen.
L. casei Proviact drink Proviact	Milbona	Geen contact gegevens.

Prijzen van de onderzochte probiotica naderen elkaar bij de verschillende verkooppunten. Tijdens het veldonderzoek zijn geen losse prebiotica supplementen aangetroffen, die als zodanig verkocht werden, alleen producten als vezelcomplex waarin inuline en/of oligofructose was toegevoegd. Enkele producten werden verkocht als synbiotica, het aanbod hiervan is zeer klein.

Probiotica die verkocht wordt in de supermarkt, in de vorm van melkdrankjes of yoghurt, is goedkoper dan de meeste capsules die verkocht worden. Van de meeste producten worden geen kolonievormende eenheden weergegeven, uitzonderingen hierop zijn de Yakult en Actimel, deze gegevens zijn te vinden in *bijlage III*. Van alle andere producten met probiotica in het product is geprobeerd contact op te nemen met de fabrikant, de resultaten van dit contact staat in *tabel 11*.

3.8 Resultaten interview

Hier staan de resultaten uit het interview met prof. dr. Claassen, die niet in de rest van het onderzoek verwerkt zijn. Algemene resultaten staan weergegeven in § 3.8.1. In § 3.8.2 staan de resultaten van de conclusies die besproken zijn met prof. dr. Claassen. In *bijlage II* staat de volledige uitwerking van het interview.

3.8.1 Algemene vragen

Tijdens het interview met prof. dr. Claassen zijn verschillende punten behandeld die als aanvulling dienen op dit onderzoek. Zo blijkt de bacteriestam, die wordt aangegeven met letters en/of cijfers het belangrijkste aspect te zijn, als het gaat om de werking van de bacterie. De stam bepaalt de genen van de bacterie. Twee verschillende stammen kunnen genetisch gezien net zoveel van elkaar verschillen als Einstein en een goudvis. Als van *Lactobacillus acidophilus* LA7 een bepaalde werking is aangetoond, dan betekent dit niet dat een *Lactobacillus acidophilus* DDS dezelfde werking heeft. Onderzoeken en producten in de winkel, waarbij geen stamnummers zijn vermeld, zijn daardoor ook niet bruikbaar. *Lactobacillus* GG (LGG) is een merknaam, de stam van dit probioticum is ontdekt door Goldin en Gorbach en daar is het probioticum naar vernoemd.

De laatste inzichten melden dat de verscheidenheid tussen microbiële samenstellingen zeer groot is en dat iedereen waarschijnlijk een individueel profiel heeft qua darmbacteriën. Dit is onder andere een van de redenen waarom onderzoeksresultaten elkaar kunnen tegenspreken. De proefpersonen in een onderzoek moet een homogene groep zijn. Andere oorzaken die er voor zorgen dat onderzoeken elkaar tegenspreken zijn slecht opgezette studies, de gebruikte stammen en/of doseringen, de gebruiksduur, de gastheer en zijn mogelijke aanleg voor allergie, genetische aanleg voor microbiële samenstelling, gevoeligheid voor *kolonisatie*, therapietrouw, omgevingsfactoren die de *kolonisatie* hebben beïnvloed zoals de flora van de moeder en de manier van bevallen, de voeding tijdens de vroege jaren en overgang naar vaste voeding, de inname van prebiotica en antibiotica en algemene microbiële belasting.

De darmen van een kind hebben rond de 2,5 jarige leeftijd de microbiële samenstelling van een volwassene bereikt. Desondanks kunnen onderzoeken die zijn uitgevoerd op volwassenen niet gegeneraliseerd worden naar kinderen vanaf 2,5 jarige leeftijd. Onderzoek dat is gedaan bij volwassenen is voor kinderen jonger dan 10 jaar compleet irrelevant.

3.8.2 Besproken conclusies

De conclusies die getrokken zijn uit het literatuuronderzoek zijn besproken met prof. dr. Claassen. Daarbij is gevraagd om zijn reactie op juistheid en hierbij mogelijke aanvullingen te geven. De resultaten van dit gesprek staan hier vermeld, de volledige uitwerking van het interview is te vinden in *bijlage II*.

Prof. dr. Claassen was het met de meeste conclusies eens en bevestigde deze op correctheid. Daarnaast had hij onder andere een aanvulling op de behandeling met probiotica bij antibiotica geassocieerde diarree. Zo is een hogere dosering van 10 miljard kolonievormende eenheden per dag mogelijk nog effectiever ten opzichte van de gestelde 5 miljard kolonie vormende eenheden.

Probiotica gebruik kan de duur en ontlastingsfrequentie van infectieuze diarree bij kinderen laten afnemen hoewel dit product afhankelijk is. Hierbij moet per product gekeken worden of dit zo is.

Genezen van atopisch eczeem met probiotica is niet mogelijk, wel blijken de klachten bij 47% van de gebruikers van probiotica met atopisch eczeem iets af te nemen. Bij de andere helft van de kinderen werkt probioticagebruik niet tegen de klachten bij atopisch eczeem.

Atopisch eczeem is preventief behandelbaar met probiotica, de beste resultaten worden gehaald wanneer de moeder minstens vier weken voor het bevallen start met probiotica inname en bij het kind wordt de behandeling gecontinueerd tijdens het eerste en/of tweede levens jaar. Volgens prof. dr. Claassen kan er beter gestart worden met probiotica na het eerste trimester in de zwangerschap. Het kind moet na de bevalling minimaal vier maanden borstvoeding krijgen. Na geboorte hoeft het kind geen probiotica meer te krijgen omdat het kind deze stammen koloniseert via de moeder bij een geboorte via het reguliere geboortekanaal.

De rol van prebiotica bij de preventie atopisch eczeem staat onder discussie. Het effect van prebiotica lijkt logischerwijs verklaard te kunnen worden doordat de eigen probiotische bacteriën in de darm positief gestimuleerd worden door het gebruik hiervan. Desalniettemin zijn hierover onvoldoende studies beschikbaar die dit effect kunnen aantonen.

4. Conclusie

De *microbiota* zijn alle micro-organismen voorkomend in het menselijk lichaam. De *kolonisatie* hiervan vindt plaats in de eerste levensjaren en wordt onder andere beïnvloed door omgevingsfactoren en genen. 80 procent van de *microbiota* bevindt zich in de darmen, waar verschillende functies worden vervuld zoals competitievoeren met pathogene bacteriën. De microbiële darmsamenstelling en daarmee de functie, kan beïnvloed worden door verschillende determinanten zoals voeding, stress en lichaamsbeweging. Toch zal de *kolonisatie* die is vastgelegd in de eerste levensjaren altijd terugkeren als de verschillende determinanten verbeteren.

Over de verscheidenheid in microbiële samenstelling tussen individuen zijn de afgelopen jaren wisselende berichten naar buiten gekomen. Enkele onderzoekers zouden graag alle individuen indelen in vastgestelde, microbiële composities (*enterotypes*). Dit blijkt echter nog niet zo eenvoudig te zijn. De meest recente onderzoeken pleiten toch voor een individuele microbiële samenstelling. Dit lijkt ook logischer gezien verschillende onderzoekspublicaties naar de werking van probiotica, prebiotica en synbiotica met tegenstrijdige resultaten komen.

Het gebruik van probiotica kan reeds bestaand atopisch eczeem niet genezen. Wanneer de stam *Lactobacillus rhamnosus* GG wordt ingezet bij een behandeling van atopisch eczeem is er minder eczeem zichtbaar dan bij het gebruik van een placebo. Voor concrete aanbevelingen is onvoldoende bewijs beschikbaar. Probiotica preventief inzetten om atopisch eczeem te voorkomen kan een positief effect hebben op de klinische verschijnselen van eczeem. *Lactobacillus rhamnosus* GG heeft de beste resultaten bij preventie van eczeem wanneer deze prenataal en postnataal wordt ingezet. Meerdere *meta-analyses* bevestigen de positieve resultaten van een preventieve behandeling bij atopisch eczeem. In achtgenomen moet worden dat in verschillende studies tegenstrijdige resultaten naar voren komen. Daarnaast geldt dat niet alle gevallen van atopisch eczeem voorkomen kunnen worden. Bij benadering zal de helft van de patiënten geen atopisch eczeem ontwikkelen bij een behandeling met probiotica en dit in elk geval zo behouden tot de leeftijd van 4 jaar.

Het inzetten van prebiotica laat veelbelovende resultaten zien voor de toekomst. Voor op dit moment zijn er onvoldoende studies beschikbaar om prebiotica routineus in te zetten tegen de preventie van eczeem. Synbiotica laat een beschermend effect tegen atopisch eczeem zien, in het bloed zijn mogelijk geen resultaten zichtbaar, op de huid zijn wel verbetering zichtbaar bij een behandeling. Synbiotica werkt preventief beter dan prebiotica alleen. Voor deze resultaten zijn echter onvoldoende studies beschikbaar om hier specifieke aanbevelingen voor te doen.

Probioticagebruik heeft een positieve invloed op infectieuze diarree. De duur en ontlastingsfrequentie nemen hierbij af. Het gebruik van *Lactobacillus rhamnosus* GG, een mixprobioticum en synbiotica hebben goede resultaten laten zien. Het effect van de probiotica is zeer dosis afhankelijk. Hogere dosering (5×10^9 - 10^{10}) voor een minimum van vijf dagen laat de beste resultaten zien. Meer onderzoek is nodig voor exacte informatie over soort probiotica en dosering.

Het gebruik van probiotica naast antibiotica laat de kans op antibiotica geassocieerde diarree afnemen. Het gebruik geeft geen garantie dat antibiotica geassocieerde diarree weg blijft. *Lactobacillus rhamnosus* GG heeft positieve resultaten laten zien wanneer dit genomen wordt bij een minimale inname van 5 miljard kolonievormende eenheden.

Negatieve gevolgen en bijwerkingen van probioticagebruik komen zelden voor of bij een relatief kleine groep proefpersonen. Een enkele keer wordt een bijwerking gemeld, welke mogelijk ook gerelateerd zou kunnen zijn aan een andere factor dan probiotica.

Om een evidence based advies over de dosering van probiotica te geven moeten er minimaal twee onderzoeken met een level A1, A2 of B met dezelfde resultaten zijn. Op dit moment is dat niet het geval en wanneer onderzoeksresultaten elkaar naderen, dan komen de gebruikte stammen of doseringen niet overeen. Ieders microbiële samenstelling is anders, daarom lijkt het logisch dat prebiotica en/of probiotica bij sommige mensen wel werkzaam zijn en bij andere mensen niet. Dit blijkt ook uit de resultaten van het literatuuronderzoek. Bij een bepaald percentage van de proefpersonen zijn prebiotica en/of probiotica werkzaam en bij anderen niet. Gezien de resultaten uit het onderzoek is het als diëtist niet mogelijk om een algemeen passende oplossing te bieden aan kinderen met atopisch eczeem, infectieuze en antibiotica geassocieerde diarree. Wel kan samen met de cliënt gezocht worden naar probiotica die voor hem mogelijk een oplossing biedt. Dit is goed te verantwoorden doordat in veel gevallen probiotica wel een ondersteunende rol heeft en omdat probiotica bij normaal gesproken gezonde personen veilig wordt geacht.

De meeste bacteriestammen, die gebruikt werden in verschillende studies, zijn niet in exact dezelfde samenstelling te koop. Ook om die reden is niet mogelijk specifieke aanbevelingen te doen bij atopisch eczeem, infectieuze en antibiotica geassocieerde diarree. Gezondheidseffecten zijn specifiek aan de bacteriestam gerelateerd. Onderzoeksresultaten van een bacteriestam binnen een soort geslacht, kunnen geen uitspraken doen over andere stammen binnen dat geslacht²⁷. Daarom moet de bacteriestam genoemd worden op het product. De hoeveelheid kolonievormende eenheden moet genoemd zijn, omdat een te lage dosering weinig effect heeft en zodat een concreet advies gevormd kan worden. De stam en hoeveelheid kolonievormende eenheden wordt bij een deel van de verkrijgbare producten genoemd en bij een deel niet. Producenten geven de gegevens niet altijd vrij, deze producten zijn dan ook niet bruikbaar ter advisering.

Voor het adviseren van een product moeten verschillende aspecten mee in overweging worden genomen zoals allergenen die in het product voor kunnen komen, de kosten, de dosering, de gebruikte stammen, de plaats van verkrijgbaarheid en de wensen van de cliënt hierin. Zo kunnen melkdrankjes niet gebruikt worden bij kinderen met koemelkallergie of lactose-intolerantie maar de capsules zijn een stuk duurder dan de melkdrankjes. Gecapsuleerde supplementen koloniseren de darmen beter dan producten die bacteriën bevatten die vrij toegankelijk zijn voor omgevingsinvloeden, daarom hoeft een gecapsuleerd product minder kolonievormende eenheden te bevatten. Bij het kiezen van een product moet dit in samenspraak met de cliënt gedaan worden. Prebiotica kan het beste worden toegevoegd aan de voeding met reguliere producten, die prebiotische vezels bevatten.

Over interactie tussen medicatie en probiotica is niets bekend. Cliënten die medicatie gebruiken en probiotica willen gebruiken moeten doorverwezen worden naar de huisarts. Probiotica en antibiotica kan gelijktijdig gebruikt worden, een deel van de probiotica zal wel gedood worden door antibiotica dus inname met enkele uren ertussen is verstandig. Probiotica kan verspreid over de dag ingenomen worden, maar dit is geen vereiste.

Voeding beïnvloedt de microbiële samenstelling. Deze verschuivingen zijn persoonlijk omdat iedereen zijn microbiële samenstelling uniek is. De microbiële darm samenstelling kan wel zo positief mogelijk beïnvloed worden door het gebruik van lange koolhydraatketens en voeding met prebiotische vezels. Daarnaast moeten geraffineerde producten en een overdaad aan vet vermeden worden. Door producten te kiezen die van nature probiotische bacteriën en prebiotische vezels bevatten kunnen de darmen mogelijk ook positief beïnvloed worden. Hoewel de evidence based onderbouwing voor dit laatste ontbreekt, kan het nuttigen van deze reguliere voeding geen kwaad en laat dit mogelijk een positief resultaat zien.

5. Discussie

5.1. Discussie onderzoek

Prebiotica en probiotica kunnen bij verschillende ziekten een goed hulpmiddel zijn bij het herstelproces. Informatie die naar buitenkomt over de werkzaamheid van probiotica is zeer wisselend. Dit heeft mede te maken met tegenstrijdige onderzoeksresultaten, wat multifactorieel beïnvloed wordt. Zo zijn bijvoorbeeld alle fasen van het proces, waarbij de microbiële samenstelling vastgesteld wordt, gevoelig voor fouten. Dit kunnen onder andere fouten zijn bij het *clusteren van sequenties* en *DNA-extracties*. Deze tegenstrijdige resultaten zijn vaak het gevolg van een anders toegepaste methode, omdat hiervan nog geen protocollen gestandaardiseerd zijn⁶⁷.

Ook over de microbiële samenstelling van de mens komen nog regelmatig tegenstrijdige berichten naar buiten, zoals het recente onderzoek naar de *enterotypes*²⁰, waarbij alle proefpersonen binnen een van de drie types zouden moeten passen. De meetmethode die is toegepast, om de microbiële samenstelling te meten, blijkt de uitkomst te kunnen beïnvloeden en er is geen overeenkomst over de definiëring van de *enterotypes* waardoor twee onderzoekers met dezelfde data tegengestelde resultaten kunnen verkrijgen⁶⁸. De *enterotypes* zijn in een ander onderzoek, waarbij gebruik werd gemaakt van andere meetmethodes, niet terug gevonden⁶⁹. Het meest recente onderzoek stelt dat er geen vaste kern is en dat iedereen een individuele microbiële samenstelling heeft²². Dit lijkt ook logischer gezien het feit dat onderzoeksresultaten elkaar tegenspreken, wat een gevolg kan zijn van een heterogene groep.

Door de wisselende berichtgeving over de werkzaamheid van probiotica is het goed mogelijk dat mensen, diëtisten, artsen en dergelijke niet meer geloven in de werkzaamheid hiervan. In 2012 keurde de EFSA alle gezondheidsclaims omtrent probiotica af⁷⁰. Hiervan wordt verwacht dat dit een flinke impact zal hebben op de probioticamarkt, waardoor deze de komende vijf jaar flink zal afnemen⁷¹. Door dit soort berichtgeving krijgen mensen mogelijk een negatief beeld van probiotica en denken ze dat het überhaupt niet werkt, voor niemand. Het is jammer dat mensen niet meer geloven in de werkzaamheid, omdat het ook een effectief hulpmiddel zou kunnen zijn.

In een *meta-analyse*³⁶ is naar voren gekomen dat wanneer alleen naar de preventie van atopisch eczeem gekeken werd, de resultaten niet meer significant waren. Wel blijkt dat bij zuigelingen waar eczeem is geconstateerd maar in 20% van de gevallen specifiek *IgE* aantoonbaar is, terwijl dat dit percentage bij volwassen met eczeem vele malen hoger ligt (80%)³⁴. Mogelijk zijn de effecten van probiotica bij atopisch eczeem daardoor een stuk positiever dan gesteld in de *meta-analyse*³⁶ aangezien veel van de kinderen nog niet *IgE* gemedieerd zijn maar dit later mogelijk wel worden.

Bij de preventie van atopisch eczeem wordt een probioticum aan de moeder gegeven voor de bevalling. In de gevonden studies wordt de behandeling met probiotica na de geboorte gecontinueerd. Uit het interview met prof. dr. Claassen blijkt dat dit laatste niet direct nodig is, omdat het kind bacteriën van de moeder koloniseert na een normale bevalling. Bij een keizersnede is dit niet het geval. Tijdens het literatuuronderzoek naar prebiotica en probiotica bij atopisch eczeem zijn geen onderzoeken gevonden waarin exclusief probiotica aan de moeder werd gegeven. Daarom lijkt het voor nu een discussiepunt te blijven. Wanneer het zekere voor het onzekere genomen wordt, kan de behandeling postnataal gecontinueerd worden.

Het doel van het onderzoek was het ontwikkelen van een praktisch hulpmiddel dat ingezet kan worden om cliënten in de diëtistenpraktijk een evidence based advies te geven over het gebruik van prebiotica en/of probiotica. Omdat op dit moment nog geen specifiek advies gegeven kan worden is het niet mogelijk een praktisch hulpmiddel te maken. Door het interview met prof. dr. Claassen werd ook duidelijk dat concrete adviezen over het gebruik van een probioticum op dit moment niet mogelijk zijn. Daarom is bij de praktische vertaling van probioticagebruik een deelvraag toegevoegd, waardoor duidelijk wordt hoe met reguliere voeding de darmen positief beïnvloed kunnen worden. Dit is voor nu de meest praktische vertaling die haalbaar is naast de mogelijkheid om samen met de cliënt te zoeken naar een passend probioticum (zie §4.2.3).

5.2. Proces evaluatie

Tijdens het literatuuronderzoek is gekozen om alleen te zoeken naar klinische studies die niet zijn meegenomen in de verschillende *meta-analyses*. Een *meta-analyse* is de hoogste vorm van bewijs en hierdoor is het niet relevant de studies die hierin worden meegenomen los nogmaals te beoordelen.

Bij antibiotica geassocieerde diarree zijn na de Cochrane review, uitgebracht in 2011, in de systematische zoektocht in dit onderzoek, geen studies meer gevonden. De darmen van een kind van 2,5 jarige leeftijd hebben de microbiële samenstelling bereikt van een volwassene. Om deze reden is besloten met prof. dr. Claassen te overleggen of het een optie is onderzoeken te gebruiken die op volwassenen zijn gedaan, om zo de hoeveelheid aan literatuur te kunnen vergroten. Dit was echter geen optie, daarom was er geen mogelijkheid de hoeveelheid aan literatuur te verhogen.

Het onderzoek zou zich in de eerste plaats richten op prebiotica, probiotica en synbiotica. Bij het literatuuronderzoek zijn met name onderzoeken naar boven gekomen die zich richten op probiotica. Tijdens het veldonderzoek naar de markt van prebiotica en/of probiotica bleek er ook geen prebiotica verkocht te worden als zijnde prebiotica, enkel als toevoeging aan een vezelpreparaat vaak ter bevordering van de spijsvertering. Deze producten zijn niet meegenomen in het onderzoek. Om hier een goed advies over te kunnen maken zullen alle ingrediënten van vezelpreparaten onderzocht moeten worden, wat niet past binnen de grenzen van dit onderzoek. Mogelijk is de werking van prebiotica minder bekend of moeilijker aan te tonen waardoor er minder onderzoeken naar gedaan worden en het minder te koop aangeboden wordt dan probiotica.

Het is niet mogelijk een concreet advies te geven over het gebruik van probiotica, hierdoor lijkt het veldonderzoek naar probiotica op de Nederlandse markt overbodig. Dit onderzoek is toch uitgevoerd omdat samen met de cliënt de keuze gemaakt kan worden of een probioticum mogelijk ingezet kan worden als hulpmiddel. Om deze reden kan een overzicht mogelijk ondersteuning bieden bij het kiezen van een product. Op de producten met probiotica, die verkocht werden bij de LIDL, worden geen kolonievormende eenheden vermeld. Contact hierover opnemen met de producent is niet gelukt. Hiervan is dus helaas geen informatie beschikbaar. Van enkele andere producten is wel contact geweest met de producent om zo missende informatie aan te vullen. De verkregen resultaten via de producent moeten met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden omdat zij niet onafhankelijk zijn.

Cora Derksen wilde graag weten waarbij probiotica allemaal inzetbaar zijn in de kinderdiëtistenpraktijk. Om dit allemaal evidence based uit te zoeken was voor deze scriptie niet

haalbaar. Voor een volgend onderzoek zou gekozen kunnen worden om de vraagstelling vanuit een andere hoek te bekijken. Door te stellen: welke factoren zijn van invloed op de microbiële darmsamenstelling van een kind en hoe kan dit klachten veroorzaken? Zo kan het onderzoek bekeken worden vanuit de oorzaak van de verstoring in plaats vanuit het ziektebeeld. Daarnaast is in deze scriptie is een kleine schets gegeven van de mogelijkheden tot een behandeling met prebiotica en probiotica, mogelijk kan een goede werkwijze voor deze methode van behandelen nog beter onderzocht worden.

Verschillende ziekten blijken mogelijk baat te hebben bij een behandeling met probiotica. Zo wordt met het gebruik van probiotica het immuunsysteem mogelijk verbeterd. Onderzoek naar de rol van probiotica bij verschillende inflammatoire darmziekten (IBD) wordt ook gedaan. Zo is pouchitis goed te behandelen met probiotica, bij colitis ulcerosa kan een remissie geïndiceerd worden en behouden blijven. Bij personen met het prikkelbare darm syndroom (PDS) zijn voordelen aangetoond bij het gebruik van probiotica ten opzichte van placebo's. Verlichting is aangetoond bij behandeling met probiotica bij kinderen met kolieksymptomen. Probioticagebruik kan mogelijk verlichting geven bij *functionele buikpijn*. Bij mensen met lactose-intolerantie kan probioticagebruik klachten verminderen doordat de lactose beter verteerd kan worden. Probiotica-gebruik blijkt ook een afname op het risico van necrotiserende enterocolitis te induceren³¹. Mogelijk zitten hier aandoeningen bij die voor een volgend onderzoek naar probiotica kunnen gelden als onderwerp.

5.3 Kwaliteit

Bij het zoeken naar literatuur voor het evidence based onderzoek is een keer van de methode afgeweken. Een studie, die gepubliceerd is in 2007, is toch meegenomen in het onderzoek. Het is een grote *meta-analyse* waarin veel waardevolle informatie stond, door deze studie niet mee te nemen zou waardevolle informatie verloren gaan .

Door het interview kwam ook naar boven dat onderzoeksartikelen waarbij alleen het geslacht en de soort probioticum genoemd werd niet betrouwbaar zijn. De stam is de factor die de werking van de bacterie bepaalt. Onderzoeken waarbij de stam niet genoemd is, moeten niet meegenomen worden in een systematisch literatuuronderzoek. Dit was ten tijde van het literatuuronderzoek nog niet bekend, hierdoor zijn twee klinische studies⁵⁴⁻⁵⁵ meegenomen in het literatuuronderzoek waarbij geen stam vermeld werd. Dit komt neer op 9,5% van alle meegenomen studies.

Om de validiteit van het onderzoek te verhogen zou het beter zijn geweest om meerdere professionals op het gebied van probiotica te interviewen, zodat de resultaten van de interviews met elkaar vergeleken konden worden en dat de resultaten niet op een respondent gebaseerd zouden zijn. Tijdens het onderzoek is een andere professional, prof. dr. Michiel Kleerebezem, benaderd. Het plannen van een interview met hem is helaas niet gelukt.

Verder had de betrouwbaarheid van het onderzoek verhoogd kunnen worden door een derde dataverzamelmethode toe te passen. Op die manier worden de resultaten van verschillende kanten belicht. Een derde manier van dataverzameling zou een enquête zijn onder behandelaren, zoals huisartsen en diëtisten, van kinderen met atopisch eczeem en diarree. Gevraagd zou zijn naar hen ervaring over het inzetten van prebiotica en probiotica bij deze doelgroepen.

6. Aanbevelingen

Over het inzetten van prebiotica en/of probiotica ter preventie of behandeling van atopisch eczeem bestaan geen algemene aanbevelingen. Dit wordt vermoedelijk veroorzaakt doordat veel onderzoeken elkaar tegenspreken. Desalniettemin is het gebruik van prebiotica en/of probiotica bij gezonde personen veilig. Daardoor is het toch mogelijk om, in overleg met de cliënt, de mogelijkheden te bespreken van prebiotica en/of probioticagebruik. Exacte hoeveelheden en stammen die gebruikt moeten worden kunnen niet aanbevolen worden. Wel kan samen met de cliënt gezocht worden naar een passende oplossing. Hierbij moet wel telkens vermeld worden dat er een kans is dat het niet werkt voor deze cliënt.

Naar een passende oplossing kan gezocht worden door te kiezen voor een reguliere dagvoeding, waarin prebiotische vezels voorkomen en natuurlijke probiotica zoals in yoghurt. Daarnaast kunnen verkrijgbare probiotica uit winkels ingezet worden door te starten met een hoge dosering van minimaal twee soorten stammen. Wanneer resultaten behaald worden, kan, door het weglaten van een stam gekeken worden wat er gebeurt. Als de klachten wegblijven kan gekeken worden wat er gebeurt als de dosis afneemt. Hierbij is het belangrijk dat de cliënt een klachtenboekje bijhoudt waarin de ernst van de klacht geregistreerd wordt bijvoorbeeld op een schaal van 1 tot 10 en dit dagelijks bijhoudt. Hiermee moet al gestart worden voor de behandeling met probiotica. Zo wordt een baseline uitgezet en kan na het starten met de behandeling gezien worden in het klachtenboekje wat de vorderingen zijn. Een voorbeeld van een klachtenboekje dat gebruikt kan worden is te vinden in *bijlage V*. Dit is vooral toepasbaar bij chronische klachten.

Bij acute klachten zoals bij diarree, is het een optie om zo snel mogelijk probiotica in te nemen. De werking van probiotica is bij acute diarree moeilijk te controleren omdat er geen controlegroep is en omdat niet controleerbaar is hoelang de diarree zonder de probiotica had aangehouden. Desalniettemin is in veel onderzoeken een positief verband gevonden tussen de duur van de diarree en de frequentie van de ontlasting. Dit geldt alleen niet voor alle kinderen, bij een deel zal het gebruik positieve resultaten geven en bij een deel van de kinderen zal het geen resultaten geven.

Vrouwen die zwanger zijn en waarvan het kind hoog risico heeft op het ontwikkelen van atopisch eczeem, doen er verstandig aan probiotica te gebruiken. Het kind heeft 30% kans op het ontwikkelen van eczeem wanneer een ouder atopisch eczeem heeft en de kans neemt toe naar 70% wanneer beide ouders atopisch eczeem hebben. In onderzoeken zijn van de probiotica verschillende stammen en perioden toegepast. Lactobacillen zijn veel gebruikte families die positieve resultaten lieten zien. Exacte aanbevelingen over stam en dosering zijn helaas nog niet mogelijk. Verstandig is na geboorte de behandeling met probiotica te continueren. Wanneer gekozen wordt voor een behandeling met probiotica moet altijd vermeld worden dat de kans bestaat dat de behandeling geen effect heeft.

In veel onderzoeken wordt gebruik gemaakt van *Lactobacillus rhamnosus* GG en heeft veel positieve resultaten laten zien. Hierdoor lijkt deze stam veilig in gebruik. Deze stam komt voor in Vifit en Lactibiane Protect. Deze stam wordt in studies vaak als enige stam gebruikt. Lactibiane Protect bevat enkel *Lactobacillus rhamnosus* GG (zie *tabel 7*). Vifit bevat naast *Lactobacillus rhamnosus* GG nog andere stammen (hiervan zijn de kolonievormende eenheden niet bekend).

Tabel 7 producten die *Lactobacillus rhamnosus* GG bevatten

Product	Probiotische stammen	Kolonievormende eenheden	Kosten per portie
Lactibiane Protect	• <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6x10 ⁹ KVE per capsule	1 capsule € 0,91
Vifit	• <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG • <i>L. achidophilus</i> • <i>B. lactis</i>	1 x 10 ¹⁰ KVE per 200 ml	Per glas van 200 ml €0,36

De melkdrankjes in de supermarkt zijn relatief gezien een stuk goedkoper dan de poeders en capsules, deze bevatten echter wel melk en lactose. Goed betaalbare capsules zijn bijvoorbeeld te koop bij de apotheek, eigen merk van Mediq, hiervan zijn alle stammen en kolonievormende eenheden goed vermeld. De genoemde stammen hierbij zijn echter niet naar voren gekomen in de onderzoeken bij het literatuuronderzoek. Hierdoor zie je dat je als diëtist samen met de cliënt tot een oplossing moet komen. Maak bij een advisering bespreekbaar wat de kosten zijn en houd rekening met een eventuele allergie voor een van de bestanddelen.

Literatuur

1. Groot H & Gommer AM. Neemt het aantal mensen met allergie toe of af?. Internetsite Nationaal Kompas Volksgezondheid. Beschikbaar via: <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/allergie/trend/>. Geraadpleegd 2013 maart 25.
2. Groot H. Welke factoren beïnvloeden de kans op allergie?. Internetsite Nationaal Kompas Volksgezondheid. Beschikbaar via: <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/allergie/welke-factoren-beinvloeden-de-kans-op-allergie/>. Geraadpleegd 2013 maart 25.
3. James WPT & Garza C. Summary of the 24th Marabou symposium: nutrition and the human microbiome. *Nutrition Reviews* 2012;70: 87-94.
4. Huffnagle GB. De probiotica revolutie. Amsterdam: Uitgeverij Thoeoris; 2007. P 23-26.
5. Weichselbaum E. Probiotics and health: a review of the evidence. *British nutrition foundation nutrition bulletin* 2009; 34: 340-373.
6. Former-Boon M & Duinen JJ. Evidence-based diëtetiek. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2008 p. 16.
7. Former-Boon M & Duinen JJ. Evidence-based diëtetiek. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2008. p. 86.
8. Gutflora. Probiotica geschiedenis. Internetsite Gut Flora Foundation. Beschikbaar via: <http://www.gutflora.org/gezond/gezgesch.html>. Geraadpleegd 2013 juni 4.
9. Huffnagle GB. De probiotica revolutie. Amsterdam: Uitgeverij Thoeoris; 2007. p. 109-118.
10. Favier CF, Vaughan EE, Vos de WM & Akkermans ADL. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Applied Environmental Microbiology* 2002; 68: 219-226.
11. Floch MH. Intestinal microecology in health and wellness. *J clin gastroenterol* 2011; 45: 108-110.
12. Sanz Y. Gut *microbiota* and probiotics in maternal and infant health. *The American journal of clinical nutrition* 2011; 94: 2000-2005.
13. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman, DA & Brown, PO. Development of the human infant intestinal *microbiota*. *PLoS Biology*; 2007; 5: 1556-1573.
14. Wallace TC, Guarner F, Madsen K, Cabana MD, Gibson G, Hentges E & Sanders ME. Human gut *microbiota* and its relationship to health and disease. *Nutrition Reviews* 2011; 69: 392-403.
15. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT & Ley RE. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *PNAS* 2011; 108: 4578-4585.
16. Wang RF, Beggs ML, Erickson BD & Cerniglia CE. DNA microarray analysis of predominant human intestinal bacteria in fecal samples. *Molecular and Cellular Probes* 2004; 18: 223-234.
17. Stewart JA, Chadwick VS & Murray A. Investigations into the influence of host genetics on the predominant eubacteria in the fecal microflora of children. *Journal of medical microbiology* 2005; 54: 1239-1242.
18. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, Visser, de AGM & Vos, de WM. The host genotype affects the bacterial community in the gastrointestinal tract. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2001; 13: 129-134.

19. Qin J, Ruiqiang L, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto J, Hansen T, Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Dore J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich S, & Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing 2010: 464: 59-68.
20. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GF, Tap J, Bruls T, Batto J, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, Vos WM, Brunak S, Doré J, Weissenbach J, Ehrlich SD & Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011: 473: 174-180.
21. Wu GD, Chen J, Hoffman C, Bittinger K, Chen Y, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman, FD & Lewis J D. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011: 334: 105-108.
22. HMP-Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012: 486: 207-214.
23. Huffnagle GB, & Nover MC. *GI Microbiota and Regulation of the immune system*. New York: Springer Science + Business Media, LLC; 2008. P. 31.
24. Williams NT. Probiotics. *American journal of health system pharmacy* 2010: 67: 449-458.
25. Thomas DW & Greer FR. Probiotics, prebiotics in pediatrics. *American academy of pediatrics* 2010: 126: 1217-1231.
26. International scientific association for probiotics and prebiotics. Internet site isapp document guidelines for choosing a probiotic product 2009. Beschikbaar via: http://www.isapp.net/pp_intro.asp. Geraadpleegd 2013 april 9.
27. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabhuis J & Le Mair T. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline 2008. Internet site. Beschikbaar via: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf. Geraadpleegd 2013 mei 14.
28. Vreze M & Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics and synbiotics. *Food biotechnology* 2008: 111: 1-66.
29. Roberfroid M. Probiotics: the concept revisited. *The journal of nutrition* 2007: 137: 830-837.
30. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabhuis J & Le Mair T. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guideline 2011. Internet site. Beschikbaar via: http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_20111128.pdf. Geraadpleegd 2013 mei 14.
31. Douglas LC & Sanders ME. Probiotics and prebiotics in dietetics practice. *Journal of American dietetic association* 2008: 108: 510-521.
32. Martínez I, Kim J, Duffy PR, Schlegel VL & Walter J. Resistant starches types 2 and 4 have differential effects on the composition of the fecal *microbiota* in human subjects. *PLoS One* 2010: 5: 15046.
33. Wijk, van RG & Vaessen MHJ. *Het allergie formularium*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2009. p. 86-88.

34. Dirven-Meijer PC, Jong-Tieben LM, Besselink HJ & Jongh TOH. Eczeem. Huisarts en wetenschap 2004; 47: 300-309.
35. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell, DF & Tang MLK. Probiotics for treating eczema. The Cochrane database of systematic reviews 2009.
36. Torii S, Torii A, Itoh K, Urisu A, Terada A, Fujisawa T, Yamada K, Suzuki H, Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H, Sawada D, Nonaka A, Hatanaka M & Fujiwara S. Effects of oral administration of lactobacillus acidophilus L-92 on the symptoms and serum markers of atopic dermatitis in children. Int Arch Allergy Immunol 2010; 154: 236-245.
37. Gore C, Custovic A, Tannock GW, Munro K, Johnson K, Peterson C, Morris J, Chaloner C, Murray CS & Woodcock A. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics Lactobacillus paracasei or Bifidobacterium lactis on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. Clinical & experimental allergy 2011; 42: 112-122.
38. Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ, Salminen S & Isolauri E. Interaction of orally administered Lactobacillus rhamnosus GG with skin and gut *microbiota* and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. Clinical & experimental allergy: 2011; 41: 370-377.
39. Osborn DA & Sinn JKH. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. The Cochrane database of systematic reviews 2009: 4.
40. Lee AB, Seto BA & Bielory MD. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. American academy of allergy, asthma & immunology 2008; 121: 116-121.
41. Doege K, Grajecki D, Zyriax BC, Detinkina E, Eulenburg C & Buhling KJ. Impact of maternal suppletion with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis. British journal of nutrition 2012; 107: 1-6.
42. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach J & Vecchia C. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis. Epidemiology 2012; 23: 402-414.
43. Wickens K, Black P, Stanley TV, Mitchell E, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G. & Crane J. Aprotective effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. Clinical & experimental allergy 2012; 42: 1071-1079.
44. Osborn DA & Sinn JKH. Prebiotics in infants for prevention of allergy. The Cochrane database of systematic reviews 2013: 3.
45. Wu KG, Li TH & Peng HJ. Lactobacillus salivarius plus fructo-oligosaccharide is superior to fructo-oligosaccharide alone for treating children with moderate to severe atopic dermatitis: a double-blind, randomized, clinical trial of efficacy and safety. British journal of dermatology 2012; 166: 129-136.
46. Rozé J, Barbarota S, Butela M, Kapela N, Waligora-Duprieta A, Montgolfiera I, Leblanca M, Godona N, Soulainesa P, Darmauna D, Riveroa M & Duponta C. An α -lactalbumin-enriched and symbiotic-supplemented v. a standard infant formula: a v. a standard infant formula: a multicentre, double-blind, randomised trial. British journal of nutrition 2012; 107: 1616-1622.
47. Aa LB van der, Lutter R, Heymans HSA, Smids S, Dekker T, Aalderen WMC, Sillevs Smit JH, Knippels LMJ, Garssen J, Nauta AJ & Sprickelman AB. No detectable beneficial systemic immunomodulatory effects of a specific synbiotic mixture in infants with atopic dermatitis. Clinical & experimental allergy 2011; 42: 531-539.
48. Holtrop R. Acute diarrhea: oorzaken, diagnostiek en behandeling. Bijblijven 2003; 19: 170-176.
49. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV & Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. The Cochrane database of systematic reviews 2010.
50. Basu S, Paul DK, Ganguly S, Chatterjee M & Chandra PK. Efficacy of high-dose Lactobacillus rhamnosus GG in controlling acute watery diarrhea in indian children: a randomized controlled trial. Journal of clinical gastroenterology 2009; 43, 208-213.

51. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesaarano L, Spagnuolo MI, Vincenzo, de A, Albano F, Passariello A, Marco, de G, Manguso F. & Guarino A. Probiotics for treatment of acute diarrhea in children: randomized clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007; 18: 335-340.
52. Ritchie BK, Brewster DR, Tran CD, Davidson GP, McNeil Y & Butler RN. Efficacy of *Lactobacillus GG* in aboriginal children with acute diarrhoeal disease: a randomized clinical trial. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2010; 50: 619-624.
53. Dutta P, Mitra U, Dutta S, Ranjendran K, Saha TK & Chatterjee MK. Randomised controlled clinical trial of *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*), used as probiotic in clinical practice, on acute watery diarrhea in children. *Tropical medicine and international health* 2011; 16: 555-561.
54. Vandenplas Y & Hert SG. Randomised clinical trial: the synbiotic food supplement Probiotal vs. placebo for acute gastroenteritis in children. *Alimentary pharmacology and therapeutics* 2011; 34: 862-867.
55. Schneeberger PM. Maag-darminfecties en diarree. Interpretatie van medisch laboratoriumonderzoek. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2012. p. 263.
56. Johnston BC, Goldenberg, JZ, Vandvik PO, Sun X & Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *The Cochrane database of systematic reviews*: 11: 2011.
57. Huffnagle GB. De probiotica revolutie. Amsterdam: Uitgeverij Thoeis; 2007. p.128-129.
58. Ritchie ML & Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *Plosone* 2012; 7: e34938.
59. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD & Patole SK. Evidence based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Medicine* 2011; 9: 92: 1-13.
60. Rokka S & Rantamäki P. Protecting probiotic bacteria by microencapsulation: challenges for industrial applications. *Eur food res technol* 2010; 231: 1-12.
61. Huffnagle GB. De probiotica revolutie. Amsterdam: Uitgeverij Thoeis; 2007. p.73-77.
62. Piano del M, Carmagnola S, Ballarè M, Sartori M, Orsello M, Balzarini M, Pagliarulo M, Tari R, Anderloni A, Strozzi GP, Mogna L, Sforza F & Capsuro L. Is microcapsulation the future of probiotic preparations?. *Gut microbes* 2011; 2: 120-123.
63. Huffnagle GB. De probiotica revolutie. Amsterdam: Uitgeverij Thoeis; 2007. p.81-96
64. Flint H. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutrition reviews* 2012; 70: 10-13.
65. Huffnagle GB. De probiotica revolutie. Amsterdam: Uitgeverij Thoeis; 2007. p.92.
66. Huffnagle GB. De probiotica revolutie. Amsterdam: Uitgeverij Thoeis; 2007. p.41-61.
67. McDonald D, Vázquez-Baeza Y, Walters WA, Caporaso G & Knight R. From molecules to dynamic biological communities. *Biol Philos* 2013; 28: 241-259.
68. Koren O, Knights D, Gonzalez A, Waldron L, Segata N, Knight R, Huttenhower C & Ley RE. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol* 2013; 9 (1): e1002863.
69. MacDonalds NJ, Praks DH & Beiko RG. Rapid identification of high-confidence taxonomic assignments for metagenomic data. *Nucleic Acids Research* 2012; 40 (14): e111.
70. EVMI. EFSA keurt probiotica claims opnieuw af. Internet site EVMI. Beschikbaar via: <http://evmi.nl/marketing-sales/efsa-keurt-probioticaclaims-opnieuw-af/>. Geraadpleegd 2013 mei 11.

71. Zelst S. Markt voor probiotica stort in. Internet site vakmedium VMT. Beschikbaar via:
<http://www.vmt.nl/nieuws/vmt-nieuws/2013/markt-voor-probiotica-stort-in.193355.lynkx>.
Geraadpleegd 2013 mei 11.
72. Voedingscentrum. Hoeveel mag ik per dag eten?. Internet site Voedingscentrum.
Beschikbaar via: <http://www.voedingscentrum.nl/nl/hoeveel-mag-ik-per-dag-eten-.aspx>.
Geraadpleegd 2013 mei 2.
73. Voedingscentrum. Nederlandse voedingsmiddelentabel 2006. Stichting voedingscentrum
Nederland: Den Haag.

Bijlagen

Bijlage I.	Evidence tabellen
Bijlage II.	Interview met dr. Professor Eric Claassen
Bijlage III.	Volledige resultaten probiotica en prebiotica op de Nederlandse markt
Bijlage IV.	Dagmenu
Bijlage V.	Klachtenboekje

Bijlage I -Evidence tabellen-

Meta-analyses atopisch eczeem

Auteur (jaar)	Type studie	Aantal studies (populatie)	Interventie	Inhoudelijk resultaat	Level of evidence
Lee, J. e.a. ³⁹ (2008)	Meta-analyse	10 RCT's (n = 1581)	Preventie & behandeling van AE middels probiotica of placebo	Er is meer bewijs voor preventie van AE met probiotica dan voor behandeling. Significante risicoafname van 61% was te zien bij preventief behandelen van moeder en kind.	A1
Doege, K. e.a. ⁴⁰ (2012)	Meta-analyse	7 RCT's (n=2843)	Preventie van AE middels probiotica of placebo	Significante risico afname was te zien bij moeders die lactobacillen (p=0.045) hadden genomen ten opzichte van een mix probiotica (p=0.204).	A1
Pelucchi, C. e.a. ⁴¹ (2012)	Meta-analyse	18 RCT's (n=*)	Preventie van AE middels probiotica of placebo	Ze lieten een afname van incidentie zien van 20% op atopische dermatitis en IgE-geassocieerde atopische dermatitis	A1
Osborn, D.A. e.a. ³⁸ (2009)	Meta-analyse	5 RCT's (n=1477)	Preventie van allergische ziekten of voedselovergevoeligheid middels probiotica of controlegroep	Een significante afname was te zien in eczeem bij kinderen. Wanneer alleen studies zijn meegenomen die atopisch eczeem rapporteerden, zijn de resultaten niet significant bevonden. De bevinden waren niet consistent in de verschillende RCT's.	A1
Boyle, R.J. e.a. ³⁴ (2009)	Meta-analyse	12 RCT's (n=781)	Behandeling van eczeem bij kinderen middels probiotica of placebo	Onvoldoende bewijs voor aanbeveling behandelen van eczeem met probiotica. Uitkomsten van verschillende studies wel wisselend. Minder eczeem aangetoond bij behandeling met LGG, dit toonde wel een verband.	A1
Osborn, D.A. e.a. ⁴³ (2013)	Meta-analyse	4 RCT's (1218)	Preventie van allergie bij kinderen met prebiotica of placebo	Een significante afname van eczeem gezien door het gebruik van prebiotica bij kinderen tot 2 jaar. Er is nog onvoldoende bewijs voor routineus gebruik van prebiotica ter preventie van eczeem.	A1
AE = atopische eczeem; RCT = randomized clinical trial; LGG = lactobacillus rhamnosus GG; * = niet genoemd					

Studies atopisch eczeem

Auteur (jaar)	Type onderzoek	(n) Patiënten populatie	Interventie	Resultaat	Level of evidence
Wickens, K. e.a. ⁴² (2012)	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd	(425) Kinderen met hoog risico op allergische ziekten en atopische sensibilisatie	Bij 35 weken zwangerschap start met probiotica t/m 6 maanden bij geven van borstvoeding. Kind krijgt t/m 2 jaar probiotica. Twee groepen; 1. Lactobacillus rhamnosus HN001 (6×10^9 KVE/dag); 2. Bifidobacterium animalis subsp lactis HN019 (9×10^9 KVE/dag)	Lactobacillus rhamnosus HN001 halveerde de prevalentie van eczeem op 2 jarige leeftijd en duurde voort tot 4 jarige leeftijd. Bifidobacterium animalis subsp lactis HN019 had geen effect	A2
Torii, S. e.a. ³⁵ (2010)	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd	(20) kinderen van 5-13 jaar met AE, niet door koemelk veroorzaakt	Commercieel melkproduct met bacterie L-92 3×10^{10} KVE/dag werd gegeven voor 8 weken bovenop reguliere behandeling.	De symptomen van AE verbeterde significant.	A2
Gore, C. e.a. ³⁶ (2011)	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd	(208) Kinderen van 3-6 maanden oud met eczeem	Ze kregen 3 maanden 10^{10} Lactobacillus paracasei CNCM I-2116 of Bifidobacterium lactis CNCM I-3446 vermengd in gehydrolyseerde kunstvoeding.	Geen gezondheidsvoordeel met genoemde probiotica bij de behandeling van eczeem.	A2
Nermes, M. e.a. ³⁷ (2011)	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd	(39) Kinderen met AE van 1-12 maanden	Behandeling van AE, 3 maanden kregen ze gehydrolyseerd kindervoeding met LGG (ATCC 53103) 5×10^7 KVE per gram of placebo	Een verbeterde barrière functie en ontwikkeling van immuunreacties.	A2
Wu, K.G. e.a. ⁴⁴ (2011)	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd	(60) Kinderen met AD van 2 -14 jaar oud	Behandeling met synbiotica (Lactobacillus salivarius PM-A0006 en fructo-oligosaccharide) of prebiotica (fructo-oligosaccharide)	De combinatie van L. salivarius en fructo-oligosaccharide heeft een beter effect op de behandeling van AF dan prebiotica alleen.	A2
Rozé, J. e.a. ⁴⁵ (2012)	Dubbelblind, gerandomiseerd	(97) kinderen die geen moedermelk kregen	Preventie van AE. Kinderen kregen 6 maanden voeding met synbioticum (Lactobacillus rhamnosus LCS 742 en bifidobacterie longum subsp infantis M63 en 0.02 g FOS en 0.40 g GOS per 100 ml voeding) of standaard kunstvoeding.	Bij 6 maanden werd minder AE geobserveerd in behandelgroep dan in controlegroep ($P < 0.05$). In behandelgroep huilden de kinderen minder.	A2

Aa, L.B. van der, ⁴⁶ (2012).	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd	(90) kinderen met AE <7 maanden oud	Kunstvoeding met Bifidobacterium breve M-16V en mix van galacto-oligosaccharides en Fructo-oligosaccharides (Immunofortis®), of zelfde voeding zonder synbiotica voor 12 weken	Geen verschillen aangetroffen in de placebo en synbiotica groep. Hierbij werd gekeken naar IL-5, IgG1, IgG4, CTACK, TARC levels en cytokines	A2
<i>KVE = kolonievormende eenheden; AE = atopisch eczeem; LGG = lactobacillus rhamnosus GG</i>					

Meta-analyses infectieuze diarree

Auteur (jaar)	Type onderzoek	Inhoudelijk resultaat	Level of evidence
Allen, S.J. e.a. ⁴⁸ (2011)	<i>Meta-analyse</i>	Probiotica is veilig en heeft duidelijk voordelen in het verkorten van de duur en afname van de ontlastingsfrequentie bij ID. Wel is meer onderzoek nodig om specifieke soorten probiotica bij specifieke doelgroepen vast te stellen.	A1
<i>ID = infectieuze diarree</i>			

Studies infectieuze diarree

Auteur (jaar)	Type onderzoek	(n) Patiënten populatie	Interventie	Resultaat	Level of evidence
Dutta, P. e.a. ⁵² (2011)	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd	(148) kinderen in het ziekenhuis 6-24 maanden oud met diarree	Krijgen van het probioticum L. sporogenes (B. coagulans) of placebo.	L. sporogenes (B. coagulans) heeft geen therapeutische meerwaarde als aanvullende behandeling op ORS bij kinderen met diarree door rotavirus.	A2
Vandeplass, Y. e.a. ⁵³ (2011)	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd	(111) kinderen met ≥4 keer waterige ontlasting in 24 uur en milde uitdroging	Behandeling met synbioticum of placebo en ORS. Streptococcus thermophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium lactis, fructo-oligosaccharide, ascorbinezuur.	Afname duur van de diarree, behandelgroep 3 dagen en controlegroep 4 dagen (p = <0.005). Op dag 2-3, behandelgroep, had 21% van de kinderen normale ontlastingsconsistentie v.s. 2% controlegroep.	A2
Basu, S. e.a. ⁴⁹ (2009)	Gerandomiseerd, geblindeerd, gecontroleerde studie	(559) Kinderen met acute waterige diarree over een periode	De deelnemers zijn verdeeld in drie groepen, ze kregen standaardbehandeling met ORS of ze kregen ORS en LGG in de hoeveelheid 10 ¹⁰ of in de hoeveelheid 10 ¹² dit kregen zij 2x per dag 7 dagen lang.	De frequentie, duur van de diarree, behoefte aan intraveneuze therapie en ziekenhuis opname waren lager in beide interventiegroepen. Geen significant verschil is aangetroffen in beide	A2

		van een jaar		interventiegroepen. Geen complicaties zijn opgetreden door het gebruik van LGG.	
Canani, R.D. e.a.⁵⁰ (2007)	Gerandomiseerd en gecontroleerde klinische studie	(571) kinderen van 3-36 maanden oud met acute diarree	Ze kregen ORS of Lactobacillus rhamnosus GG; Saccharomyces boulardii; Bacillus clausii O/C84, N/R84, T84, SIN84; mix van L delbrueckii var bulgaricus LMG-P 17500, Streptococcus thermophilus LMG-P 17549, L Acidophilus LMG-P 17503 en Bifidobacterium bifidum LMG-P17550; of Enterococcus faecium SF68.	Gemiddelde duur van de diarree was significant lager bij kinderen die LGG en de mix van vier stammen kregen dan kinderen die alleen ORS kregen. 1 dag na inname van probiotica was de ontlastingsfrequentie significant lager in de LGG en mix groep dan in alle andere groepen.	B
Ritchie, B.K. e.a.⁵¹ (2010)	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd	(64) Kinderen van 4 maanden tot 2 jarige leeftijd met acute diarree (> 3 waterige ontlasting per dag)	Kinderen kregen Lactobacillus GG 5 x 10 ⁹ KVE, 3 keer per dag, 3 dagen lang of een placebo.	Probiotica liet de duur van de diarree, het totaal aan ontlasting frequentie niet afnemen. Een kleine, significante afname is waargenomen qua ontlastingsfrequentie op dag 2 bij de behandelgroep.	A2
ORS = orale rehydration solution/orale rehydratie oplossing; KVE = kolonievormende eenheden; LGG = Lactobacillus rhamnosus GG					

Meta-analyses antibiotica geassocieerde diarree

Auteur (jaar)	Type studie	Aantal studies (populatie)	Interventie	Inhoudelijk resultaat	Level of evidence
Johnston, B.C. e.a.⁵⁵ (2011)	Meta-analyse	16 RCT's (3432) kinderen van 0 t/m 17 jaar	Krijgen van antibiotica en probiotica, placebo of geen behandeling	De incidentie van ADD was 9% bij de inname van probiotica en 18% in de controlegroep. Geen statistisch significant verschil in incidentie van bijwerkingen tussen beide groepen is aangetroffen. Gemiddelde duur van de diarree neemt mogelijk af met ¾ dagdeel. Beschermend effect door L. rhamnosus en blijkt statistisch significant bij dosering van ≥ 5 miljard KVE/dag.	A1
Ritchie, M. L. e.a.⁵⁷ (2012)	Meta-analyse	74 RCT's (10351) Alle leeftijden	Onduidelijk	Probiotica heeft een positief significant effect op acht verschillende gastro-intestinale ziekten waaronder ADD.	A1
ADD = antibiotic geassocieerde diarree; RCT = randomized clinical trial; KVE = kolonievormende eenheden;					

Bijlage II -Interview met prof. dr. Eric Claassen-

Voor mijn afstudeeropdracht ben ik onderzoek aan het doen naar evidence based behandelingen met probiotica voor een kindardiëtist. Ik probeer met de informatie vooral een praktische vertaalslag te maken, zodat mijn opdrachtgeefster hiermee direct aan de slag kan. Ik heb de intentie het gesprek maximaal een uur te laten duren. Zaken die aanbod komen tijdens het gesprek zijn uiteenlopend, ik start met algemene vragen daarna wil ik een aantal van mijn conclusies bespreken en afsluitend zou ik graag nog wat praktische zaken willen bespreken.

Vindt u het goed als ik het gesprek opneem? 'Ja'

Mag ik uw naam vermelden in mijn scriptie? 'Ja'

Rond 2,5 à 3 jarige leeftijd hebben de darmen van een kind de microbiële samenstelling van een volwassene en daarmee ook de functionele eigenschappen van de darmen van een volwassene, klopt dit? Betekend dit dan ook dat resultaten van onderzoeken, uitgevoerd op volwassenen, naar de invloed van probiotica op een bepaalde aandoening, ook geldt voor kinderen vanaf 3 jaar? *De darm zelf ontwikkelt zich naar aanleiding van de darmbacteriën, dat wil dus zeggen dat de darmontwikkeling anders is bij een kind met een keizersnede gehaald dan bij een kind met een vaginale bevalling. Die laatste krijgt sneller een populatie met bacteriën. Waardoor ook bijvoorbeeld de vlok lengte van de villi sneller lang wordt. En de darm sneller Quote en Quote volwassen wordt en natuurlijk ook de darm inhoud, dus de bacteriële inhoud. Dat varieert dus er zijn ik denk als je kijkt naar goede studies zijn er niet meer dan 60 goede klinische studies, dus met mensen, van kinderen onder de twee jaar waarin dat goed bekeken wordt dus er is niet veel goede literatuur, maar wat je daaruit kan afleiden is eigenlijk dat de darm volwassen is tussen het eerste en het tweede levensjaar zo'n beetje. Dus iets eerder dan 2,5 jaar zou ik zeggen, is die darm volwassen. Maar als je gaat kijken naar immunologisch volwassen, oftewel wanneer kan de darm goed en kwaad onderscheiden, als je een broodje Salmonella hebt moet een kind dat natuurlijk kunnen herkennen. Dan zou de kinderdarm dat in principe al vanaf zes maanden kunnen, dus dat is alweer veel vroeger. Dus als je de vraag stelt, zoals je hem net stelt, is hij complex want dan is het de vraag eigenlijk meer, wat bedoel je? Immunologisch volwassen, voedseltechnisch volwassen, dus dan wordt het antwoord ook anders. In ieder geval is het zo dat als je kijkt naar literatuur met name over de rol van de darm, bij bijvoorbeeld atopisch eczeem of bij astma, dan zie je wel duidelijk dat de groep kinderen onder de 10 á 11 jaar anders reageert dan de groep kinderen boven de 10 á 11 jaar. Dus dan zie je wel dat die leeftijd een duidelijk verschil maakt op het type invloed dat je voeding kan hebben op je afweersysteem. Maar dan ligt dat toch weer wat later of langer, je blijft langer beïnvloedbaar dan strikt die 1,5 á 2 jarige leeftijd in de opleiding van het systeem. Dus als je kijkt naar probiotica bijvoorbeeld dan is het verhaal al weer heel anders, want dat werkt bij de helft van de kinderen helemaal niet en bij de andere kinderen werkt het dus vooral in dat hele vroege stadium, werkt het heel goed. Dus daar zie je wel dat hoe ouder je wordt hoe moeilijker het wordt om tegen het immuunsysteem van de darm in stoffen te geven die zelf een afweerreactie opwekken. Een probioticum bijvoorbeeld is zelf een bacterie, als je dat neemt, dan kan het wel effect hebben, maar hij kan nooit blijven zitten want het immuunsysteem van de darm gooit hem er gewoon uit. Dus hoe jonger je bent en hoe jonger je een probioticum neemt, hoe beter dat hij blijft zitten en hoe beter dat hij ook een effect kan hebben. Ja, voor de rest van zijn leven zegt u? Ja. Onderzoek wat gedaan is, moet je heel letterlijk nemen dus welke*

probiotica soort ze hebben gebruikt, en bij welke leeftijd, daarvoor kan je het ook echt alleen gebruiken in de praktijk. *Ja dat zou je kunnen zeggen en dat mag.* Maar aangezien die darmbacteriën op een bepaald niveau zijn vanaf 2 jarige leeftijd, dan denk ik dus dat als je een bepaald onderzoek hebt wat gedaan is op volwassenen met een bepaalde probiotica soort die een goed effect had op een bepaalde ziekte... *Dat kan je in ieder geval niet vertalen naar kinderen, dat is iets wat zeker is. Wat je als vuistregel kan nemen is dat onderzoek dat bij volwassenen gedaan is voor kinderen tot 10 jaar volstrekt irrelevant. Dus dat is heel simpel, wil je iets zeggen over probioticagebruik bij kinderen dan zul je moeten zoeken in de literatuur naar dat specifieke probioticum in die specifieke leeftijdsgroep. Je kunt wel up, dus je kunt wel zeggen als er een studie bij kinderen van 2 tot 4 dan zou ik wel durven zeggen dat als je daar wat vind dan kan je het wel naar boven vertalen. Dat is anders, met mijn literatuurkennis zou ik dat wel durven zeggen. Maar naar beneden zou ik absoluut niet durven. Dan lijkt zo rond 10 á 11 jaar toch wel een breuk. Dus onder die leeftijd moet je echt specifieke studies zoeken.* Dat komt dan zo in me op, als de darmen dan toch al dat niveau hebben bereikt, kan dat dan ook niet? *Goed punt ja.*

Naamgeving probiotica; vaak wordt uitgelegd dat eerste deel van de naam het geslacht is, het tweede deel is de soort en het laatste deel is de stam. Bacteriën van het zelfde geslacht hebben niet dezelfde werking in het lichaam. In onderzoeken word soms de naam heel precies aangegeven en soms ook niet, dan wordt alleen *Lactobacillus rhamnosus* genoemd. Wat is nu echt belangrijk bij het adviseren van bepaalde soorten probiotica? Waar moet je op letten bij de naamgeving? *Ik heb zo'n plaatje van Ger Rijkers, als je twee Lactobacillus achidophilus met elkaar vergelijkt, dan heb je de kans dat ze genetisch net zo veel van elkaar verschillen als Einstein van een goudvis. Dus je kunt niet zeggen Lactobacillus achidophilus want dat zegt helemaal niets. Het gaat echt om het stamnummer. Het stamnummer wat daar achter zit, als dat werkt dan kan je van die stam zeggen, die werkt en van alle andere Lactobacillus achidophilus kun je helemaal niets zeggen.* Toch wordt dat in onderzoek heel vaak niet genoemd. *Dat is wat anders.* Dus eigenlijk kan ik de onderzoeken in de prullenbak doen? *De onderzoeken waarin geen stamnummers genoemd worden maar alleen Lactobacillus casei, Lactobaillus plantarum. Je hebt Lactobaillus plantarum maar je hebt ook Lactobaillus plantarum WCSF, dat is van Wageningen centre for food sciences. Daarvan weten we precies wat hij doet. Maar Lactobacillus plantarum, ja daar kan ik al honderd bacteriën oplepelen die helemaal niets doen. Dus inderdaad, alle studies waar de stamnummers niet genoemd worden, ten eerste is het een schande, want de referenten van die internationale tijdschriften moeten zeggen van wat is de stam? En ten tweede kan je die gewoon weggooien, want daar heb je helemaal niets aan. Ook echt ook niet een beetje, dat is echt Einstein en een goudvis. Dat heeft geen enkele zin.* Maar soms dan zie je staan *Lactobacillus GG.* Nee, maar *LGG* is in feite wel een stamnaam want *Lactobacillus Goldin en Gorbach*, dat is een specifieke bacterienaam, daarvan weten we precies welke bacterie dat is. Maar dat is toch het zelfde als *Lactobaillus rhamnosus GG*? Of is dat weer iets anders dan? *Dat is toevallig het zelfde als Lactobacillus rhamnosus GG, maar Goldin en Gorbach zijn de twee mensen die de bacteriën getypeerd hebben, en daarvan is de stamnummer precies bekend, die is bij de ATCC gedeponeerd en dat is een Lactobacillus rhamnosus inderdaad die bekend is en eigenlijk in feite is het een merknaam. Net zoals Lacobacilus casei shirota van Yakult die is genoemd naar Shirota, de ontdekker van die bacterie of de isoleerder van die bacterie, maar daarvan weten precies welke stam dat is, dat is niet zomaar een lactobacillus casei. Dus daar geldt dat weer niet voor. Maar nogmaals omdat je precies weet welke bacterie het is en de genetische sequentie kent. Dus tenzij hij gedeponeerd is bestaat hij in feite niet. Dus dat is ook belangrijk, alle stammen moeten tegenwoordig gedeponeerd zijn. Dan kan je*

hem terugzoeken. Dus je kunt gewoon terugzoeken en bestellen, je kunt elke stam bestellen die in een publicatie staat bij de bacteriebank en dan kan je daar zelf weer experimenten mee doen. Dus daarom moet hij ook beschreven worden want je kan niet zeggen stuur mij maar een *Lactobacillus plantarum* of een *rhamnosus* want ja, dan weten ze nog niets. Want, ik ook aan het zoeken geweest naar welke probiotica soorten verkocht worden, maar dan wordt ook niet altijd de stam genoemd. Is dat dan eigenlijk ook niet... Nee want op websites en zo willen ze dat ook helemaal niet want ze gebruiken vaak ook fantasie namen, dus in feite kan je al die producten kan je gewoon meteen schrappen, die mag je dus niet gebruiken. Ik vind het ook zo vreemd dat het dan toch zo vaak slecht beschreven wordt. Dat is ook een van de dingen waar de EFSA nu bezwaren tegen maakt. Het mag dus ook niet meer, het is verboden. Sinds 14 december is het ook verboden om je op die manier te profileren, dus de mensen die dat nog doen... Die zullen dan de VWA zeker ook een tik op hun vingers gaan krijgen wanneer dat weet ik niet.

Cora Derksen hoorde op het symposium 'probiotics, prebiotics for pediatrics' dat de samenstelling van de darmen in de eerste jaren van het leven wordt bepaald onder invloed van omgevingsfactoren, de microbiële samenstelling van de moeder, borstvoeding etc. Toch is uit tweelingen onderzoek ook gebleken dat genen ook van invloed zijn. Zo lijkt de microbiële samenstelling van een-eiige tweelingen meer op elkaar dan die van twee-eiige tweelingen en die van twee-eiige tweelingen lijken weer mee op elkaar dan die van niet bloedverwanten. Toch blijkt ook voeding en inspanning de samenstelling te kunnen wijzigen. Voeding sowieso, kijk heel simpel, goede bacteriën groeien eigenlijk vooral op wat ze prebiotica noemen dus oplosbare voedingsvezels zoals galacto- en fructo-oligosaccharides, die zitten vooral in de groenten als uien, knoflook, prei, artisjokken, aardperen, schorseneren, witlof. Slechte bacteriën groeien vooral op simpele suikers. Dus wat je ziet in de verwesternisering van ons dieet, meer simpele suikers, meer frisdrank en weg van de groenten die ik net noem, dan krijg je dat je darmbacteriën gewoon verschuiven van meer bifidobacteriën naar meer clostridia. Zo simpel is dat en dan krijg je ook meer diarree. Dat is niet de bedoeling maar dat is wel wat gebeurt. Voeding is heel belangrijk, stress is ook belangrijke maat voor het veranderen, ook sporten, topsporters, zie je ook dat van hen de darmsamenstelling verandert. Maar ja ik denk dan, hoe zit het dan, als die eerste jaren zo belangrijk blijken te zijn en dat het toch nog heel erg beïnvloed wordt door andere factoren, zijn die eerste jaren dan wel heel belangrijk? De eerste jaren zijn essentieel. Wat er gebeurt natuurlijk, je moet je voorstellen Je hebt dus in je darm honderdduizend miljoen bacteriën, 10^{14} bacteriën, dat zijn tien keer meer bacteriën dan dat je lichaamscellen hebt. Die verzamel je in de eerste maanden van je leven. Niet langer dan de eerste zes maanden van je leven. Op dat moment, na die zes maanden, gaat je darm, ook afweerrespons maken tegen de darminhoud om te zorgen dat je darm een veilige plek is, want je wilt niet dat zomaar elke bacterie je lichaam in kan. Dus wat er eigenlijk gebeurt na die eerste zes maanden van je leven, is er in het slijm van je darm is er zoveel IgA specifiek tegen je darmbacteriën dat nieuwe bacteriën niet meer door kunnen komen. Dus dat wil zeggen als je een antibiotica behandeling krijgt, een breed spectrum antibiotica, dat is heel heftig en dan ben je het grootste deel van je darmbacteriën kwijt maar door die afweerrespons, groeien alleen die bacteriën terug die niet afgeweert worden dus je krijgt altijd weer je oude profiel terug. Dus als we bij jou theoretisch zoveel antibiotica geven dat je darm helemaal leeg is van darmbacteriën, dat kan helemaal niet echt, maar stel je dat voor, dan krijg je precies weer het zelfde bacterie profiel terug van wat je voorheen had, vanwege je afweerrespons, en daar komt dat door. Dus je kan het tijdelijk beïnvloeden, maar..... Je kan het tijdelijk beïnvloeden maar uiteindelijk als je weer qua voeding en andere zaken in balans bent, dat is natuurlijk wel

belangrijk, verkeerde voeding, echt veel suiker en dergelijke komt die clostridia weer terug en dan krijg je ook een ander profiel. Wat pas weer veranderd als je weer normaal gaat eten. Ja. Dus het opleidingscircuit in de eerste zes maanden geeft tolerantie en die tolerantie wil per definitie zeggen dat er ook afweer is en je levensprofiel wordt dus gevormd in dat verhaal, daardoor is hij heel stabiel en kan je gewoon tweelingen die 60 jaar uit elkaar geleefd hebben die kan je gewoon, als ze het eerste jaar bij de moeder geleefd hebben, aan hun poep kan je ze gewoon aan elkaar matchen. Op hun poepprofiel, bacterieprofiel kan je ze zo bij elkaar zoeken, 1 op 1, dat verandert niet meer.

Kent u de MetaHIT studie? Hierin is het genetisch potentieel van de *microbiota* onderzocht. Hierin wordt verondersteld dat de ontdekte genen grotendeels door alle participanten gedeeld worden. Er zou een vaste functionele kern zijn welke nodig is voor functioneren van het ecosysteem in de darm. In een ander onderzoek zijn enterotypes vastgesteld, *bacteroides*, *prevotella* en *ruminococcus*. Zij zeggen weer dat iedereen onder een van die drie types valt. De enterotypes zouden niet te verklaren zijn aan BMI, geslacht, DNA, leeftijd, nationaliteit. Voeding beïnvloed het enterotype wel. *Drie enterotypes ja, maar dat staat onder discussie, dus ik weet niet waar je naartoe wilt met die...* Nou ja, ik ben dan aan het zoeken en..... *Nou ik ken hele goed wetenschappers, mensen die al 20 jaar in het veld zitten en gewoon ruzie hebben over die enterotypes. Dus ik zou die enterotypes even uit je rapport halen of zeggen van men hoopt dat er drie enterotypes zijn waardoor het indelen van het gemiddelde poepprofiel van de gemiddelde burger wat makkelijker wordt. Maar de discussie is zo groot dat ik daar geen uitspraken over ga doen. Ik zou er geen uitspraken over doen.* Onderzoek van het HMP-consortium 2012, zeggen dat iedereen een individuele microbiële samenstelling heeft. *Maar dat is dus ook het punt, bijvoorbeeld de afgelopen twee dagen in Londen, was er een groot congres over probiotica, waaruit weer blijkt dat de onderlinge variatie tussen individuen, die is groter dan de invloed van dieet, dus om maar aan te geven dat dit veld ontzettend moeilijk is, want je kunt dus geen dieetstudies doen bijna, de onderlinge variatie van persoon tot persoon, van jou naar je zusje, naar mij, die is zo groot dat als wij alle drie het zelfde dieet zouden nemen heeft dat minder effect dan onze onderlinge variatie. Dus vergelijken met andere groepen op grond van dieet is op dit moment in de wetenschappelijke wereld wordt dat gezien als nagenoeg onmogelijk. En dat komt dus omdat de onderlinge variatie van die hele samenstelling van bacteriën die tienduizenden verschillende bacteriën die je in je darm hebt, die is gewoon zo groot dat verschil, dat je puur alleen met dieet niet zomaar dieet A dieet B neer kunt zetten. Dus daar wordt hard aan gewerkt maar de hoeveelheid analyses die je daarbij nodig hebt die zijn zo groot dat dat echt nog een jaar op drie, vier, vijf gaat duren voordat we weten waar we moeten kijken. Werk van Harry Flint, die is daar echt de grote expert in, en die heeft dat ook gewoon zo gezegd. Maar het is nog te vroeg. Is dit dan ook de reden dat veel onderzoeken elkaar zo kunnen tegenspreken? Dat is een belangrijke reden dat veel onderzoeken elkaar tegenspreken. Is dat je aan het begin van de rit een heterogene populatie vrijwilligers hebt, dat klopt. Dus dat is bijna niet vast te stellen? Nou ja, je kan dus zeggen, wat je kan doen is, je kan zeggen nou ik wil dus niet gaan kijken naar de hele darm, wat we dus bijvoorbeeld gaan doen is alleen maar kijken naar de Bifidobacteriën of alleen maar naar Fecalibacterie prausnitzii, eentje die bij IBD heel belangrijk is, dus je kunt dus wel zeggen ik ga de vrijwilligers sorteren op een familie of op een bacterie en dan kijken naar mensen met heel veel Fecalibacterie prausnitzii, en mensen met heel weinig Fecalibacterie prausnitzii, dat zijn vaak IBD patiënten, mensen met de colitis ulcerosa en de ziekte van crohn. Dan heb ik die twee groepen al gescheiden tussen veel en weinig, en dan ga ik met dieet kijken wat het zelfde dieet in die twee groepen doet, dat kan. Maar dan kijk je dus maar naar één serotype bacteriën, en niet naar het hele profiel. Ook bij obese mensen*

zie je dat ook heel erg, dat die zo'n ongelofelijk divers poepprofiel hebben dat de studies daarvan heel moeilijk terug te leiden zijn tot algemene dieetregels. Dat was dus voor mij heel erg verwarrend hier zeggen ze dit, daar zeggen ze dat. Dus die enterotypes is nogal twijfelachtig en waarschijnlijk is het dus..... *Ja die enterotypes is wat mij betreft is die discussie nog niet ver genoeg om dat in het stuk werk dat jij wilt doen op te nemen want dan ga je echt een brug te ver, er zijn professoren die hier al 20 jaar in zitten en het nog niet snappen dus, als je dat niet snapt dan zeg ik nou dat klopt, want wij snappen het ook niet. Dus daar zou ik even wegblijven. Dan kan je gewoon zeggen dat is heel leuk die enterotypes, en we hopen dat het doorzet maar er is net zoveel tegen als voor.* Ja, ik had er ook al zoiets van gemaakt inderdaad maar als ik het dan zelf nalees dan denk ik wat lastig zeg, en ik wordt dan onzeker over mezelf, of ik wel begrijp wat er allemaal staat. *Het is zoals ik het zeg, daar hoeft je niet onzeker over te voelen, want dat voel ik me ook en met mij vele anderen.*

Veel onderzoeken spreken elkaar tegen, ik heb tot nu toe het idee dat dit onder andere ligt aan het gebruik van verschillende probiotica soorten, andere doseringen, omdat iedere persoon anders is en ook zijn voeding anders is en in sommige gevallen misschien de analyse methode. Klopt dit? Zijn er nog meer zaken wat dit kan verklaren? *Alle redenen die gevarieerde resultaten in onderzoek kunnen verklaren zijn stammen, doseringen, beschikbaarheid, gebruiksduur, de gastheer zijn mogelijke aanleg voor allergie, genetische aanleg voor microbiële samenstelling, gevoeligheid voor kolonisatie, therapietrouw, omgevingsfactoren die de kolonisatie hebben beïnvloed zoals de flora van de moeder en de manier van bevallen, de voeding tijdens de vroege jaren en overgang naar vaste voeding, de inname van prebiotica en antibiotica, algemene microbiële belasting, andere immunomodulerende invloeden en slechte opzet van studies, dus dat is te weinig vrijwilligers zitten in je studie en je studie gewoon simpelweg niet goed ontwikkeld is. Dit zijn de redenen, meer hoeft je er ook niet te weten, dit zijn ze.*

Veel studies laten positieve resultaten zien als het gaat om de resultaten van probioticagebruik op een bepaalde ziekte, toch worden er vaak nog geen aanbevelingen gedaan voor gebruik omdat de soort nog beter vastgesteld kan worden, de hoeveelheid of omdat onderzoeken elkaar tegenspreken. Vindt u het desondanks toch mogelijk probiotica te adviseren aan cliënten? Hebt u ideeën hoe je hier het veiligste mee om kan gaan? *Er is een stuk van Floch, die een goed overzicht geeft van waar kan je als wetenschapper, dus niet als EFSA, maar als wetenschapper van zeggen waar werken probiotica, dat is infectieuze diarree bij kinderen, antibiotica geassocieerde diarree bij kinderen en volwassenen, pouchitis, colitis ulcerosa bij het aanhouden van een remissie, immuunrespons, denk hier even aan griep en infectieuze diarree en atopisch eczeem. Hiervan kan je zeggen dat probiotica echt goed werkt. Dat noemen we dus de A claims. En hier voel ik me veilig bij, maar nogmaals, de EFSA heeft er niet eentje goedgekeurd, dus dat is weer een heel ander verhaal.* Ik heb ook een aantal Cochrane studies gelezen en daar staat dan vaak het werkt wel maar er moet nog meer onderzoek gedaan worden, dat is fijn, maar wat kan ik daar nu dan mee? *Ja nu niets.* Want ja, want in principe is het zo dat bij deze mensen, als er geen andere rare dingen aan de hand zijn is het ook wel veilig om te gebruiken. *Als je het gewoon oraal gebruikt, want dat is wel een voorwaarde, je moet dat natuurlijk niet gaan indruppelen met een sonde, dat moet je niet doen, dat is niet handig en niet fijn. Maar als je het gewoon oraal gebruikt, dan is er niets aan de hand.*

Cora Derksen wilde eigenlijk het liefste alles weten over klachten die met probiotica en prebiotica te behandelen en hoe ze dit evidence based in kan zetten. Helaas was het voor mij niet mogelijk om

alles goed te onderzoeken omdat dit te veel is, daarom hebben we een keuze gemaakt in veel voorkomende klachten maar ook zaken waarvan ze al redelijk goed onderbouwd zijn. Zo kwamen we op atopisch eczeem en diarree klachten.

Behandeling van antibiotica geassocieerde diarree met probiotica bij kinderen blijkt positieve resultaten te geven. In onderzoeken wordt genoemd dat een inname van minimaal 5 miljard kolonievormende eenheden per dag en direct te starten met inname van probiotica, gelijk aan de antibiotica kuur. Bent u het hiermee eens? *Tegenwoordig denken we dat het minimum wel eens op 10 miljard zou kunnen liggen, maar goed. 5 miljard is ook goed. Lager heeft idd. niet zo veel zin. In de studie van Flinn kan je ook zien dat het eigenlijk 10 miljard zou moeten zijn.* Dus als je gaat adviseren. *Ja dan kan je zeggen neem twee doses.*

Hoe kan inname van probiotica het beste gedaan worden naast een antibiotica kuur, paar uur ervoor, of juist erna? *Ja probiotica en antibiotica kan je tegelijkertijd nemen, heel veel probiotica zijn niet gevoelig voor de bestaande antibiotica, daar heb ik ook nog een plaatje van. Die laat zien dat de meeste probiotica relatief goed door de antibiotica heen komen, dus ja dit kan je goed samen gebruiken. Heel veel probiotica die in europa op de markt zijn die goed bestand tegen antibiotica en daarom ook fantastisch geschikt om tegelijkertijd te nemen. 55 Europese producten geanalyseerd, en dan zie je dat 59% van die producten zijn resistent tegen 1 antibioticum, 19 % tegen twee tegelijk en 11% tegen drie antibiotica tegelijk. Dus de meerderheid van de producten op de markt kun je met antibiotica tegelijkertijd nemen.*

Probioticagebruik kan de duur en de ontlastingsfrequentie van infectieuze diarree bij kinderen laten afnemen. Dat liet u net ook al zien op het plaatje en ik wilde vragen of u het daarmee eens bent, maar zei u zojuist al. *Ja, precies.* Hebt u hier nog opmerking of aanvullingen bij? *Nee, maar het is per product afhankelijk. Dus je moet wel gaan kijken per product of het waar is, want het is dus niet altijd zo. nee, ja precies, dus het is heel belangrijk wat je gebruikt. Precies, essentieel zelfs.*

Genezen van atopisch eczeem met probiotica is niet mogelijk, wel blijken de klachten iets af te nemen bij probioticagebruik. Bent u het hiermee eens? *Ja, je kunt wel de klinische effecten van het atopisch eczeem onderdrukken. Dus de eczeem zelf, maar kinderen blijven allergisch en je nog steeds mestcellen en IgE specifiek meten.* Weet u hoe dit komt? *Nou dat weet eigenlijk niemand maar de filosofie is dat (the old friends theorie), die gaat er vanuit dat de dendritische cellen in de darm die voelen als het ware in de feces of het veilig is of gevaarlijk en als die voor de gek gehouden worden dan denken ze dat het gevaarlijk is en die geven een signaal af aan de T-regulatorcells die zetten de t-cellen aan in de huid en daardoor krijg je atopisch eczeem. Dat wil heel simpel zeggen dat als je probiotica geeft aan de darm dan worden die dendritische cellen voor de gek gehouden, die denken dan dat alles oke is dat zeggen ze tegen de t-regulatorcells en die houden dan de t-cellen in de huid onder controle en dan krijg je geen atopisch eczeem maar je bent wel allergisch. Je bent en blijft allergisch alleen ze reageren niet en daardoor hebben ze geen last van die allergie die ook ongewenst is, vergeet niet dat allergie ook een ongewenste immuniteit is. Dat wil je niet, je wilt niet allergisch zijn, het is ook niet functioneel. Want je maakt alleen huid kapot, dus ongewenste niet functionele immuniteit en die kan je dus onderdrukken door de dendritische cellen in de darm voor de gek te houden. Dat kan je doen door wormen, dat gebeurt in Afrika, die kindjes hebben daar ook bijna nooit atopisch eczeem, dat komt omdat ze onder de wormen zitten, en je kunt het doen met bacteriën en*

daarvan is probiotica maar een manier waarop je dat zou kunnen doen want je zou het ook kunnen doen door microbacterium bovis, dus als je door de stal gaat lopen, bij de koeien heb je het zelfde effect en daarbij moet ook gezegd worden dat het maar bij de helft van de kinderen werkt. En bij de andere helft van de kinderen werkt het dus niet. Dus die blijven gewoon atopisch eczeem houden. Al gooi je er een vrachtwagen aan bacteriën in, dan blijven ze atopisch eczeem houden. Het werkt maar bij 47 % van de kinderen en alleen in combinatie met moedermelk.

Atopisch eczeem is preventief behandelbaar met probiotica, de beste resultaten worden gehaald wanneer de moeder minstens 4 weken voor het bevallen start met probiotica en het kind het eerste jaar en/of twee jaar. Bent u het hier mee eens? Hebt u hier nog opmerking of aanvullingen bij? *Ja vanaf het tweede trimester van de zwangerschap zelfs. In de zwangerschap al probiotica gaan gebruiken om het kind te beschermen. De guidelines vanuit Finland zijn na het eerste trimester starten en altijd in combinatie met minimaal vier maanden borstvoeding, dat is het allerbelangrijkste. Oké, het kind hoeft dan niet perse ook? Nee, want hij koloniseert gewoon. In Finland zie je nu ook dat bijna 20% van de kinderen constitutief Lactobacillus Goldin Gorbach tot expressie brengen, dus die krijgen ze van hun moeder mee en blijft gewoon zitten, dus die hoeven nooit een drankje te kopen in de supermarkt want die hebben ze van hun moeder al meegekregen, dus die hoeven nooit meer wat te kopen. Dus daar adviseren ze dat ook gewoon? Standaard aan mensen die daar... Ja Finnen die zijn natuurlijk wat verder in dit veld dan dat wij zijn. Al die studies met zwangere moeders komen ook uit Finland.*

Prebiotica en synbiotica blijken ook preventief te werken tegen de ontwikkeling van atopisch eczeem. Hier zijn nog niet erg veel studies naar gedaan. Bent u het hiermee eens? Hebt u hier nog opmerking of aanvullingen bij? *De rol van prebiotica bij atopisch eczeem staat onder discussie, dus zoals jij dat nu zegt zou ik dat niet zo hard durven roepen, staat echt onder discussie. Op zich is het wel logisch want of je nou een probiotica neemt uit een flesje of een pilletjes of dat je je eigen quote en quote probiotische bacteriën stimuleert met prebiotica, dat is natuurlijk het zelfde. Maar de studies zijn toch wel... er zijn onvoldoende studies, laat ik het zo zeggen. Synbiotica is niets, dat bestaat niet. Want een synbiotica is niets anders dan een probioticum en prebioticum samen, dus dat kan je gewoon meteen schrappen want dat is niets, ik bedoel, dat is alleen maar de combinatie van..Ja, Ja, maar dat dit beter werkt dan een van de twee los.. Ja maar daar vind ik nog onvoldoende studies naar om dat te kunnen concluderen. Net als voor de prebiotica geldt dan verder automatisch geldt dan ook dat je dat niet kan concluderen omdat daar heel weinig studies van zijn en zeker met te weinig patiënten ook. Dus dat is wetenschappelijk nog niet helemaal goed uitgezocht. Maar je zou het wel zeggen, ik ben het wel eens met de stelling. Maar als je zegt is het wetenschappelijk bewezen, dan zeg ik van nou dat zie ik nog niet zo, maar ik ben het er wel mee eens. Vind u dat een diëtist dit toch kan adviseren? Nou daarom had ik dat lijstje, dat komt binnenkort ook in het NTVD dat lijstje, ik heb een lijstje gemaakt van die groenten die ik net opnoemde, die kan je nog naluisteren, en die groentes zou je als diëtist zeker mee moeten nemen. En dus zeggen, nou heb je problemen met dat, denk even artisjok, denk even asperges, denk even witlof, dat soort groente, daar zitten heel veel van deze vezels in, oplosbare voedingsvezels, en dat zou je als diëtist mee moeten nemen, dat klopt. Oke, en dan kinderen kunstvoeding met toegevoegde Fructo-oligosaccariden en galacto-oligosaccariden? Nee, daar ben ik niet van, dat zou kunnen en moet je zelf weten, het zit natuurlijk ook al in flesvoeding zit het veel in. Dus in de meeste flessenmelk zitten prebiotica al in. Dus, ja dat zal wel. Je kan natuurlijk wel als je eenmaal in het Olvarit stadium bent, kan je kijken van nou kan ik iets met*

witlof vinden of iets met aspergesoep doen of dat soort dingen. Het zijn niet de favoriete babyhapjes, met asperges en artisjok maar het is wel goed voor ze.

Onderzoek naar prebiotica en probiotica is nog in volle gang. Regelmatig komen er wisselende berichten naar voren uit onderzoek, wat soms verwarrend kan zijn voor behandelaren. Dit heeft mede te maken ingewikkelde onderzoekstechnieken en externe factoren waaraan de bacteriën worden blootgesteld en de diversiteit aan bacteriën die voorkomen bij de mens waarvan vele andere functies vervullen. Daarnaast hanteren onderzoekers soms ook verschillende methodes in onderzoek wat tot andere resultaten kan leiden. Desondanks zijn er vaak positieve berichten over prebiotica en probiotica en treden er niet veel bijwerkingen op bij pre-, en probioticagebruik. Om deze reden lijkt toch mogelijk prebiotica en probiotica te adviseren aan bepaalde cliëntengroepen. *Ja, ja, klopt helemaal, de bijwerkingen kennen we niet eens. Dus als je ze wel kent, zou ik ze ook graag van je horen. Want ik ken inmiddels 1400 klinische studies die ik allemaal gelezen heb en ik zie geen ernstige bijwerkingen, ik ken ze ook niet.* Ja een keertje overgeven, maar ja ligt dat dan daaraan? *Ja dat is leuk als je dat leest maar, als je het artikel even goed leest dan zie je dat in de placebogroep evenveel overgegeven wordt of meer dan in de controlegroep. Dan is het geen effect, kijk als je 1000 kinderen bestudeerd dan zullen er 10 overgeven. Maakt niet uit wat je bestudeerd. Dus nee, er zijn geen adverse events. In ieder geval niet gerapporteerd. Als ze gerapporteerd zijn, zijn ze net zo hoog als in de verumgroep en is het gewoon een groepeffect. Ja, ik ben ook wel eens misselijk, sterker nog... Nee, maar ja zo is het. Ja, om deze reden vind ik het goed mogelijk om prebiotica en probiotica aan cliënten te adviseren. Er is voor mijn gevoel geen enkel bezwaar tegen. Maar goed, dat moet iedereen natuurlijk voor zichzelf... Maar goed, je moet natuurlijk als diëtist wel iets doen wat goed is. Ja bij normale gezonde mensen met normaal gezond dieet, hebben ze probiotica niet nodig, dus dat is makkelijk. Hebben ze een lichte vorm van atopisch eczeem en krijgen ze dat niet rechtgetrokken met dat soort groenten die ik net genoemd heb, ja dan kunnen probiotica in de helft van de gevallen helpen. Ja, en dan zou ik geen reden zien waarom je ze niet zou geven, maar je moet natuurlijk altijd eerst via dieet werken en via klachtenboekje, wat heel veel vergeten wordt is klachtenboekje, klachten laten registreren, baseline maken dan dieet aanpassen, en dan kijken of de klachten weggaan. Er wordt veel te weinig met klachtenboekje gewerkt. Dat is echt heel storend. Want dan heb je ook als diëtist niet het gevoel van wat zie ik nou, zit ik nou het placebo-effect te bespreken met die cliënt of, wat ook prima is voor die cliënt maar ja je krijgt er geen grip op dan. Terwijl je natuurlijk met name ga nou eens meer witlof artisjokken, asperges, schorseneren, dat soort dingen eten, het is wel lekker als je weet, goh deze patiënt werkt het wel en bij die patiënt werkt het niet. Dan is ook de volgende vraag, goh, bij deze patiënt werkt dit dieet niet, als ik hem nu probiotica laat nemen, gaat hij dan wel door, of is het dan nog niet, is probiotica ook niet aan de orde. Dat zijn wel dingen die je in het klachten boekje meteen terug kunt zien. Dan kan je de interventie gewoon afzetten tegen het dalen van die klachtenlijn. Dus dat is een heel belangrijk advies wat ik altijd geef van, zorg dat je een baseline hebt. Dat je de patiënt zelf de klachten bij laat houden en dat hij voldoende tijd heeft om in te lopen en dat hij ook kan zien dat als hij stopt met dat dieet dat het ook weer terug komt. Of als hij stopt met die probiotica, kijk als hij stopt met die probiotica en de klachten komen weer terug, hee, dan hoef je ook niet die 32 cent per dag uit te geven, want waarom zou je geld uitgeven voor iets wat je niet nodig hebt? Dus dat klachtenboekje werkt ook voor de patiënten prettig. Kan zelf zien, als ik stop en het komt terug, hee het werkt. Dan weet hij ook dat het werkt. Kan nog steeds placebo-effect zijn hè. Maar doet er niet toe.*

Manier van verstrekken

Voor mijn scriptie ga ik een hulpmiddel ontwikkelen, welke praktische informatie geeft over het gebruik van probiotica. In onderzoeken wordt weinig over het praktische gebruik van probiotica geschreven. Weet u wat de beste manier van verstrekken van probiotica is? Is dat een poeder die opgelost moet worden? Een capsule, een drankje? *Maakt heel veel uit, kijk er is ook een grote lijst met producten van de consumentenbond. Ook de consumentenbond heeft ooit een kwaliteitsranking gemaakt van bestaande probiotica, de helft van de producten zit niet eens een miljard bacteriën in. Nou ja, die hoeft u dus sowieso gewoon niet te gebruiken, dan kan je net zo goed gewoon een glaasje water pakken. Of een stukje emmentaler kaas, daar zitten er meer in, in emmentaler kaas zitten meer propionbacteriën dan in sommige van de producten die hier bij de drogist staan en dat is nog lekker ook. Dus de eerste vraag is natuurlijk hoeveel zit er in? Kan je dat vinden op het product? Kan je het vinden op de website van de producent? En alles met minder dan een miljard, ja vergeet het maar. Dat gaat gewoon niets doen dus, verder is het zo dat, zuivelproducten in de supermarkt zijn relatief goedkoop, dan zit je op een dagdosis op iets van 33 cent en er zijn al pillen te koop die zo duur zijn dat ze anderhalve euro per dag. Ik vind het allemaal prima, als je anderhalve euro per dag uit wilt geven, zeker als je er in gelooft, mij best maar, als je het ook voor 32 cent kan krijgen dan moet je wel vragen waar je mee bezig bent. Advies wel is als je klachten hebt, whatever, voor klachten, dat je met probiotica altijd hoog begint kijkt of de klacht weggaat met het klachtenboekje, en dan pas aan je doses iets gaat doen, en ik adviseer ook altijd om twee doses per dag te nemen en twee verschillende producten per dag te pakken. Dus als je bijvoorbeeld zegt nou ik heb last van atopisch eczeem zou je kunnen bedenken om en Vifit te gebruiken, een dosis per dag en bijvoorbeeld Yakult of Actimel. Als je twee producten door elkaar heen gebruikt, doseer je hoog, je krijgt er dan meer dan 10 miljard binnen met die twee doses. Je hebt veel verschillende stammen, pas als die klachten weggaan, dan kan je gaan zeggen wat gebeurt er nou als ik een van die producten weglaat? Komen de klachten dan terug? Als de klachten dan terug komen, dan weet je van o, dat is niet zo handig, en als die klachten niet weggaan, dan kan je die weglaten, dat is mooi en dan kan je ook zeggen van, nou als ik nu in plaats van twee doses per dag een dosis per dag neem, gaan mijn klachten dan terugkomen? En als ze dan niet terug komen, hee, misschien kan ik wel vier doses per week doen. Zo heb ik last van een beetje atopisch eczeem, en ik houd het prima weg met drie van die dingetjes per week en dat is prima, dat is zat. Dus ja waarom zou je zeven keer per week, 32 cent uitgeven? Als je het in drie keer per week kunt? Ik bedoel dat is niet nodig. Is ook geen goed advies. En je voeding blijft natuurlijk het allerbelangrijkste, dat is gewoon het allerbelangrijkste. Dus blijf weg bij vet, blijf weg bij suikers, vooral niet te veel eten. En blijf in die groep zitten die ik net noemde, dus dat is heel belangrijk. Dat je die groentes goed hebt, veel uien, veel prei, knoflook, voor gezonde volwassenen, baby'tjes krijgen natuurlijk krampen van ui, prei en knoflook, dus daar dan weer niet. Maar bij volwassen mensen ui, prei, knoflook, artisjok, ja ik heb ze al een paar keer genoemd. Kinderen van twee? Dat ligt aan het kind, sommige kinderen kunnen prima daar tegen, andere kinderen krijgen nog steeds krampjes. Dus dan heeft het niet zo veel zin. Maar dat merk je vanzelf als ouder, dat doet verder niets. Kijk je kan een kind van twee gerust ui en knoflook geven en in Spanje doen ze niet anders. U zegt veel, wat verstaat u onder veel? Is dat 200 gram per dag of meer? Nee geen 200 gram uien per dag. Nee dat binnen de groenten die je eet zorgt dat er aandacht is voor die groentes waar veel prebiotica in zit. Maar moet iemand niet drie keer per dag iets van.... Nee, maar nu eten heel veel mensen maar bijvoorbeeld een keer in de maand een asperge uit een potje of een blikje of artisjokken en sommige mensen eten nooit artisjokken, nou een potje artisjokken bij de Albert heijn kost iets van €1,65 dat kan je best een keer de week een artisjokken salade van maken of als je een pizza besteld artisjok er*

op bestellen. Weet je, dat zijn de kosten niet. Dus daar moet je naartoe. Dat je als diëtist zegt neem nou gewoon minimaal een keer in de week zo'n blikje artisjokken en maak er lekker artisjokken salade van of zo en neem een keer per week witlof in het seizoen. Gewoon een keer per week witlof of twee keer per week. Dat heeft al best wel wat effect? Ja, dat heeft veel effect. Meer denk ik dan een Yakultje eerlijk gezegd. Dus dat is wel iets..... Maar goed, niemand eet meer schorseneren bijvoorbeeld, ga schorseneren eten, ga aardperen eten, ga dat soort vergeten groenten eten want daar zit het in en die heten dus voor meerdere redenen vergeten groenten.

Ik zit nog steeds aan die andere producten te denken, poeder, capsule, in principe maakt dat niet uit? Jawel maakt heel veel uit. Maar u zegt dat drankjes prima zijn, uit de winkel de Vifit en Yakult. Nou ja, daar zit de hoogste dosering vaak in en als je dat vergelijkt met heel veel pillen en capsules dan zie je dat heel veel van die producten dat die gewoon veel minder hebben. Dus ja eeh, het is een kwestie van doses. Maar het maakt niet uit of het een poeder, pil of drankje is? Nee, die drankjes hebben natuurlijk het nadeel dat ze op melk basis gemaakt zijn, dus mensen met een lactose intolerantie die zullen liever een sacchet hebben of een pil pakken maar verder zijn de drankjes in principe destijds door de consumentenbond beter getest dan alle pillen bij elkaar, dus trek je conclusie.

Moet daarbij nog gelet worden op de manier waarop de probiotica behandeld is (spraydrogen, productiedatum)? Je moet dus naar de levendtellingen kijken. Spraydrogen heeft sheerforces en die maakt heel veel bacteriën dood. Dus het gaat er om, wat zijn de levendtellingen? Dus je moet weer terug naar je fabrikantendata zodat je kan zien dat die levende bacteriën er ook in zitten. Staat dat er ook altijd op? Nee, als het er niet op staat, en je kan het ook niet op de website van de producent vinden, dan weet ik wel wat er aan de hand is, dan zitten ze er ook niet in. Snap je wat ik bedoel dus dat is een heel simpele rule, als je het niet kan vinden dan is dat met een reden, dan zitten er niet genoeg in. Dan zitten er ook maar een paar honderdduizend in en ja, dat is niet genoeg. Dat weet je zeker bij de zuivel producten in de supermarkt, daar zitten er gegarandeerd 4/5/6 miljard in. Gegarandeerd. Dus dat weet je in ieder geval zeker. Kijk hier zitten bijvoorbeeld maar 250 miljoen bacteriën, ik bedoel, pak een stukje kaas. Dat is echt anders dan vier miljard. Dat komt gewoon niet in de buurt. Dus als je geen data kunt vinden op een product over hoeveel er in zit dan is het advies, don't touch it. Gewoon niet doen, want er zijn zat producten waarvan wel de data beschikbaar zijn. Dat staat op de verpakking, dat kan je vinden op de website of je kan de consumentenservice bellen, maar dat is wel iets dat je als diëtist moet weten. En je kan die lijst van de consumentenbond er nog eens bijpakken dan kan je al de helft van de producten wegflikkeren. Simpel.

Weet u wat het beste moment van verstrekken is, ochtend, middag, avond, de dosering verdelen over twee momenten, voor het eten, na het eten, tussen de eetmomenten door, zittend of staand innemen? Nee, is allemaal onzin. Allemaal onzin. Is geen enkel wetenschappelijk bewijs voor.

Weet u iets over interactie tussen medicatie en probiotica inname? Dat is iets anders, het advies is altijd om probiotica nooit samen met medicatie te nemen en nooit zonder overleg met de huisarts. Probiotica wordt in principe voorgeschreven aan mensen die intrinsiek gezond zijn. Dan kun je discussiëren of iemand met atopisch eczeem ziek of gezond is. Ik zeg, die is gezond heeft alleen een klein probleem. Iemand met diarree, ja lastig als hij diarree heeft vanwege een amoebe dan is dat toch anders dan wanneer hij diarree heeft vanwege stress. Sommige mensen hebben van stress diarree en als je stressdiarree hebt omdat je 's avonds een toneel voorstelling moet doen, ja dan ben

je gewoon gezond, maar als je medicatie hebt dan is het altijd slim om met de huisarts te overleggen. Medicatie is medicatie, dat hoort thuis bij je behandelend arts en als hij zegt ik wil geen probiotica in jou medicatie, zal hij waarschijnlijk ongelijk hebben, maar hij heeft gewoon gelijk want hij behandelt je. Hij heeft de verantwoordelijkheid dat het met je goed gaat. U weet er verder geen concrete dingen over? Er is geen literatuur over. Daar waar je het zou kunnen verwachten is met antibiotica en dan is het juist dat het elkaar versterkt. Dat helpt juist op het antibacteriële infect. Maar er zijn geen interacties bekend van probiotica met andere medicijnen. Nee zijn niet bekend en nogmaals, als je ze vind dan hoor ik ze heel graag.

Weet u hoe andere voedingsstoffen probiotica kunnen beïnvloeden? Snelle suikers daar groeien slechte bacteriën op, prebiotica daar groeien goede bacteriën op. U zei net ook iets over vet. Dat is een stuk lastiger, maar wat nu ook blijkt, maar dat gaat denk ik te ver voor nu, maar probiotische bacteriën in je eigen darm maar ook probiotica zelf een belangrijke rol spelen bij metaboolsyndroom en een onderdeel daarvan is buikvet, naast buikvet, buikomvang, diabetes type 2 en hoge bloeddruk, dat vormt samen metaboolsyndroom, recente data laten heel duidelijk zien dat vetinname daar 1 op 1 mee gekoppeld is. En dat die dus ook het profiel van je quote en quote goede bacteriën in je darm beïnvloedt. Dus simpele suikers en vetten is gewoon. Verzadigd vet dan? Ja maar dat mag met mate best, dat is helemaal geen probleem. Maar die overdosering geeft echt flinke verschuivingen en low level inflammation ook, daar komt die obesitas ook weer naar voren, dus daar moet je echt wegblijven maar niet, je moet ook niet te religieus wegblijven bij het vet, dat slaat ook nergens op. Je kunt gewoon vet eten, dat is helemaal niet erg. Dus zo'n beetje de huidige richtlijnen zijn prima? Jaa, misschien iets minder nog maar is prima. Verder nog bepaalde voeding? Nou ja, dat lijstje, maar dat heb ik nu al 10 keer genoemd, dat is een concreet advies, daar kan je echt wat mee doen. Daar valt echt wat te halen in je dieet. Als je naar die groentes kijkt. Maar ook veel verwaarloosde groentes zoals peulvruchten, is ook heel erg verwaarloosd. Lange koolhydraatketens, die hebben geen negatief effect? Nee, juist niet, die worden juist gefermenteerd door die bifidobacteriën. Sommige mensen laten weer heel veel winden van peulvruchten en zo, dan heb je weer andere problemen.

Als je probiotica wilt gebruiken bij een bepaalde aandoening, moet de soort en dosering gebruikt worden die in onderzoeken is gebruikt om het zelfde positieve effect te kunnen krijgen. De probiotica die verkrijgbaar is in winkels is vaak van hele andere samenstelling dan de samenstelling die genoemd is in het onderzoek. Hoe kan je hier het beste mee omgaan? De meeste onderzoeken zijn gedaan met research stammen en die zijn in de winkel niet te krijgen punt. Dus daar heb je geen fluit aan. Daar heb je niets aan. Dus dat is gewoon jammer. Wat kan je dan bijvoorbeeld wel adviseren? Je kunt zomaar adviseren, dat is het punt. Kijk als je zegt ik heb deze en deze klacht, dan kan ik wel zeggen welk commercieel product je erbij moet nemen maar dat ga ik niet doen trouwens want ik ben geen productpuscher, en ik weiger ook om een lijstje te maken voor Nederland om te zeggen, heb je deze klacht, moet je dat product nemen, dat is gewoon reclame, dat is gewoon belachelijk, dat zoekt iedereen maar fijn zelf uit. Daarom zeg ik ook als diëtist moet je ook gewoon kijken naar die persoon die voor je zit, dat is het belangrijkste advies dat je kan geven is zeggen het is voor iedereen anders, er is geen keihard bewijs, dus je moet gewoon naar de patiënt kijken, klachtenboekje maken, klachtenlijntje maken en dan met dieet en probiotica kijken welke probioticum past bij deze patiënt. Dat is belangrijk. Bij sommige patiënten zal Yakult het wonder doen bij anderen zal actimel het wonder doen, bij anderen zal orthica het doen met een pilletje bij een derde zal Activia of Vifit het doen. Het kan natuurlijk allemaal maar dat moet je gewoon even uitzoeken. Dat is vervelend, maar

het is ook belangrijk want het zal ook in meer dan de helft van de patiënten geen fluit doen en dat is ook je verantwoordelijkheid als diëtist, dat je zegt ik ga het bijhouden want als het niets doet dan hoeft u het niet te kopen. Weet je, dus dat dient ook een doel. En je kunt niet zeggen als je probleem A hebt moet je probioticum B nemen. En als je probleem B hebt moet je probioticum X nemen. Dat bestaat niet. Iedereen die dat doet, die jokken gewoon. Dus hier zit een stukje verantwoordelijkheid. Daarom is het ook belangrijk dat je als diëtist het ook zelf goed bijhoud. Dat is ook belangrijk want dan ga je op een gegevenmoment als diëtist ook zeggen als ik nou patiënten heb met dit probleem dan weet ik uit ervaring dat dit probioticum, als ik dat vijf keer per week voorschrijf dat dat werkt. Dan heb je ook al weer gratis placebo effect, want jij als diëtist gelooft dat het werkt, dat straal je uit naar die patiënt en dan gaat het nog werken ook. Dus voor jou als een behandelaar op cliënt basis is het ook goed dat je er zelf in gelooft. Dus daarom werken lijstjes ook niet. Want A zijn lijstjes niet oké, want ze zijn niet bewezen. Maar B induceren ze geen placebo effect. Een lijstje induceert geen overtuiging bij de behandelaar en ervaring wel. Dus dat vind ik veel belangrijker dan de rest.

Hoe kan je het klachtenboekje het beste hanteren? Starten met een baseline, twee weken, elke dag aangeven op een schaal van 0 tot 10 hoe erg is het vandaag? Het klachtenboekje elke dag bijhouden, en dan ook weer naar dat dieet en probiotica teruggaan, dan kunnen ze zelf zien dat het naar beneden gaat. Je kan ook eerst een tijdje probiotica toevoegen, dan kijken wat het doet en daarna weer een tijdje stoppen om te zien of het terug komt.

Placebo effect, deelnemers krijgen placebo of probioticum, het placebo effect zorgt ervoor dat mensen denken dat ze het werkend middel krijgen dat je ook effect ziet. Werkt dit ook de andere kant op? Als mensen denken dat ze het placebo krijgen dat het niet werkt, terwijl het misschien anders wel zou werken? Wow, daar heb ik een plaatje in zitten van viagra waar ze dat onderzocht hebben. Daar vind je inderdaad dat het beide kanten op werkt, respectievelijk 24 en 37% geborgd is. Dus volgens mij is dat inderdaad allebei de kanten op waar maar, over dit verhaal is zoveel onzin gepubliceerd, dus dat zou ik even laten liggen. Kijk ik denk wel dat als iemand zegt ik geloof er niet in, dat je als diëtist moet zeggen luister het is geen religieus ervaring. Het gaat niet om geloof, we weten dat probiotica bij bijvoorbeeld diarree in veel gevallen werken, maar bij u hoeft het niet te werken, maar het is geen kwestie van geloven. Het is ook lastig om het tegen te houden. Maar, ja je hebt gelijk, het bestaat, maar het is meer hoe ga je met de cliënt om.

Bijlage III -Resultaten verkrijgbare probiotica & prebiotica in Nederland-

Yoghurt(drankjes) Lidl						
Merknaam (producent)	Pro-, pre-, synbiotica soort	KVE per producte eenheid	Prijs verpakking	Inhoud verpakking	Soort product	Smaken
L.casei (Milbona)	L. casei 431	0,01%	€1,25	4 x 125 gram	Melkdrank kleine flacon	Naturel Vanille Mixed fruit
Proviact drink (Milbona)	Bifido BB12 L. achidophilus LA 5 L.casei	-	€0,69	400 gram	Drinkyoghurt fles	Aardbei met kiwi Bosvruchten
Proviact (Milbona)	Bifidobacteriën	-	€0,99/ €1,29 (aanbieding)	4 x 150 gram	Yoghurt	Naturel Vanille Aardbei
Yoghurt (Milbona)	Yoghurtfermenten	-	€0,53/€0,62	1 liter	Yoghurt	Naturel
Magere kwark (Linessa)	Melkfermenten	-	€0,65	500 gram	Kwark	Naturel
Blauw = onvolledige informatie beschikbaar, pas op met adviseren.						

Yoghurt(drankjes) Albert Heijn					
Merknaam (producent)	Pro-, pre-, synbiotica soort	KVE per producte eenheid	Prijs verpakking	Inhoud verpakking	Smaken
Activia (Danone)	Bifidobacterium animalis ssp. animalis DN 173 010 Oligofructose	-	€1,86 €3,59 €3,66 (light)	4x125 gram 8x125 gram 8x125 gram	
Activia fibers (Danone)	Bifidobacterium animalis ssp. animalis DN 173 010 Oligofructose Inuline	-	€1,84	4x125 gram	Muesli Mango/granen Appel muesli Noten/granen
Activia start (Danone)	Bifidobacterium animalis ssp. animalis DN 173 010	-	€0,95	320ml	Aardbei/kiwi Mango Bosvruchten
Activia natuur (Danone)	Bifidobacterium animalis ssp. animalis DN 173 010	-	€1,82	4x125 gram	

Yoghurt(drankjes) Albert Heijn (vervolg)					
Merknaam (producent)	Pro-, pre-, synbiotica soort	KVE per producteenheid	Prijs verpakking	Inhoud verpakking	Smaken
Vifit (Campina)	Lactobacillus rhamnosus GG L. acidophilus B.lactis	Per 200 ml: 1×10^{10} (10 miljard KVE)	€0,90 €1,40	500 ml 1 liter	Aardbei Rode vruchten Perzik Framboos Bosvruchten Limoen Ananas/citroen/kokos Sinaasappel
Drink It (Albert Heijn)	BB-12 bifido Lactobacillus rhamnosus	Informatie wordt niet vrijgegeven.	€0,76	500 ml	Aardbei (light) Framboos (light) Rode vruchten
Yakult	L.casei shirota	$6,5 \times 10^9$ (6,5 miljard KVE)	€2,69 (light) €2,61 €5,23	7x65ml 7x65ml 15x65ml	
Actimel (Danone)	L. casei DN 114-001 Lactobacillus bulgaricus Streptococcus thermophilus	1×10^9 (10 miljard KVE) L. casei DN 114-001	€1,82 €4,19	4x100 gram 10x100gram	Naturel Naturel 0%vet Framboos 0%vet Aardbei Multifruit (€1,72)
Blauw = onvolledige informatie beschikbaar, pas op met adviseren.					

Capsules, zakjes, poeders, tabletten				
Merknaam	Pro-, pre-, synbiotica soort	KVE per producteenheid	Verkrijgbaar bij	Opmerkingen
Probiol Junior (METAGENICS)	Lactobacillus acidophilus NCFM Bifidobacterium lactis Bi-07	Per capsule 1×10^{10} (10 miljard KVE)	Apotheek Willekens (Mediq) 30 capsules €14,99 Newpharma.nl 60 capsules €22,49 (verzending €3,90). Vitaminstore.nl 30 capsules €14,99 60 capsules €24,99	Voor kinderen vanaf 3 jaar.
Probiol Plus (METAGENICS)	In gelijke verhoudingen: Lactobacillus acidophilus NCFM® Bifidobacterium lactis Bi-07	Per capsule $2,5 \times 10^9$ (25 miljard KVE)	Apotheek Willekens (Mediq) 30 capsules €24,99 Newpharma.nl 10 capsules €8,99 30 capsules €22,49 60 capsules €35,90 Vitaminstore.nl 10 capsules €9,99 20 capsules €17,49 30 capsules €24,99 120 capsules €64,99	Capsule kan open gemaakt worden en opgelost in water. Voor kinderen vanaf 12 jaar.

Capsules, zakjes, poeders, tabletten (vervolg)				
Merknaam	Pro-, pre-, synbiotica soort	KVE per producteenheid	Verkrijgbaar bij	Opmerkingen
Probactiol IB (METAGENICS)	In gelijke hoeveelheden: Lactobacillus acidophilus NCFM Bifidobacterium lactis Bi- 07	Per capsule 6×10^{10} (60 miljard KVE)	Farmaline.nl 30 capsules €37,19 60 capsules €24,99	Ultra hoog gedoseerd.
Probactiol Bifidus (METAGENICS)	Bifidobacterium lactis Bi- 07	Per capsule $1,5 \times 10^{10}$ (15 miljard KVE)	Farmaline.nl 60 capsules €26,39	
Probactiol Dophilus (METAGENICS)	Lactobacillus acidophilus NCFM	Per capsule $1,5 \times 10^{10}$ (15 miljard KVE)	Farmaline.nl 60 capsules €26,39	
Simfidus Forte	Lactobacillus acidophilus LA-5® Bifidobacterium BB-12®	Per capsule 10^9 (10 miljard KVE)	Farmaline.nl 30 capsules €16,19	
Metagenics Nutrimum Vanile poeder (METAGENICS)	Oligofructose-verrijkte inuline 1500mg Lactobacillus acidophilus NCFM 9×10^9 Bifidobacterium lactis Bi- 07 10^9	Per zakje 10^{10} (10 miljard KVE)	Farmaline.nl 28 zakjes €34,99 14 zakjes € 19,99 Newpharma.nl 28 zakjes € 31,49 14 zakjes €17,99	Is tevens een multivitamine. Ook verkrijgbaar in natuur smaak.
Metagenics Nutrimum Natuur poeder (METAGENICS)	Oligofructose-verrijkte inuline 1500mg Lactobacillus acidophilus NCFM 9×10^9 Bifidobacterium lactis Bi- 07 10^9	Per twee maatlepels 10^{10} (10 miljard KVE)	Farmaline 571 gram €55,99 Newpharma.nl 571 gram € 50,39	Is tevens een multivitamine. Niet vermeld hoeveel gram een maatlepel is.
Metagenics Nutrimum Vanille poeder (METAGENICS)	Oligofructose-verrijkte inuline 1500mg Lactobacillus acidophilus NCFM 9×10^9 Bifidobacterium lactis Bi- 07 10^9	Per twee maatlepels 10^{10} (10 miljard KVE)	Farmaline.nl 626 gram €55,99 Newpharma.nl 626 gram €50,39	Is tevens een multivitamine. Niet vermeld hoeveel gram een maatlepel is.
Wapiti darmbalans	Saccaromyces boulardii	$2,5 \times 10^9$ (2,5 miljard KVE)	Etos 10 capsules €8,35	
Lactibiane Protect	Lactobacillus rhamnosus GG	6×10^9 (6 miljard KVE)	Farmaline.nl 14 capsules €12,78	
Lactibiane Reference Gel	Lactobacillus acidophilus LA 102 Bifidobacterium longum LA 101 Lactococcus lactis LA 103 Streptococcus thermophilus LA 104	Per capsule 10^{10} (10 miljard KVE)	Farmaline.nl 30 capsules €25,65	
Lactibiane Reference	Lactobacillus acidophilus LA 102 Bifidobacterium longum LA 101 Lactococcus lactis LA 103 Streptococcus	Per zakje/capsule 10^{10} (10 miljard KVE)	Farmaline.nl 10 zakjes €10,89 10 capsules €9,63	

	thermophilus LA 104			
Capsules, zakjes, poeders, tabletten (vervolg)				
Merknaam	Pro-, pre-, synbiotica soort	KVE per producteenheid	Verkrijgbaar bij	Opmerkingen
Advanced Acidophilus Plus (Solgar Vitamins)	L. acidophilus 2,5x10 ⁸ LA-5® B. lactis, BB-12® 2,5x10 ⁸	Per capsule 0,5x10 ⁹ (0,5 miljard KVE)	Vitaminstore.nl 60 capsules €18,20	Micro-organismen zijn maagzuur- en galresistent
Natern Life Start (NATREN)	Bifidobacterium infantis NLS vitamine C 30mg	Per gram 2x10 ⁹ (2 miljard KVE)	Vitaminstore.nl 35,4 gram €22,95 70,9 gram €44,95	Vanaf vaste voeding voor de maaltijd innemen. Bevat lactose en koemelkeiwit.
Bio Flora (Pharma Nord)	Lactobacillus acidophilus La-2 en Bifidobacterium lactis Bb-12, in gelijke verhoudingen	Per capsule 4x10 ⁹ (4 miljard KVE)	Vitaminstore.nl 60 capsules €17,75	Bevat een zuurresistente bescherm laag. Gefriesdroogd Lactose vrij.
Trenev Trio (NATREN)	Lactobacillus acidophilus NAS 5x10 ⁹ Bifidobacterium bifidum Malyoth 2x10 ¹⁰ Lactobacillus bulgaricus LB-51 5x10 ⁹	Per capsule 3x10 ¹⁰ (30 miljard KVE)	Vitaminstore.nl 30 capsules 89,95 90 capsules €199,95	Neem ten minste 2 uur na het gebruik van knoflook, kruiden of antibiotica in. Niet geschikt voor kinderen onder 8 jaar.
1004 Probiotica (AOV)	Cranberry extract 600 mg Lactobacillus acidophilus, stam HS101 7x10 ⁸ Bifidobacterium longum, stam 10 7x10 ⁸ Vitamine C 120 mg	Per 2 capsules 1,4x10 ⁹ (1,4 miljard KVE)	Vitaminstore.nl 60 capsules €14,75	
1110 Probiotica (AOV)	Lactobacillus acidophilus, stam CUL-60 1,5x10 ⁹ Lactobacillus acidophilus, stam CUL-21 1,5x10 ⁹ Bifidobacterium animalis subsp lactis Cul-34 10 ⁹ Bifidobacterium bifidum, stam CUL-20 10 ⁶ In een basis van FOS 200 mg Vitamine C 3,4 mg	Per capsule 4x10 ⁹ (4 miljard KVE)	Vitaminstore.nl 60 capsules €39,95	Microcapsuleerd Bevat geen allergenen. Geschikt voor vegetariërs en veganisten. Overlevingspercentage volle maag 90% bij lege maag 50% i.v.m. pH waarde.
1111 Probiotica Forte (AOV)	Lactobacillus acidophilus, stam CUL-60 8x10 ⁹ Lactobacillus acidophilus, stam CUL-60 8x10 ⁹ Bifidobacterium animalis subsp lactis, stam Cul-34 7,6x10 ⁹ Bifidobacterium bifidum, stam CUL-20 4x10 ⁶	Per capsule 2,4x10 ¹⁰ (24 miljard KVE)	Vitaminstore.nl 30 capsules €37,95	

	In een basis van FOS 60 mg, vitamine C 1,7 mg			
Capsules, zakjes, poeders, tabletten (vervolg)				
Merknaam	Pro-, pre-, synbiotica soort	KVE per producteenheid	Verkrijgbaar bij	Opmerkingen
1112 Probiotica (AOV)	Lactobacillus acidophilus, stam CUL-60 10^9 Lactobacillus acidophilus, stam CUL-21 10^9 Bifidobacterium animalis subsp. lactis, stam CUL-34 $0,5 \times 10^6$ Bifidobacterium bifidum, stam Cul-20 10^6 Bèta 1,3 glucaan 175 mg Vitamine C 400 mg	Per capsule $2,6 \times 10^9$ (2,6 miljard KVE)	Vitaminstore.nl 60 capsules € 39,95	Microcapsuleerd Bevat geen allergenen. Geschikt voor vegetariërs en veganisten. Overlevingspercentage volle maag 90% bij lege maag 50% i.v.m. pH waarde.
1113 Pre- en probiotica (AOV)	Lactobacillus acidophilus, stam CUL-60 9×10^9 Lactobacillus acidophilus, stam CUL-21 9×10^9 Bifidobacterium animalis subsp lactis stam CUL-34 $5,7 \times 10^9$ Bifidobacterium bifidum, stam Cul-20 3×10^6 FOS 500 mg Vitamine C 1,7 mg	Per capsule $2,4 \times 10^{10}$ (24 miljard KVE)	Vitaminstore.nl 30 capsules € 39,95	
Healthy Start System (Vitalis)	Lactobacillus acidophilus NAS-stam 2×10^9 Lactobacillus bulgaricus LB-51 2×10^9 Bifidobacterium bifidum Malyoth 2×10^9	Per capsule 2×10^9 (2 miljard KVE)	Vitaminstore.nl Pakket €34,95 90 capsules (3x30)	Stammen apart in capsules (30 stuks) verpakt. Vrij van gluten, soja, melk. Geschikt voor vegetariërs. Neem 2 uur na het gebruik van knoflook, kruidenpreparaten of antibiotica in.
ABC Dophilus (Solgar vitamins)	B. lactis BB-12® $3,5 \times 10^8$ S. thermophilus $3,5 \times 10^8$ TH-4™ B. infantis BB-02™ 3×10^8	Per theelepel (1,5 gram) 1×10^9 (1 miljard KVE)	Vitaminstore.nl 49,6 gram 27,25	Probioticum in poedervorm speciaal voor zuigelingen. Maagzuur en gal resistent.

Capsules, zakjes, poeders, tabletten (vervolg)				
Merknaam	Pro-, pre-, synbiotica soort	KVE per producteenheid	Verkrijgbaar bij	Opmerkingen
Advances Multi-Billion Dophilus (Solgar Vitamins)	L. acidophilus, LA-5® 1.25 miljard B. lactis, BB-12® 1.25 miljard L. paracasei, L CASEI 431® 1.25 miljard L. rhamnosus GG, LGG® 1.25 miljard Plantaardige capsule 118 mg (hydroxypropylmethyl cellulose)	Per capsule 5×10^9 (5 miljard KVE)	Vitaminstore.nl 60 capsules 38,85 120 capsules 67,35	Geschikt voor kinderen vanaf 1 jaar. Capsules mogen opengebroken worden en opgelost in water. Uniek koolhydraat complex beschermt tegen maagzuur en gal. Vrij van zuivel en lactose (melksuiker).
Plantina Yolac 5+ pre- en probiotica poeder	Lactobacillus acidophilus LA02 Lactobacillus rhamnosus LR04 Lactobacillus plantarum LP01 Bifidobacterium lactis BS01 Bifidobacterium breve BR03 Prebiotica Arabinogalactan 450 mg FOS 750 mg	Afgestreken maatschepje (3 gram) bevat 2×10^9 (2 miljard KVE)	Vitaminstore.nl 92 gram €60,75	resistent tegen maagzuur, galzuren en pancreasenzymen en daardoor levensvatbaar in de darm.
1101 Probiotica Basis (AOV Voedings-supplementen)	Bifidobacterium bifidum, stam Bb-02 2 miljard CFU - Bifidobacterium lactis, stam Bl-04 2 miljard CFU - Bifidobacterium longum, stam Bl-05 2 miljard CFU - Lactobacillus acidophilus, stam DDS-1 2 miljard CFU - Lactobacillus rhamnosus, stam Lr-32 2 miljard CFU Vitamine C (ascorbyl palmitaat) 2,1 mg	Per capsule 5×10^9 (5 miljard KVE)	Vitaminstore.nl 60 capsules €38,95	Staat niet aangegeven hoeveel KVE van elke soort probiotica er in zit. Probiotica Basis zit in een plantaardige capsule. Het heeft een brede samenstelling darmbacteriën, is hypoallergeen, geschikt voor vegetariërs en bevat geen overbodige toevoegingen.
Plantina Yolac 5 Probiotica capsules (Platina)	Lactobacillus acidophilus LA02* Lactobacillus plantarum LP01* Lactobacillus rhamnosus LR04* Bifidobacterium lactis BS01* Bifidobacterium breve BR03* * in gelijke delen	Per capsule 1×10^9 (1 miljard KVE)	Vitaminstore.nl 45 capsules €24,10 90 capsules €40,55	Allergenen: Soja-pepton en gehydrolyseerde caseïne. Innemen minstens een half uur voor of na de maaltijd met ruim glas water; bij voorkeur staande opdrinken.

Capsules, zakjes, poeders, tabletten (vervolg)				
Merknaam	Pro-, pre-, synbiotica soort	KVE per producteenheid	Verkrijgbaar bij	Opmerkingen
Super MicroFlor (huismerk) Synbiotica	Lactobaccillus acidophilus La-14 Lactobaccillus rhamnosus Lr-32 Lactobaccillus bulgaricus Lb-64 Bifidobacterium longum Bl-05 Bifidobacterium bifidum Bb-02 Lactobaccillus salivarius Ls-33 Lactobaccillus plantarum Lp-115 Bifidobacterium lactis Bl- 04 Prebiotica mix 50 mg (waarin FOS, Fiberaid© en arabinogalactanen)	Per capsule $3,5 \times 10^{10}$ (35 miljard KVE)	Vitaminestore.nl 30 capsules €33,50 60 capsules €62,95	Gepatenteerde stammen, resistentie tegen maagzuur, uniek hoge dosering. Bevat lactose en soja. Gebruik: bij de maaltijd. Met voldoende water innemen.
Darmverzorging (Mediq)	L. achidophilus DDS1 L. rhamnosus LR-32 B. longum BL-50 L. rhamnosus HA-11 S. thermophilus st.-21 B. bifidum BB-02 Lactococcus lactis LL-23 FOS 160 mg	(34 miljard KVE) 10^9 10^9 $2,5 \times 10^8$ $0,5 \times 10^9$ $1,5 \times 10^8$ $2,5 \times 10^8$ $2,5 \times 10^8$ 160 mg	30 tabletten €5,25	

Bijlage IV -Dagmenu-

Tabel 8 bevat een opsomming van producten die prebiotica en probiotica bevatten.

Tabel 8 opsomming producten met probiotica en prebiotica

Opsomming producten met probiotica	Opsomming producten met prebiotica
Yoghurt, kwark, kefir, soja yoghurt	Groenten en fruit met schil, bessen
Oude kaas, hüttenkäse, Cheddar, Parmezaanse kaas	Peulvruchten, uien, prei, knoflook, artisjok, asperges, witlof, schorseneer
Zuurkool, augurken (alleen wanneer in pekel geleverd)	Haver

Richtlijnen goede voeding meisje 4-8 jaar oud

De richtlijnen van het voedingscentrum⁶⁷ voor de aanbevolen hoeveelheid voedingsmiddelen voor een kind van 4-8 jaar staan vermeld in *tabel 9*. De aanbevolen hoeveelheid voedingsstoffen⁶⁸ per dag voor een meisje van 4-8 jaar oud staan vermeld in *tabel 10*. Binnen de aanbevolen hoeveelheid voedingsmiddelen kan door productkeuze de *microbiota* optimaal beïnvloed worden.

Tabel 9 Richtlijn aanbevolen hoeveelheid voedingsmiddelen kind van 4-8 jaar oud, Voedingscentrum 2013⁷²

Kind 4-8 jaar		
Groente	100-150 gram	2-3 opscheplepels
Fruit	150 gram	1,5 stuk
Brood	105-140 gram	3-4 sneetjes
Aardappelen, rijst, pasta, peulvruchten	100-150 gram	2-3 aardappelen/ opscheplepels
Melk(producten)	400 ml	
Kaas	10 gram	½ plak
Vlees(waren), vis, kip, eieren, vleesvervangers	60-80 gram	
Halvarine	15-20 gram	5 gram per sneetje
Bak-, braad- en frituurproducten, olie	15 gram	1 eetlepel
Dranken (inclusief melk)	1 liter	

Tabel 10 Aanbeveling voedingsstoffen per dag meisje 4-8 jaar oud, Voedingscentrum 2008⁷³

	Energie	Eiwit	Eiwit bovengrens	Vet	V. vet bovengrens	Koolhydraten	Vezel, optimale consumptie
Meisje 4-8 jaar oud	1400 kcal	21 gram	25 en%	20-35 en%	10 en%	45 en%	20 gram

Dagmenu

Door het inpassen van de genoemde producten uit *tabel 8* binnen de aanbevolen hoeveelheid voedingsmiddelen (*tabel 9*), is een dagmenu samengesteld voor de behoefte van een meisje van 4-8 jaar oud (*tabel 11*). De berekening van de voedingswaarde uit het voorbeelddagmenu staat weergegeven in *tabel 12*.

Tabel 11 Voorbeelddagmenu meisje van 4-8 jaar oud

Voorbeeld dagmenu	Product:	Hoeveelheid:	Probiotica/ prebiotica
Ontbijt:	volkorenbrood halvarine oude kaas magere yoghurt vermengd met sinaasappelsap	1 snee 5 gram per snee 10 gram 100 ml 50 ml	probiotica probiotica
Tussendoor:	appel gemengde ongezoeten noten thee	1 stuk 20 gram 150 ml	prebiotica
Lunch:	volkorenbrood halvarine bosbessenjam cornedbeef thee	2 snee 5 gram per snee 15 gram 10 gram 150 ml	prebiotica
Tussendoor:	gedroogd fruit (cranberry, abrikoos, mango) magere yoghurt vermengd met rozenbottelsiroop	Zakje van 125kcal 150 ml 10 ml	prebiotica probiotica
Avondmaaltijd:	witlof aardappelen gehaktbal zonnebloemolie voor bereiding glas water	125 gram 150 gram 50 gram 15 gram 200 ml	prebiotica
Tussendoor:	schaaltje magere yoghurt rozenbottelsiroop blauwe bessen	150 ml 10 ml 30 gram	probiotica prebiotica

Tabel 12 Berekening voorbeelddagmenu

Energie	Eiwit g	eiwit	Vet	V.vet	Koolhydraten	Vezel
1393 kcal	57 gram	16 en%	31 en%	6 en%	46 en%	19 gram

Bijlage V -Klachtenboekje

Dit is het boekje van.....

Hier houd ik de ernst van mijn klachten bij in een cijfer van 1 t/m 10

Maandag.....

Opmerkingen.....

Dinsdag.....

Opmerkingen.....

Woensdag.....

Opmerkingen.....

Donderdag.....

Opmerkingen.....

Vrijdag.....

Opmerkingen.....

Week 1



Zaterdag.....

Opmerkingen.....

Zondag.....

Opmerkingen.....

Dit is het boekje van.....

Hier houd ik de ernst van mijn klachten bij in een cijfer van 1 t/m 10

Maandag.....

Opmerkingen.....

Dinsdag.....

Opmerkingen.....

Woensdag.....

Opmerkingen.....

Donderdag.....

Opmerkingen.....

Vrijdag.....

Opmerkingen.....

Week 2



Zaterdag.....

Opmerkingen.....

Zondag.....

Opmerkingen.....

Dit is het boekje van.....

Deze week starten we met de inname van probiotica. Noteer bij probiotica de soort en de hoeveelheid probiotica die is genomen. De ernst van de klachten wordt nog steeds bijgehouden met een cijfer van 1 t/m 10.

Maandag.....

Probiotica.....

Opmerkingen.....

Dinsdag.....

Probiotica.....

Opmerkingen.....

Woensdag.....

Probiotica.....

Opmerkingen.....

Donderdag.....

Probiotica.....

Opmerkingen.....

Week 3



Vrijdag.....

Probiotica.....

Opmerkingen.....

Zaterdag.....

Probiotica.....

Opmerkingen.....

Zondag.....

Probiotica.....

Opmerkingen.....

Dit is het boekje van.....

Deze week starten we met de inname van probiotica. Noteer bij probiotica de soort en de hoeveelheid probiotica die is genomen. De ernst van de klachten wordt nog steeds bijgehouden met een cijfer van 1 t/m 10.

Maandag.....

Probiotica.....

Opmerkingen.....

Dinsdag.....

Probiotica.....

Opmerkingen.....

Woensdag.....

Probiotica.....

Opmerkingen.....

Donderdag.....

Probiotica.....

Opmerkingen.....

Week 4



Vrijdag.....

Probiotica.....

Opmerkingen.....

Zaterdag.....

Probiotica.....

Opmerkingen.....

Zondag.....

Probiotica.....

Opmerkingen.....

