

# Primjena probiotika u prevenciji i terapiji atopijskog dermatitisa

---

**Prebeg, Mia; Brajac, Ines**

*Source / Izvornik:* Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2017, 53, 56 - 60

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

[https://doi.org/10.21860/medflum2017\\_173386](https://doi.org/10.21860/medflum2017_173386)

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:162105>

*Rights / Prava:* [In copyright/Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)

# Primjena probiotika u prevenciji i terapiji atopijskog dermatitisa

## Probiotic use in the prevention and therapy of atopic dermatitis

Mia Prebeg<sup>1\*</sup>, Ines Brajac<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Rijeka

<sup>2</sup> KBC Rijeka, Klinika za dermatovenerologiju, Rijeka

**Sažetak.** Pojavnost atopijskog dermatitisa (AD) tijekom posljednjih desetljeća u porastu je, što je osobito izraženo u zemljama zapada. Smatra se da je uzrok smanjena izloženost mikroorganizmima tijekom najranijeg djetinjstva i posljedično smanjena stimulacija imunološkog sustava. Budući da crijevna mikroflora predstavlja prvi i najveći izvor mikrobnog opterećenja, promjene u njezinu sastavu i raznovrsnosti smatraju se čimbenikom nastanka AD-a. To je razlog zašto se probiotici, zahvaljujući svojoj sposobnosti manipulacije sastavom mikroflore i imunomodulatornim učincima, smatraju mjerom prevencije i liječenja atopijskog dermatitisa. Dosadašnje studije ukazuju na njihov preventivni potencijal, no kao terapijska intervencija nisu pokazali pozitivne učinke. Ipak, primjena probiotika u AD-a za sada je ostala predmetom istraživanja, a buduće studije trebale bi razjasniti zaslugu li oni mjesto među ostalim preventivnim i terapijskim mjerama te razriješiti nedoumice glede njihove primjene.

**Ključne riječi:** atopijski dermatitis; prevencija; probiotici; terapija

**Abstract.** The prevalence of atopic dermatitis (AD) has risen over the past decades, and this is especially expressed in western countries. Reduced microbial exposure during infancy and therefore reduced stimulation of immune system is considered to be the cause for this rising prevalence. Intestinal microbiota represents the first and major source of microbial exposure and therefore the changes in its composition and diversity are considered to be responsible for development of AD. That is why probiotics are, owing to their ability to manipulate the composition of microbiota and their immunomodulatory effects, considered to be a promising prevention and therapeutic intervention of atopic dermatitis. Former studies indicate that they have a preventing potential, but their therapeutic effects have not been proven. However, probiotic use in AD is a subject of researches at the moment, and future studies should clarify if they deserve a place among the other preventive and therapeutical measures and resolve uncertainties regarding their administration.

**Key words:** atopic dermatitis; prevention; probiotics; therapy

**\*Dopisni autor:**

Mia Prebeg, dr. med.

Dom zdravlja Primorsko-goranske županije  
Krešimirova 52a, 51 000 Rijeka

e-mail: mia\_prebeg@hotmail.com

## UVOD

Atopijski dermatitis (AD) je kronična upalna kožna bolest obilježena svrbežom i suhoćom kože<sup>1,2</sup>. Pogađa 15 – 30 % djece te 2 – 10 % odraslih<sup>3</sup>. Klinička slika i distribucija kožnih promjena ovisna je o dobi pacijenta. U čak 80 % pacijenata prve kliničke manifestacije nastupaju prije navršene prve godine života<sup>1</sup>. Bolest pokazuje tendenciju spontanog poboljšanja tijekom djetinjstva, a u razdoblju adolescencije često dolazi do blažeg relapsa<sup>2</sup>. U trećine oboljele djece dolazi do kompletne remisije bolesti nakon druge godine života, a u druge trećine nakon pete godine<sup>1</sup>. Ipak, ponekad AD može predstavljati prvu manifestaciju atopijskog marša, stoga su takva djeca izložena povećanom riziku kasnijeg obolijevanja od alergijskog rinitisa i astme<sup>1,4,5</sup>. Izuzev izbjegavanja provočujućih čimbenika koji dovode do egzacerbacije kožnih promjena, osnovu liječenja čini primjena emolijensa, te u slučaju egzacerbacije topičkih kortikosteroida. U djece koja imaju dokazanu alergiju na nutritivne alerge ne uz to se preporučuje i njihovo izbjegavanje<sup>4</sup>.

### ATOPIJSKE BOLESTI – GLOBALNA „EPIDEMIJA“ DANAŠNICE

Tijekom posljednjih desetljeća bilježi se izrazit porast pojavnosti atopijskog dermatitisa, prvenstveno u zemljama zapada<sup>4,6,7</sup>. Iako je poznato da genetski čimbenici imaju značajnu ulogu u njegovoj etiopatogenezi, činjenica da se to dogodilo tijekom relativno kratkog perioda navodi na zaključak kako su glavni krivac ipak promjene u okolišnim čimbenicima<sup>7,8</sup>.

AD, kao i ostale alergijske bolesti, vezuje se uz Th1/Th2 neravnotežu koja je posljedica imunološkog skretanja prema Th2 odgovoru. Ostaje nedovoljno razjašnjeno što dovodi do takve predominacije Th2 limfocita<sup>9</sup>. Smatra se kako je poboljšanje higijenskih uvjeta, koje je dovelo do smanjene izloženosti mikroorganizmima tijekom ranog djetinjstva, za služno za ovakav trend porasta prevalencije<sup>10,11</sup>. Ova teorija poznata je kao higijenska hipoteza koju je 1989. godine postavio Strachan.<sup>10</sup> Danas je ona modificirana saznanjima o ulozi crijevne mikrobiote u sazrijevanju imunološkog sustava<sup>12</sup>.

Komenzalne crijevne bakterije predstavljaju prvi i najveći izvor mikrobnog opterećenja i time inicijalni poticaj za uspostavu Th1/Th2 ravnoteže<sup>4,9,11</sup>.

Naime, u novorođenčeta dominira Th2 odgovor, a kontakt s mikroorganizmima tijekom ranog postnatalnog perioda dovodi do njegove postupne supresije te stimulacije Th1 odgovora<sup>12,13</sup>.

Sastav i raznovrsnost crijevne mikroflore koji, kako se čini, imaju ključnu ulogu u etiopatogenezi atopijskih bolesti, uvjetovani su brojnim čimbenicima, a u središtu su interesa oni čija je promjena uvjetovana modernim načinom života. Primjena antibiotika, zapadnjačka prehrana, smanjenje veličine obitelji i visoka stopa poroda carskim rezom

Promjene u sastavu i raznovrsnosti crijevne mikrobiote smatraju se glavnim krivcem za trend porasta prevalencije atopijskog dermatitisa. Probiotici se, zahvaljujući svojoj sposobnosti manipulacije njezinim sastavom, smatraju obećavajućom mjerom prevencije i terapije atopijskog dermatitisa. Budući da intestinalna kolonizacija započinje prije rođenja, moguće je već prenatalno djelovati na kompoziciju mikrobiote.

mogući su čimbenici koji su doveli do promjena u kompoziciji crijevne mikroflore i posljedično do porasta prevalencije atopijskog dermatitisa i ostalih alergijskih bolesti<sup>4,13,14</sup>. Tako se u djece oboljele od atopijskog ekcema pronalazi smanjena kolonizacija crijeva bakterijama roda *Bifidobacterium*, dok je proporcija bakterija roda *Clostridium* i *Staphylococcus* povećana. Također se uočava smanjena ukupna raznovrsnost mikroflore. Takve promjene u crijevnoj kolonizaciji prethode manifestaciji atopijskog dermatitisa<sup>4</sup>.

Bitno je naglasiti kako sastav mikroflore u dobi od navršene dvije godine gotovo u potpunosti odgovara onome u odrasle osobe te je nakon toga relativno stabilan. Iz toga proizlazi zaključak kako primjena bilo kakvih intervencija koje za cilj imaju djelovati na kompoziciju crijevne mikroflore ima smisla u najranijem djetinjstvu, dok njihova primjena nakon ovog perioda neće rezultirati značajnijim uspjehom<sup>4,15-17</sup>.

Također, rezultati nedavnih istraživanja ukazuju na to da crijevna kolonizacija nastupa već i prije rođenja, bakterijskom transmisijom kroz placentarnu membranu, što otvara mogućnost manipulacije sastavom mikroflore djeteta već i tijekom prenatalnog perioda<sup>14,18</sup>.

## PROBIOTICI – DEFINICIJA I MEHANIZAM DJELOVANJA

Spoznaje o ulozi crijevne mikroflore u etiopatogenezi alergijskih bolesti potaknule su intenzivno ispitivanje potencijala probiotika u prevenciji i terapiji atopijskog dermatitisa. Probiotici su živi organizmi koji primjenjeni u adekvatnoj dozi imaju koristan učinak na zdravlje domaćina. Kako bi bile djelotvorne, probiotske bakterije moraju biti otporne na djelovanje želučane kiseline i žučnih

Pitanje primjene probiotika kao preventivne i terapijske mjere atopijskog dermatitisa za sada ostaje dvojbeno. Buduće studije trebale bi definirati njihovo mjesto u ovim indikacijama te razriješiti pitanje odabira optimalnog probiotskog soja, dnevne doze te ključnog perioda tijekom kojeg bi njihova primjena polučila najviše uspjeha.

soli, što omogućuje da žive dosegnu crijeva te adheriraju na epitelnu površinu. Najšire primjenjivane probiotske bakterije su one roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*<sup>4,5,19</sup>.

Pripisuju im se višestruki mehanizmi djelovanja. Jedan od njih je stabilizacija crijevne barijerne funkcije, čime se smanjuje intestinalna permeabilnost i posljedično izlaganje antigenima<sup>4,20,21</sup>. Eliminaciju antiga dodatno pospješuju stimulacijom stvaranja intestinalnog IgA<sup>4,20</sup>.

Ipak, najznačajniji je njihov učinak na proizvodnju citokina. Tako se u *in vitro* studijama pokazalo kako oni dovode do smanjenog stvaranja Th2 citokina stimulirajući stvaranje bilo Th1 citokina, kao što su IL-12 (engl. *interleukin*) i INF-γ (engl. *interferon-γ*) ili regulatornih citokina, primjerice IL-10<sup>4</sup>. Svi navedeni učinci čine probiotike obećavajućom intervencijom u prevenciji i terapiji atopijskog dermatitisa.

## PRIMJENA PROBIOTIKA U PREVENCIJI ATOPIJSKOG DERMATITISA

Čini se kako su probiotici učinkovita mjera prevencije AD-a i u općoj populaciji djece i u skupini djece s visokim rizikom za razvoj alergijskih bolesti. Visok rizik definiran je prisutnošću atopijskih bolesti, bilo u bioloških roditelja ili braće i sestara<sup>22</sup>. Pokazalo se kako je protektivan učinak prisutan isključivo

kod kombinirane prenatalne i postnatalne primjene, dok se suplementacija isključivo tijekom postnatalnog perioda nije pokazala učinkovitom<sup>22,23</sup>. Navedeni rezultati bili su prisutni u studijama u kojima se koristio isključivo *Lactobacillus* rod i u onima u kojima se koristila kombinacija različitih sojeva probiotskih bakterija koje pripadaju rodovima *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*<sup>22</sup>.

Rezultati nekih studija ukazuju na to kako primjena probiotika smanjuje kumulativnu incidenciju atopijskog ekcema isključivo ako je on udružen s IgE senzitizacijom<sup>11,13,24</sup>. Takav učinak vjerojatno ostvaruju sprječavanjem nastanka senzitizacije na uobičajene alimentarne alergene, u prvom redu proteine kravljeg mlijeka i jajeta, i time kasnije manifestacije atopijskog ekcema. Učinak na senzitizaciju inhalacijskim alergenima nije dokazan<sup>11</sup>. Iako se to još ne može sa sigurnošću potvrditi, čini se kako bi probiotici mogli imati prolongirani preventivni učinak koji se nastavlja sve do školske dobi. To bi značilo kako oni ne odgadaju nastup atopijskog dermatitisa već ga uistinu preveniraju<sup>6,25-28</sup>. Zanimljivo je kako se u svim istraživanjima u kojima se dokazala dugoročna učinkovitost probiotika u smanjenju kumulativne incidencije atopijskog dermatitisa koristio *L. rhamnosus* soj probiotika te se on primjenjivao kombinirano prenatalno i postnatalno, i to isključivo u majke, ako doji. Za razliku od toga studije koje nisu dokazale dugoročnu učinkovitost probiotika u prevenciji nisu koristile *L. rhamnosus* te se postnatalno probiotik primjenjivao direktno u djece, neovisno o tomu jesu li bila dojena<sup>6</sup>.

Učinci probiotika ovisni su odabranom soju probiotskih bakterija. *L. rhamnosus* najispitivaniji je probiotski soj koji je pokazao obećavajuće rezultate.<sup>16</sup> Wickens i suradnici dokazali su njegovu izrazitu učinkovitost, uz smanjenje kumulativne incidencije atopijskog ekcema za čak 50 % u odnosu na placebo, dok je navedeni učinak izostao kod primjene *Bifidobacterium animalis* soja<sup>29</sup>. Kombiniranim primjenom više sojeva probiotika ili probiotika i prebiotika moglo bi se multiplicirati njihovo korisno djelovanje<sup>16</sup>.

Unatoč intenzivnim istraživanjima na ovome području još uvjek ostaje prijeporno pitanje primjene probiotika u prevenciji AD-a. Ipak, prema smjernicama Svjetske alergološke organizacije (engl. *World Allergy Organization*; WAO) njihova

primjena u ovoj indikaciji mogla bi biti korisna, stoga se preporučuje u sljedećih skupina: trudnica i dojilja čiji potomci pripadaju skupini visokog rizika za obolijevanje od atopijskih bolesti, odnosno direktno u rizične novorođenčadi i dojenčadi. Navedene preporuke počivaju na slabim dokazima i odnose se na zdrave žene i djecu, dok se u imunokompromitiranih primjena probiotika nikako ne preporučuje<sup>30</sup>.

Potrebne su randomizirane kontrolirane studije u budućnosti koje bi dale odgovor na brojne nedoumice: odabir optimalnog soja ili kombinacije probiotika te dnevne doze, vremenski period tijekom kojega bi njihova primjena bila najučinkovitija i skupina (trudnice, dojilje ili djeca) u kojoj bi se njihova administracija vršila te u konačnici definirale ishode njihove primjene<sup>9</sup>.

### PRIMJENA PROBIOTIKA U TERAPIJI ATOPIJSKOG DERMATITISA

Većina dosad provedenih studija nije uspjela dokazati potencijal probiotika u liječenju AD-a. Oni se nisu pokazali učinkovitim u smanjenju subjektivnih simptoma (svrbež, smetnje spavanja) te težine AD-a procijenjene od strane liječnika, a također nisu ni umanjili potrebu za primjenom topičnih kortikosteroida<sup>17</sup>. Ako i smanjuju težinu AD-a, onda je to za manje od 7,45 bodova na 102-bodovnoj SCORAD skali (engl. *Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index*)<sup>17,31</sup>. Ovakvi poražavajući rezultati neovisni su o dobi (< 2 god. i 2 – 12 god.) i težini AD-a. Čini se, međutim, kako odabir soja probiotika ima utjecaj na ishode. Takva saznanja daju nadu kako još neispitani probiotički sojevi mogu imati važnu ulogu u terapiji AD-a, stoga bi se u budućnosti trebala ispitati njihova uloga<sup>17</sup>.

Izgleda kako bi od primjene probiotika ipak mogla profitirati podskupina djece koja ima AD udružen s IgE senzitizacijom. Na to upućuju rezultati studija u kojima nije dokazana korist primjene probiotika kao terapijske mjere u cijelokupnoj populaciji djece oboljele od AD-a, ali je zato u podskupini djece u koje je on bio udružen s IgE senzitizacijom ipak došlo do blagog smanjenja SCORAD indeksa<sup>32-34</sup>.

Za sada nema dovoljno dokaza koji bi davali prednost kombiniranoj primjeni više sojeva probiotika pred korištenjem jednog probiotičkog soja. Najproučavaniji probiotički rodovi *Lactobacillus* (naročito LGG soj) i *Bifidobacterium* (naročito Bb12

soj) čine se ujedno i najučinkovitijim, a neovisno o odabranom soju probiotika ne preporučuje se dnevna doza manja od  $10^9$  cfu (engl. *colony-forming unit*, jedinica koje tvore kolonije) na dan<sup>19,32</sup>. Iako rezultati dosad provedenih studija ne omogućuju stvaranje preporuka za primjenu probiotika u terapiji AD-a, to ne znači kako oni neće u budućnosti zauzeti mjesto među ostalim terapijskim mjerama. Naime, izrazita heterogenost među studijama mogući je razlog ovakvih dvojbenih rezultata, a i sam prirodni tijek AD-a s tendencijom poboljšanja simptoma tijekom vremena dodatno otežava doношење adekvatnih zaključaka<sup>19</sup>.

### SIGURNOST PRIMJENE PROBIOTIKA

Primjena bakterija roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, rodova kojima pripada većina probiotičkih bakterija, u načelu se smatra sigurnom<sup>30,35</sup>. Jedine češće nuspojave su prolazne gastrointestinalne smetnje, najčešće nadutost<sup>30</sup>. Ipak, svojstvo probiotika da skreću Th1/Th2 ravnotežu prema Th1 odgovoru nije uvijek poželjno. Tako se u trudnica dominacija Th2 odgovora smatra bitnom za majčino-fetalnu imunološku toleranciju<sup>30,35</sup>. Stimulacija Th1 odgovora također nije poželjna u osoba koje boluju od autoimunih bolesti, budući da su one posredovane upravo Th1 citokinima<sup>30</sup>. U imunokompromitiranim, uključujući i nedonoščad, njihova primjena može dovesti do probioticima inducirane sepsa. Poznavanje stanja u kojima primjena probiotika nije preporučljiva od izrazite je važnosti kod njihove široke primjene u ciljnoj populaciji ili uključivanja probiotika u sadržaj formula<sup>30,35</sup>.

### ZAKLJUČAK

Unatoč visokim očekivanjima, učinkovitost probiotika u prevenciji i terapiji AD-a ostaje dvojbena. Provedene studije ukazuju na to kako imaju preventivni potencijal, dok se kao terapijska mjera nisu iskazali. Ipak, još uvijek nije moguće donositi konačne zaključke. Razlozi koji otežavaju donošenje ispravnih zaključaka su izrazita heterogenost među studijama te prirodni tijek bolesti.

Osim što bi trebala utvrditi njihovu učinkovitost u prevenciji i liječenju AD-a, buduća istraživanja trebala bi razriješiti brojne nedoumice: odabir optimalnog probiotičkog soja ili njihove kombinacije, dnevne doze, ključnog perioda tijekom kojeg bi nji-

hova primjena rezultirala željenim učincima te ciljnih skupina u kojih bi se administracija vršila.

**Izjava o sukobu interesa:** Autorice izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

1. Lipozenič J. Dermatovenerologija. 3<sup>th</sup> Edition. Zagreb: Medicinska naklada, 2008;179-86.
2. Friedmann PS, Ardern-Jones MR, Holden CA. Atopic dermatitis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2010;1037-71.
3. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:479-83.
4. van der Aa LB, Heymans HSA, van Aalderen WMC, Sprinkelman AB. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:355-67.
5. Drago L, Toscano M. Probiotics: a new therapeutic approach in the treatment of allergy and eczema. *Int J Probiotics Prebiotics* 2015;10:11-6.
6. Simpson MR, Dotterud CK, Storrø O, Johnsen R, Øien T. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC Dermatology* 2015;15:13.
7. Oszkowska M, Michalak I, Gutfreund K, Bienias W, Matych M, Szewczyk A et al. Role of primary and secondary prevention in atopic dermatitis. *Postep Derm Alergol* 2015;32:409-20.
8. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Sulkowski S, Rutkowski R. *Postep Derm Alergol* 2014;31:77-83.
9. Popescu A, Neamtu ML. Aspects in the prevention and treatment with probiotics in allergic diseases. *Acta Medica Transilvanica* 2014;2:295-6.
10. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
11. Allen SJ, Jordan S, Storey M, Thornton CA, Gravenor MB, Garaiova I et al. Probiotics in the prevention of eczema: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2014;99:1014-9.
12. Waligora-Dupriet AJ, Butel MJ. Microbiota and Allergy: From Dysbiosis to Probiotics. In: Pereira C (eds). *Allergic Diseases- Highlights in the Clinic, Mechanisms and Treatment*. InTech 2012;413-34.
13. Özdemir Ö. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clinical and Experimental Immunology*. *Clin Exp Immunol* 2010;160:295-304.
14. Penders J, Gerhold K, Thijss C, Zimmermann K, Wahn U, Lau S et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases. *Gut microbes* 2014;5:239-44.
15. Foxx-Orenstein AE, Chey WD. Manipulation of the Gut Microbiota as a Novel Treatment Strategy for Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol Suppl* 2012;1:41-6.
16. Eigenmann PA. Evidence of preventive effect of probiotics and prebiotics for infantile eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:426-31.
17. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang MLK. Probiotics for the treatment of eczema: a systematic review. *Clinical & Experimental Allergy* 2009;39:1117-27.
18. Abrahamsson TR, You Wu R, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatric Research* 2015;77:214-9.
19. Meneghin F, Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Probiotics and Atopic Dermatitis in Children. *Pharmaceuticals* 2012;5:727-44.
20. Ouwehand AC. Antiallergic Effects of Probiotics. *He Journal of Nutrition* 2007;137:7945-75.
21. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence invitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999;276:941-50.
22. Panduru M, Panduru nm, Salavastru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:232-42.
23. Ismail IH, Licciardi PV, Tang MLK. Probiotic effects in allergic diseases. *J Paediatr Child Health* 2013;49:709-15.
24. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1174-80.
25. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1019-21.
26. Kalliomaki 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;361:1869-71.
27. Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G et al. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy* 2013;43:1048-57.
28. Wickens K, Black P, Stanley TV, Mitchell E, Barthow C, Fitzharris P et al. A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1071-9.
29. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:788-94.
30. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hamadhi S, Agarwal A et al. World Allergy Organization- McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015;8:4.
31. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang MLK. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database of Syst Rev* 2008;4:CD006135.
32. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpeila R, Poussa T et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: A double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005;60:494-500.
33. Sistek D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Cran J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy* 2006;36:629-33.
34. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;11:389-95.
35. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1256-64.