

# Probiotica: effecten in de meta-analyse

Probiotica kunnen verschillende effecten op de gezondheid hebben. De heterogeniteit in de gebruikte bacteriestammen en de gezondheidseffecten maken het moeilijk om resultaten van wetenschappelijk onderzoek te vergelijken. Desondanks wijzen meta-analyses in de richting van positieve effecten op gezondheid.

## Betrouwbaarheidsinterval

Een betrouwbaarheidsinterval wordt berekend uit de steekproefgegevens en geeft het gebied van waarden aan waarbinnen werkelijke waarden van de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid liggen. Het betrouwbaarheidsinterval zegt iets over de nauwkeurigheid van de in de studie gevonden waarden. De onder- en bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval worden de nauwkeurigheidsmarges of betrouwbaarheidsgrenzen genoemd. Hoe dichter die grenzen bij elkaar liggen, dus hoe kleiner het interval, des te nauwkeuriger is de schatting van het werkelijke effect.

**P**robiotica is een verzamelnaam voor alle levende micro-organismen die bij inname een positief gezondheidseffect op de gastheer hebben. De functionaliteit van probiotica is gebaseerd op het gunstig beïnvloeden van de darmgezondheid. Vanuit de darmgezondheid zijn positieve effecten gevonden op het functioneren van de spijsvertering, de stoelgang en het immuunsysteem.

Probiotica nemen een belangrijke plaats in binnen de zogenoemde 'functional foods'. Voedingsmiddelen met een gezondheidsclaim worden op dit moment in een EFSA-procedure (European Food Safety Authority) getoetst op de onderbouwing van deze claim. Voor een goede onderbouwing is gedegen wetenschappelijk bewijs vereist. Dat kan bijvoorbeeld worden verkregen door de resultaten van verschillende wetenschappelijke studies te onderwerpen aan een meta-analyse, een methode die tegenwoordig steeds vaker wordt gebruikt.

## Opzet meta-analyse

Een meta-analyse is een systematische review waarbij de resultaten van een aantal vergelijkbare klinische onderzoeken wor-

den gebundeld en herberekend. Hierdoor wordt het mogelijk om met een grotere betrouwbaarheid een uitspraak te doen over het effect van een interventie of behandeling.<sup>1</sup> Door de resultaten van eerdere onderzoeken gezamenlijk te analyseren kunnen uitspraken worden gedaan en inzichten worden verkregen die op basis van elk afzonderlijk onderzoek niet mogelijk waren.

De eerste meta-analyse werd in 1904 uitgevoerd door Karl Pearson, in een poging om het probleem van verminderde statisti-

sche kracht in studies met kleine aantallen deelnemers op te lossen. De voordelen van meta-analyses, ten opzichte van bijvoorbeeld literatuurstudies, zijn:

- generalisatie van studieresultaten;
- de mogelijkheid om variatie tussen verschillende studies te controleren;
- een hogere statistische kracht om een effect te meten ten opzichte van een enkele studie.

Meta-analyses leiden tot een verschuiving van de nadruk op enkelvoudige studies naar meervoudige studies. Hierbij wordt het praktische belang van de grootte van het effect benadrukt.

Een minpunt van de meta-analyse is dat

*Meta-analyses laten positieve effecten van probiotica zien*

binnen een dergelijke analyse nooit de harde regels van de wetenschap gevolgd kunnen worden. Zo kan bijvoorbeeld een meta-analyse op zichzelf niet dubbelblind zijn. De meta-analyse is uiteindelijk een statistische beoordeling van andere wetenschappelijk studies, waarbij geen wetenschappelijk onderzoek plaatsvindt.

## Resultaten

Voor probiotica zijn meta-analyses uitgevoerd van een breed scala aan onderzoek. De verschillende deelgebieden zijn onder andere:

- necrotiserende enterocolitis bij vroeggeborenen;
- colitis ulcerosa;
- antibioticageassocieerde diarree;
- reizigersdiarree;
- prikkelbaar darmsyndroom;
- bacteriële vaginose;
- *Helicobacter pylori*-therapie
- eczeem;
- stralingsgeïnduceerde diarree;
- atopische dermatitis;
- pouchitis.

Per deelgebied laten de meta-analyses verschillende resultaten zien. Voor diarree, of dat nu antibioticageassocieerde, stralingsgeïnduceerde of reizigersdiarree is, blijkt uit de meta-analyse dat probiotica een effect hebben. Bij antibioticageassocieerde diarree vond McFarland<sup>2</sup> na analyse van 25 afzonderlijke studies een duidelijke reductie van het relatieve risico (RR): 0,43, 95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,31-0,58,  $p < 0,001$ . Het relatieve risico is in dit geval de verhouding tussen het risico op het krijgen van antibioticageassocieerde diarree wanneer probiotica worden gebruikt en het risico hierop wanneer geen probiotica worden gebruikt. Als deze verhouding onder de 1 ligt, betekent dit dat de probiotica-behandeling gunstiger is. Hoe lager het relatieve risico des te beter de werking van de probiotica. Het betrouwbaarheidsinterval geeft aan tussen welke werkelijke waarden het relatieve risico bij deze analyse zal liggen (zie kader).

Wat opmerkelijk is, en wat geldt voor vrijwel alle probiotische meta-analyses, is het feit dat deze data gebaseerd zijn op resultaten verkregen met verschillende

probiotica. Het effect is dus in dit geval niet stam- of soortafhankelijk. Er kan over gediscussieerd worden of het relatieve risico bij meta-analyse van de resultaten van een specifieke stam nog lager zou kunnen worden. Dergelijke analyses zijn voor antibioticageassocieerde diarree nog niet uitgevoerd.

Bij reizigersdiarree vond McFarland<sup>3</sup> dat preventie met probiotica een lichte verlaaging van het relatieve risico opleverde (RR: 0,85, 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,79-0,91,  $p < 0,001$ ).

Voor stralingsgeïnduceerde diarree (een vorm die voorkomt na bijvoorbeeld tumortherapie) werd bij dieren een gunstig effect gevonden dat in meta-analyse van humane data niet direct kon worden gereproduceerd.<sup>4</sup> Hiervoor is het nodig dat er betere humane klinische studies komen.

## PDS en atopisch eczeem

Het prikkelbare darmsyndroom (PDS) is een onderzoeksgebied waarbij meta-analyses een minder prominente rol voor probiotica aangeven. McFarland en Dublin<sup>5</sup> concludeerden dat probiotica een rol kunnen spe-

Bij antibioticageassocieerde diarree vond McFarland na analyse van 25 afzonderlijke studies een duidelijke reductie van het relatieve risico (RR): 0,43, 95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,31-0,58,  $p < 0,001$ .

Bron: McFarland, L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2006; 101 (4): 812-822.

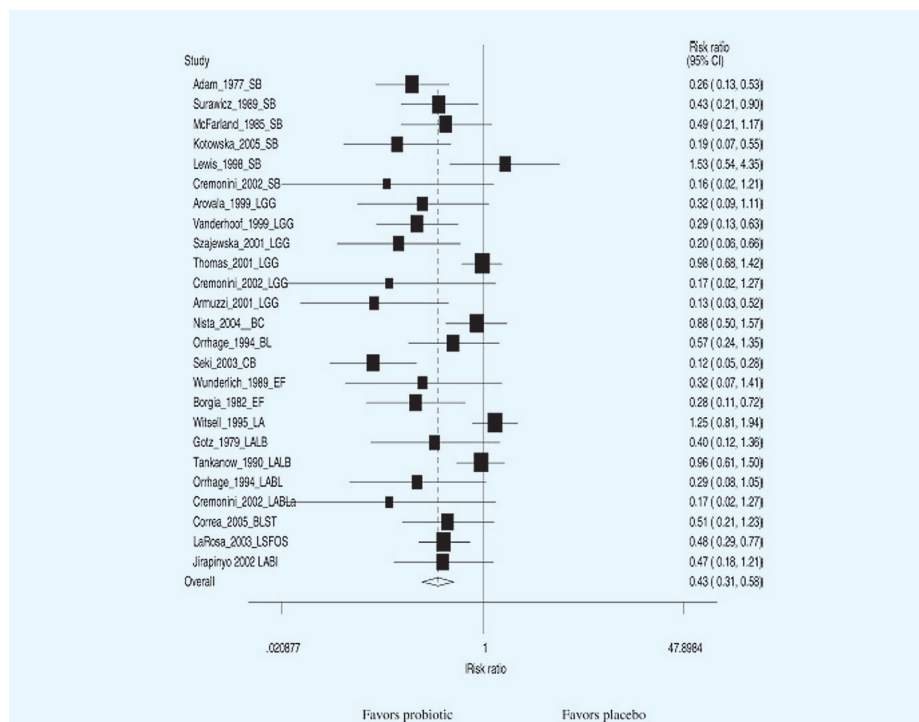


Figure 2. Forest Plot of 25 randomized controlled trials of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea showing crude and pooled risk ratios. SB = *Saccharomyces boulardii*; LGG = *Lactobacillus rhamnosus* GG; BC = *Bacillus clausii*; BL = *Bifidobacterium longum*; CB = *Clostridium butyricum* MIYAIRI; EF = *Enterococcus faecium* SF68; LA = *Lactobacillus acidophilus*; LALB = Lactinex = *L. acidophilus* and *L. bulgaricus*; LABL = *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium longum*; LABLa = *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis*; BLST = *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus*; LSFOS = *Lactobacillus sporogenes* and fructo-oligosaccharide; LABI = *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis*.

len bij het verminderen van de symptomen van PDS, maar zij gaven daarbij wel aan dat de kwaliteit van de opzet en uitvoering van de studies die in de meta-analyse waren opgenomen, voorzichtigheid vraagt. Nikfar en collega's<sup>6</sup> vonden in een meta-analyse van acht studies dat probiotica-gebruik leidt tot klinische verbetering van de symptomen (hierbij wordt het RR een getal boven de 1, d.w.z. dat de kans dat er met probiotica een gunstig effect wordt verkregen hoger is dan zonder probiotica). Het 95%-betrouwbaarheidsinterval was 1,07-1,4,  $p = 0,0042$ .

Bij atopisch eczeem zijn in enkele studies spectaculaire resultaten behaald. Vooral de toediening van probiotica aan zwangere vrouwen met een verhoogd risico op het krijgen van een kind met atopisch eczeem bleek effectief.<sup>7</sup> Wanneer gekeken wordt naar het effect van probiotica bij al aanwezig eczeem, lijkt het erop dat probiotica geen gunstige effecten hebben. Boyle en collega's<sup>8</sup> vonden na analyse van twaalf studies geen resultaat. Zij geven daarbij wel aan dat dit waarschijnlijk komt door het gebruik van verschillende bacteriestammen

en verschillende onderzoeksmethoden in de studies die meegenomen zijn in meta-analyse. Mogelijk kunnen nieuwe bacteriestammen een beter effect laten zien.

Het is duidelijk uit deze en andere, hier niet besproken, resultaten van meta-analyses naar effecten van probiotica dat probiotica-gebruik bij bepaalde toepassingen duidelijke consistente resultaten oplevert. Het feit dat probiotica een verzamelnaam is voor alle levende micro-organismen die wanneer ze in voldoende hoeveelheden geconsumeerd worden, een gunstig effect hebben op de consument, maakt een duidelijke meta-analyse per deelgebied ingewikkeld. Als er ondanks de heterogeniteit toch duidelijk resultaat wordt gevonden, wijst dit in de richting van positieve gezondheidseffecten.

*Majorie Former*

## Literatuur

1. Former, M. *Evidence-based diëtetiek, principes en werkwijze*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2008.

2. McFarland, L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (4): 812-822.
3. McFarland, L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5 (2): 97-105.
4. Fuccio, L., Guido, A., Eusebi, L.H., Laterza, L., Grilli, D., Cennamo, V., Ceroni, L., Barbieri, E., Bazzoli, F. Effects of probiotics for the prevention and treatment of radiation-induced diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43 (6): 506-513.
5. McFarland L.V., Dublin, S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (17): 2650-2661.
6. Nikfar, S., Rahimi, R., Rahimi, F., Derakhshani, S., Abdollahi, M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2008; 51 (12): 1775-1780.
7. Kalliomäki, M., Salminen, S., Poussa, T., Arvilommi, H., Isolauri, E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9372): 1869-1871.
8. Boyle, R.J., Bath-Hextall, F.J., Leonardi-Bee, J., Murrell, D.F., Tang, M.L. Probiotics for the treatment of eczema: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (8): 1117-1127.

## Stappen in het opzetten van een meta-analyse

- 1 Literatuur zoeken.
- 2 Selectie van de te gebruiken studies ('inclusiecriteria'):
  - a gebaseerd op kwaliteitscriteria, bijvoorbeeld: de studies moeten dubbelblind en gerandomiseerd zijn;
  - b keuze van specifieke studies over een goed gedefinieerd onderwerp (bijvoorbeeld behandeling van diarree);
  - c beslissen of ongepubliceerde data meegenomen worden (zo wordt 'publication bias'\* vermeden).
- 3 Beslissen op basis van welke parameters de studies worden vergeleken.
- 4 Selecteren van het meta-analysemodel.

\* *Publication bias* = vertekening die kan optreden als gevolg van een fout bij de opzet van de studie, het verzamelen van de gegevens, het analyseren, het interpreteren van resultaten en het publiceren.