

Primjena probiotika u prevenciji i terapiji atopijskog dermatitisa

Probiotic use in the prevention and therapy of atopic dermatitis

Mia Prebeg^{1*}, Ines Brajac²

¹Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Rijeka

²KBC 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 zaslužuju li oni mjesto među ostalim preventivnim i terapijskim mjerama te razriješiti nedoumice glede njihove primjene.

Gljučne 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 reasearches 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

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Atopijski dermatitis (AD) je kronična upalna kožna bolest obilježena svrbežom i suhoćom kože^{1,2}. Pogađa 15 – 30 % djece te 2 – 10 % odraslih³. Klinička slika i distribucija kožnih promjena ovisna je o dobi pacijenta. U čak 80 % pacijenata prve kliničke manifestacije nastupaju prije navršene prve godine života¹. Bolest pokazuje tendenciju spontanog poboljšanja tijekom djetinjstva, a u razdoblju adolescencije često dolazi do blažeg relapsa². U trećine oboljele djece dolazi do kompletne remisije bolesti nakon druge godine života, a u druge trećine nakon pete godine¹. Ipak, ponekad AD može predstavljati prvu manifestaciju atopijskog marša, stoga su takva djeca izložena povećanom riziku kasnijeg obolijevanja od alergijskog rinitisa i astme^{1,4,5}.

Izuzev izbjegavanja provocirajućih 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 alergene uz to se preporučuje i njihovo izbjegavanje⁴.

ATOPIJSKE BOLESTI – GLOBALNA „EPIDEMIJA“ DANAŠNJICE

Tijekom posljednjih desetljeća bilježi se izrazit porast pojavnosti atopijskog dermatitisa, prvenstveno u zemljama zapada^{4,6,7}. 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^{7,8}.

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 limfocita⁹. Smatra se kako je poboljšanje higijenskih uvjeta, koje je dovelo do smanjene izloženosti mikroorganizmima tijekom ranog djetinjstva, zaslužno za ovakav trend porasta prevalencije^{10,11}. Ova teorija poznata je kao higijenska hipoteza koju je 1989. godine postavio Strachan.¹⁰ Danas je ona modificirana saznanjima o ulozi crijevne mikrobiote u sazrijevanju imunološkog sustava¹².

Komezalne crijevne bakterije predstavljaju prvi i najveći izvor mikrobnog opterećenja i time inicijalni poticaj za uspostavu Th1/Th2 ravnoteže^{4,9,11}.

Naime, u novorođenčeta dominira Th2 odgovor, a kontakt s mikroorganizmima tijekom ranog postnatalnog perioda dovodi do njegove postupne supresije te stimulacije Th1 odgovora^{12,13}.

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^{4,13,14}. 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 dermatitisa⁴.

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^{4,15-17}.

Također, rezultati nedavnih istraživanja ukazuju na to da crijevna kolonizacija nastupa već i prije rođenja, bakterijskom transmisijom kroz placentalnu membranu, što otvara mogućnost manipulacije sastavom mikroflore djeteta već i tijekom prenatalnog perioda^{14,18}.

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 primijenjeni 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 dvojbena. 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.

solu, što omogućuje da žive dosegnu crijeva te adheriraju na epitelnu površinu. Najšire primjenjivane probiotske bakterije su one roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*^{4,5,19}.

Pripisuju im se višestruki mehanizmi djelovanja. Jedan od njih je stabilizacija crijevne barijerne funkcije, čime se smanjuje intestinalna permeabilnost i posljedično izlaganje antigenima^{4,20,21}. Eliminaciju antigena dodatno pospješuju stimulacijom stvaranja intestinalnog IgA^{4,20}.

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-10⁴. 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 sestara²². Pokazalo se kako je protektivan učinak prisutan isključivo

kod kombinirane prenatalne i postnatalne primjene, dok se suplementacija isključivo tijekom postnatalnog perioda nije pokazala učinkovitom^{22,23}. 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*²².

Rezultati nekih studija ukazuju na to kako primjena probiotika smanjuje kumulativnu incidenciju atopijskog ekcema isključivo ako je on udružen s IgE senzitivacijom^{11,13,24}. Takav učinak vjerojatno ostvaruju sprječavanjem nastanka senzitivacije na uobičajene alimentarne alergene, u prvom redu proteine kravljeg mlijeka i jajeta, i time kasnije manifestacije atopijskog ekcema. Učinak na senzitivaciju inhalacijskim alergenima nije dokazan¹¹. 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 odgađaju nastup atopijskog dermatitisa već ga uistinu preveniraju^{6,25-28}. 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 dojena⁶.

Učinci probiotika ovisni su odabranom soju probiotskih bakterija. *L. rhamnosus* najispitivaniji je probiotski soj koji je pokazao obećavajuće rezultate.¹⁶ 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* soja²⁹. Kombiniranom primjenom više sojeva probiotika ili probiotika i prebiotika moglo bi se multiplicirati njihovo korisno djelovanje¹⁶.

Unatoč intenzivnim istraživanjima na ovome području još uvijek 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 nika-ko ne preporučuje³⁰.

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 primjene⁹.

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 topičkih kortikosteroida¹⁷. 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*)^{17,31}. 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 probiotski sojevi mogu imati važnu ulogu u terapiji AD-a, stoga bi se u budućnosti trebala ispitati njihova uloga¹⁷.

Izgleda kako bi od primjene probiotika ipak mogla profitirati podskupina djece koja ima AD udružen s IgE senzitivacijom. Na to upućuju rezultati studija u kojima nije dokazana korist primjene probiotika kao terapijske mjere u cjelokupnoj populaciji djece oboljele od AD-a, ali je zato u podskupini djece u koje je on bio udružen s IgE senzitivacijom ipak došlo do blagog smanjenja SCORAD indeksa³²⁻³⁴.

Za sada nema dovoljno dokaza koji bi davali prednost kombiniranoj primjeni više sojeva probiotika pred korištenjem jednog probiotskog soja. Najproučavaniji probiotski 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 10⁹ cfu (engl. *colony-forming unit*, jedinica koje tvore kolonije) na dan^{19,32}. 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 moguć je razlog ovakvih dvojbjenih rezultata, a i sam prirodni tijek AD-a s tendencijom poboljšanja simptoma tijekom vremena dodatno otežava donošenje adekvatnih zaključaka¹⁹.

SIGURNOST PRIMJENE PROBIOTIKA

Primjena bakterija roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, rodova kojima pripada većina probiotskih bakterija, u načelu se smatra sigurnom^{30,35}. Jedine češće nuspojave su prolazne gastrointestinalne smetnje, najčešće nadutost³⁰. 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^{30,35}. Stimulacija Th1 odgovora također nije poželjna u osoba koje boluju od autoimunih bolesti, budući da su one posredovane upravo Th1 citokinima³⁰. U imunokompromitiranih, uključujući i nedonoščad, njihova primjena može dovesti do probiotskim inducirane sepse. 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^{30,35}.

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 probiotskog 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

- Lipozenčić J. Dermatovenerologija. 3th Edition. Zagreb: Medicinska naklada, 2008;179-86.
- 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.
- Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. Clin Cosmet Investig Dermatol 2015;8:479-83.
- 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.
- Drago L, Toscano M. Probiotics: a new therapeutic approach in the treatment of allergy and eczema. Int J Probiotics Prebiotics 2015;10:11-6.
- 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 randomized controlled trial. BMC Dermatology 2015;15:13.
- Oszukowska 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.
- Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Sulkowski S, Rutkowski R. Postep Derm Alergol 2014;31:77-83.
- Popescu A, Neamtu ML. Aspects in the prevention and treatment with probiotics in allergic diseases. Acta Medica Transilvanica 2014;2:295-6.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989;299:1259-60.
- 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.
- 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.
- 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.
- Penders J, Gerhold K, Thijs C, Zimmermann K, Wahn U, Lau S et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases. Gut microbes 2014;5:239-44.
- 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.
- Eigenmann PA. Evidence of preventive effect of probiotics and prebiotics for infantile eczema. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13:426-31.
- 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.
- Abrahamsson TR, You Wu R, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. Pediatric Research 2015;77:214-9.
- Meneghin F, Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Probiotics and Atopic Dermatitis in Children. Pharmaceuticals 2012;5:727-44.
- Ouweland AC. Antiallergic Effects of Probiotics. He Journal of Nutrition 2007;137:7945-75.
- 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.
- 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.
- Ismail IH, Licciardi PV, Tang MLK. Probiotic effects in allergic diseases. J Paediatr Child Health 2013;49:709-15.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi 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.
- Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. Cochrane Database of Syst Rev 2008;4:CD006135.
- Viljanen M, Savilahti E, Haahntela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: A double-blind placebo-controlled trial. Allergy 2005;60:494-500.
- 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.
- 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;111:389-95.
- Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? Am J Clin Nutr 2006;83:1256-64.