

- Wetenschappelijke achtergrond -

HET BELANG VAN MODULATIE VAN DE DARMMICROBIOTA VOOR ZUIGELINGEN MET (KOEMELK)ALLERGIE

DIEETVOEDING OP
BASIS VAN AMINOZUREN
MET SYNBIOTICA
NADER BEKEKEN



Informatie uitsluitend bestemd voor (para)medici. Borstvoeding is de beste voeding voor zuigelingen. Neocate Syneo™ is een voeding voor medisch gebruik. Dieetvoeding bij koemelkallergie, meervoudige voedselallergie en andere indicaties waarbij een dieet op basis van aminozuren is aanbevolen. Uitsluitend te gebruiken onder medisch toezicht.

NUTRICIA
neocate[®]
SYNEO™

INHOUD



Opbouw van een gezond immuunsysteem.....	3
Moedermelk: de optimale start voor het immuunsysteem	4
De allergische zuigeling	5
Synbiotische mix naar voorbeeld van moedermelk	6
Neocate Syneo™: flesvoeding op basis van vrije aminozuren met pre- en probiotica voor het allergische kind	7
Abstracts van de studies die de veiligheid en effectiviteit van Neocate Syneo™ aantonen	8
1. Bij kinderen met koemelkallergie ondersteunt aminozuurvoeding met synbiotica een adequate groei. Ook worden er minder infecties gerapporteerd en een verlaagd antibioticagebruik.	9
2. Voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica is veilig en hypoallergeen	10
3. Aminozuurvoeding met synbiotica stimuleert de ontwikkeling van de darmmicrobiota bij zuigelingen met koemelkallergie	11
4. Gezondere darmmicrobiota door toevoegen synbiotica aan voeding op basis van vrije aminozuren	12
5. Minder allergische complicaties bij voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica	13
6. Normale tolerantieopbouw en minder geregistreerde infecties na flesvoeding met synbiotica.....	14
Referenties	15
Veiligheid en effectiviteit van Neocate®	16

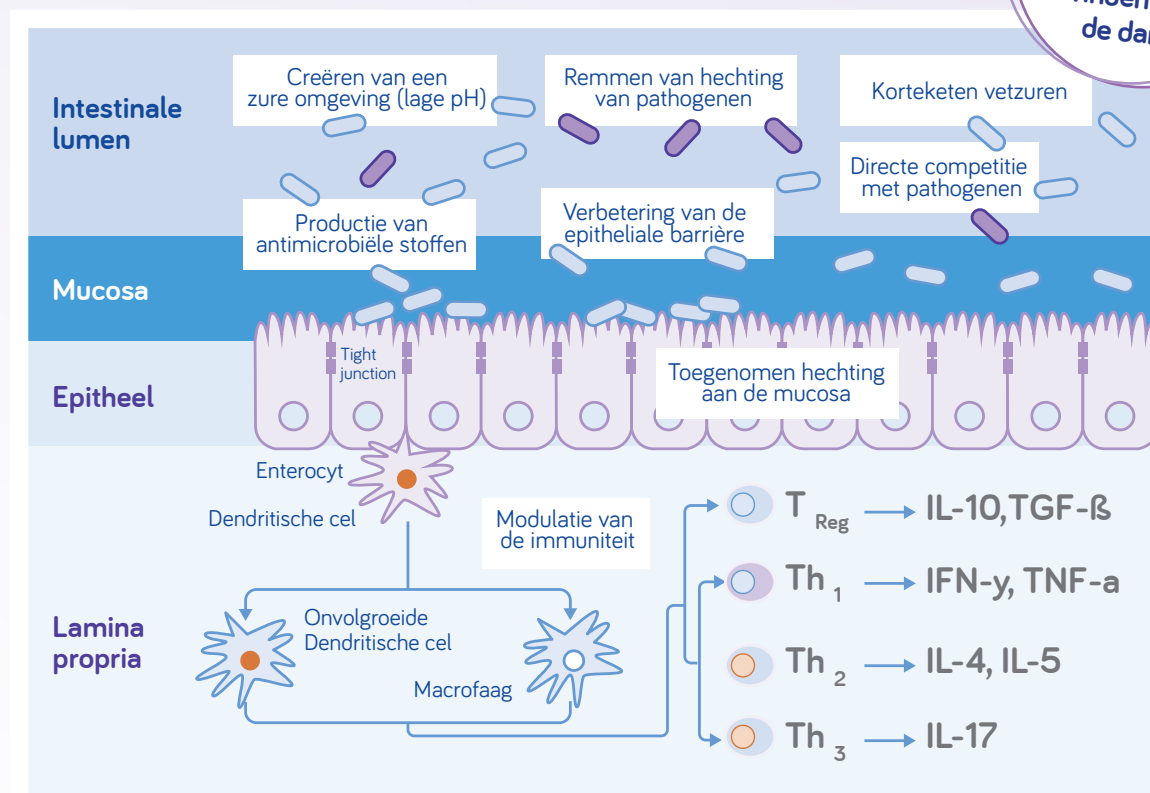
OPBOUW VAN EEN GEZOND IMMUUNSISTEEM

Gedurende de eerste 1.000 dagen van het leven ontwikkelt het immuunsysteem van een kind zich **razendsnel**. Het immuunsysteem is bij jonge kinderen echter nog niet volledig ontwikkeld, waardoor ze vatbaar zijn voor infecties^{1,2}. Het is bekend dat voor de ontwikkeling van het immuunsysteem zowel de opbouw als het onderhoud van een gunstige darmmicrobiota een belangrijke rol spelen. Gunstige darmmicrobiota behoren tot de belangrijkste factoren die bij jonge kinderen bijdragen aan een goede weerstand tegen infecties^{1,3}.

Darmmicrobiota bieden bescherming tegen infecties door (figuur 1):

- Remmen van de hechting van pathogenen
- Producenten van bacteriële stofwisselingsproducten zoals korteketen vetzuren
- Creëren van een zure omgeving (lage pH)
- Producenten van antimicrobiële stoffen zoals antimicrobiële peptides
- Ondersteunen van de epitheliale en mucosale barrière
- Leveren van directe competitie met pathogenen

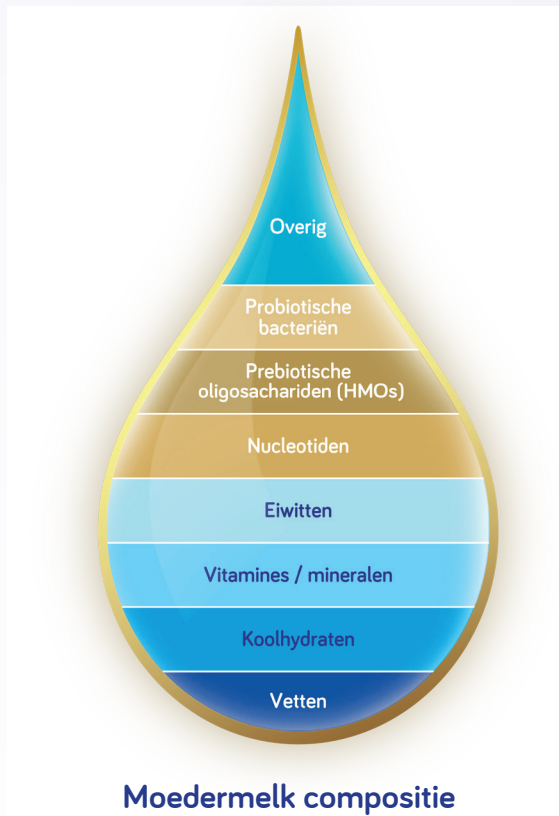
70-80%
van de
immuuncellen
bevinden zich in
de darm



Figuur 1. De darmmicrobiota werken als een barrière voor pathogenen⁴.

MOEDERMELK: DE OPTIMALE START VOOR HET IMMUUNSYSTEEM

Moedermelk is de beste voeding voor elke zuigeling. Ook als het gaat om het ondersteunen van de opbouw van het immuunsysteem. Moedermelk bevat namelijk tal van belangrijke componenten die het kind in de eerste levensfase op dit gebied ondersteunen (figuur 2) waaronder:



Figuur 2. Moedermelk bevat tal van componenten die een bijdrage leveren aan een optimale ontwikkeling van het immuunsysteem.

- **eiwitten:** onder andere immunoglobulines (zoals s-IgA) die zich binden aan pathogenen, waardoor deze de onrijpe darmwand niet kunnen binnendringen⁵.
- **prebiotische oligosachariden (HMOs):** voedingsvezels die worden gefermenteerd in de darm. Deze stimuleren de opbouw van een bifidogene darmmicrobiota⁶. Bij de fermentatie ontstaan korteketen vetzuren die bijdragen aan de gezondheid van de darm⁶. Tevens hebben ze een gunstige invloed op de zuurgraad in de darm en de peristaltiek⁷.
- **probiotische bacteriën:** levende micro-organismen die bijdragen aan de bescherming tegen infecties, omdat ze de kolonisatie en groei van pathogenen tegengaan⁸. Daarbij ondersteunen ze de opbouw van het darmslijmvlies en hiermee ook de darmbarrière^{9,10}.
- **nucleotiden:** bouwstenen van DNA/RNA die zorgen voor een goede groei en rijping van de darmmucosa¹¹⁻¹⁵.

IN HET KORT

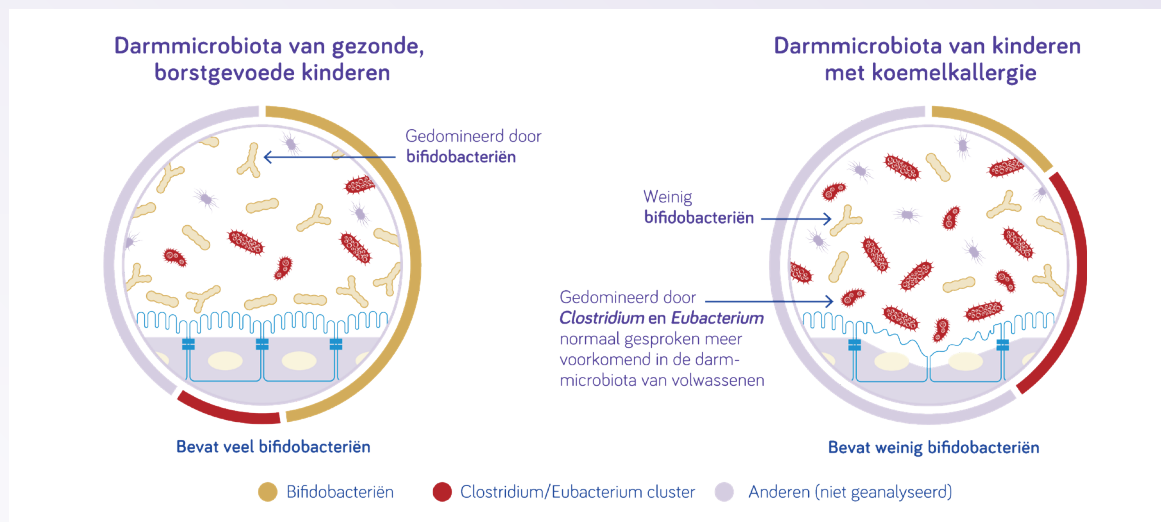
Moedermelk ondersteunt de opbouw van het immuunsysteem van de zuigeling zodat het kind het beste uitgangspunt heeft voor een gezond leven en ook op latere leeftijd kan profiteren van een goede weerstand.

DE ALLERGISCHE ZUIGELING

Koemelkallergie behoort tot de meest voorkomende voedselallergieën bij kinderen (1,1%¹⁶ - 4,9%¹⁷) en komt vooral voor bij zuigelingen in de eerste levensjaren. Echter, de laatste jaren komt het steeds vaker voor dat de allergische klachten persisteren tot na de leeftijd van 5 jaar¹⁸⁻²⁰. Er zijn ook aanwijzingen dat een gunstig ontwikkelde darmmicrobiota een rol spelen bij de tolerantieopbouw voor koemelkeiwitten²¹.

Een verstoorde darmmicrobiota

De samenstelling van de darmmicrobiota van zuigelingen met koemelkallergie wijkt af van die van gezonde borstgevoede zuigelingen. Zo zijn er bij allergische zuigelingen minder gunstige bacteriën zoals bifidobacteriën en lactobacillen aanwezig en juist meer bacteriën die meer voorkomen bij volwassenen zoals clostridium en eubacterium soorten (*Eubacterium rectale* en *Clostridium coccoides*)²¹⁻²⁶.



Figuur 3. Verschil in samenstelling van de darmmicrobiota tussen de gezonde, borstgevoede zuigeling en zuigeling met koemelkallergie²¹⁻²⁶.

Gevolgen van dysbiose

De verstoorde darmmicrobiota, ook wel dysbiose genoemd, kan leiden tot een verminderd functioneren van het immuunsysteem en een grotere kans op ontstekingen en infecties^{6,27}. Ook het risico op darmproblemen zoals krampjes en het risico op astma of een allergie nemen toe bij een onevenwichtige darmmicrobiota²⁷⁻²⁹. Tevens zijn er aanwijzingen dat dysbiose een rol speelt bij het ontstaan van obesitas en metabole ziekten, inflammatoire darmziekten (zoals de ziekte van Crohn) en zelfs gedragsproblemen^{28,29}.

IN HET KORT

Het ondersteunen van een optimale ontwikkeling van de darmmicrobiota is bij alle kinderen in de eerste jaren van groot belang. Ook bij zuigelingen met een (koemelk-)allergie aangezien zij vaak te maken hebben met een dysbiose van de darmmicrobiota en hiermee een verhoogd risico op ontstekingen en infecties.

SYNBIOTISCHE MIX NAAR VOORBEELD VAN MOEDERMELK

Moedermelk is de gouden standaard, óók bij allergie. Omdat borstvoeding niet altijd mogelijk is, is onderzocht op welke wijze de ontwikkeling van de darmmicrobiota van flesgevoede zuigelingen met een koemelkallergie optimaal ondersteund kan worden. Nutricia heeft een uitgebreid klinisch onderzoeksprogramma uitgevoerd om de veiligheid, tolerantie en de effectiviteit van het concept synbiotica te onderzoeken.

Gunstige resultaten zijn aangetoond voor de combinatie van de prebiotische mix van oligosachariden scGOS:lcFOS/scFOS:lcFOS, en de probiotische bacterie *Bifidobacterium breve* M-16V.



Figuur 4. Effecten van prebiotische mix Syneo™

Het resultaat van onderzoeken naar het Syneo™-complex:

- De prebiotische vezelmix scGOS:lcFOS/scFOS:lcFOS 9:1 stimuleert de groei van gunstige bacteriën in de darmen van flesgevoede zuigelingen⁴⁵⁻⁴⁸.
- Het Syneo™-complex stimuleert de metabole activiteit van de darmmicrobiota: er ontstaan korteketen vetzuren (zoals acetaat) en de pH van de darminhoud daalt, waardoor ziekteverwekkende micro-organismen minder kans op overleven hebben³⁰.
- Er is een toename in concentratie van het secretair immunoglobuline A (sIgA)⁴⁸.
- Toevoeging van *Bifidobacterium breve* M-16V aan flesvoeding leidt tot een bifidogene darmmicrobiota meer in lijn met die van gezonde borstvoede zuigelingen⁴⁹.

IN HET KORT

Als borstvoeding niet mogelijk is, kan een flesvoeding met het Syneo™ complex de ontwikkeling van een gunstige darmmicrobiota bij allergische kinderen ondersteunen.

NEOCATE SYNEO™: FLESVOEDING OP BASIS VAN VRIJE AMINOZUREN MET PRE- EN PROBIOTICA VOOR HET ALLERGISCHE KIND

Bij zuigelingen met een (koemelk-)allergie is veelal sprake van een dysbiose in de darmmicrobiota. Indien borstvoeding niet mogelijk is, kan toevoeging van pre- en probiotica aan flesvoeding de dysbiose helpen herstellen. Een specifieke dieetvoeding voor zuigelingen met koemelkallergie verrijkt met deze componenten is dus na borstvoeding een logische volgende stap.

Het Syneo™-complex wordt inmiddels ondersteund door klinische data van meer dan 10 jaar onderzoek bij meer dan 1.500 zuigelingen. Dit heeft geleid tot onze productinnovatie: Neocate Syneo™.

Neocate Syneo™ is een voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica voor een optimale ondersteuning van het immuunsysteem vanuit de darm. Neocate Syneo™ zorgt er niet alleen voor dat de allergische symptomen verdwijnen, het zorgt tevens voor een bewezen herstel van de dysbiose^{25,43}. Naast het gunstige effect op de samenstelling van de darmmicrobiota, worden er bij gebruik van Neocate Syneo™ minder infecties en een verlaagd antibioticagebruik gerapporteerd^{25,43,50,51}. Daarnaast lijkt synbiotica een rol te spelen bij de verlichting van gastro-intestinale klachten^{25,43,44,52} en vermindering van atopisch eczeem⁵⁰.

EFFECTIVITEIT



KOEMELKALLERGIE
Bewezen hypoallergeen.
Effectief bij de dieetbehandeling van koemelkallergie^{43,44}.



GASTRO-INTESTINAAL (GI)
Herstelt het evenwicht in de darmmicrobiota om het immuunsysteem beter te ondersteunen²⁵.

Synbiotica brengt de ontlasting van allergische zuigelingen meer in lijn met dat van gezonde, borstgevoede zuigelingen^{25,52}.

In de Neocate Syneo™ testgroep werd een verlaagd gebruik van medicatie bij GI-klachten geregistreerd⁴³.



ECZEEM
Een verminderd gebruik van medicatie voor dermatologische aandoeningen bij allergische zuigelingen na gebruik van Neocate Syneo™⁵⁰.



INFECTIES
Na gebruik van synbiotica worden minder infecties en een verlaagd antibioticagebruik gerapporteerd^{43,50}.

VEILIGHEID & TOLERANTIE



Ondersteunt de normale groei en ontwikkeling in zuigelingen met koemelkallergie^{43,44}.



Figuur 5. Overzicht uitkomsten van studies met Neocate Syneo™

ABSTRACTS



van de onderzoeken die de **veiligheid en effectiviteit van Neocate Syneo™** aantonen.

1. **Bij kinderen met koemelkallergie ondersteunt aminozuurvoeding met synbiotica een adequate groei. Ook worden er minder infecties gerapporteerd en een verlaagd antibioticagebruik.**

Burks AW et al (2015) Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 26(4):316-22

2. **Voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica is veilig en hypoallergeen**

Harvey B et al (2014) Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res* 75(2):343-51

3. **Aminozuurvoeding met synbiotica stimuleert de ontwikkeling van de darmmicrobiota bij zuigelingen met koemelkallergie**

Candy D et al (2017) A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res* 83(3):677-686

4. **Gezondere darmmicrobiota door toevoegen synbiotica aan voeding op basis van vrije aminozuren**

Wopereis H et al (2019) A specific synbiotic-containing amino acid-based formula restores gut microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy* 31;9:27

5. **Minder allergische complicaties bij voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica**

Fox A et al (2019) A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy* 15;9:5

6. **Normale tolerantieopbouw en minder geregistreerde infecties na flesvoeding met synbiotica**

Chatchatee P et al. (2020) Tolerance development in infants with IgE-mediated cow's milk allergy receiving amino acid-based formula including specific synbiotics: a multi-center randomized controlled clinical trial (PRESTO). Abstract. EAACI PAAM Meeting, 17-19 October, 2019

1. BIJ KINDEREN MET KOEMELKALLERGIE ONDERSTEUNT AMINOZUURVOEDING MET SYNBIOTICA EEN ADEQUATE GROEI. OOK WORDEN ER MINDER INFECTIES GERAPPORTEERD EN EEN VERLAAGD ANTIBIOTICAGEBRUIK⁴³

Burks AW et al (2015) Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 26(4):316-22

ACHTERGROND

Zuigelingen met een koemelkallergie lopen risico op onvoldoende voedingsstofinname en slechte groei. In de dieetbehandeling bij koemelkallergie moet de voeding daarom hypoallergeen zijn én de normale groei en ontwikkeling ondersteunen. Deze studie is opgezet om te achterhalen of een voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica (Neocate Syneo™) bijdraagt aan de groei en of deze veilig is bij gebruik.

METHODE

Dit onderzoek is een gerandomiseerde klinisch studie onder 110 zuigelingen met koemelkallergie (zowel IgE als niet-IgE gemedieerde vorm). De kinderen waren bij inclusie 4,5 maanden ($\pm 2,4$ maanden) oud. Hiervan kregen 54 zuigelingen een voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica (Neocate Syneo™) en 56 kinderen in de controlegroep kregen dezelfde voeding zonder synbiotica (Neocate). Gedurende 16 weken werd de groei van de zuigelingen bijgehouden door te kijken naar gewicht, lengte en hoofdomtrek. Secundaire uitkomstmaten waren ontlastingskenmerken en de aard en ernst van allergische symptomen.

RESULTATEN

De groei van alle kinderen, zowel in de synbiotica- als in de controlegroep, volgde de groeicurves van de WHO voor gewicht-naar-leeftijd en voor lengte-naar-leeftijd. Er waren geen significante verschillen in de toenames in gewicht, lengte en hoofdomtrek tussen beide groepen. De ernst van de allergische symptomen nam bij alle kinderen af, waarbij er geen verschil was tussen de groepen. Beide voedingen werden goed getolereerd.

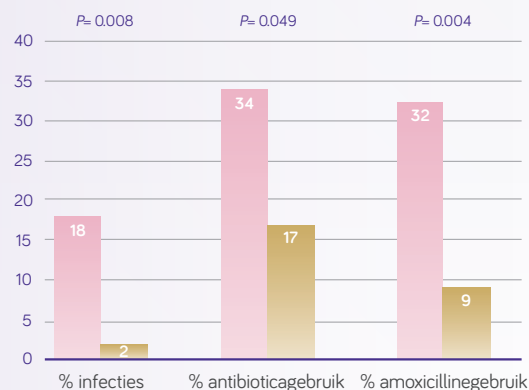
De kinderen die de voeding met synbiotica kregen, gebruikten minder vaak medicatie voor gastro-intestinale klachten dan de kinderen in de controlegroep. Bovendien werd er bij de kinderen in de synbiotica-groep minder vaak een infectie gerapporteerd, in vergelijking met kinderen in de controlegroep. Zij kregen dus minder vaak antibiotica (zie figuur 6).

CONCLUSIE

Het toevoegen van synbiotica aan voeding op basis van vrije aminozuren blijkt veilig en geschikt voor kinderen met koemelkallergie. Als kinderen de voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica krijgen, lijkt dit te beschermen tegen infecties. Deze kinderen hebben minder vaak antibiotica nodig.

Neocate Syneo™ is een complete flesvoeding met synbiotica bij koemelkallergie. Deze studie toont aan dat Neocate Syneo™:

- de normale groei en ontwikkeling ondersteunt
- veilig is en goed wordt getolereerd
- effectief is in het verlichten van allergische symptomen
- leidt tot minder gerapporteerde infecties en antibioticagebruik



Figuur 6. Figuur gebaseerd op studieuitkomsten van Burks et al. (2015)⁴³.

■ Aminozuurvoeding zonder pre- en probiotica
■ Neocate Syneo™

2. VOEDING OP BASIS VAN VRIJE AMINOZUREN MET SYNBIOTICA IS VEILIG EN HYPOALLERGEEN⁴⁴

Harvey B et al (2014) Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res* 75(2):343-51

ACHTERGROND

In twee deelstudies zijn de effecten nagegaan van een voeding op basis van vrije aminozuren waaraan synbiotica is toegevoegd (Neocate Syneo™).

STUDIE 1: opgezet om de groei en ontwikkeling van gezonde kinderen te onderzoeken die deze voeding krijgen. Ook is gekeken naar de tolerantie voor de voeding.

STUDIE 2: evalueert of de voeding voldoende hypoallergeen is voor kinderen met een aangetoonde koemelkallergie.

METHODE

STUDIE 1: in deze randomiseerde dubbelblind gecontroleerde studie kregen 115 gezonde zuigelingen 16 weken lang een voeding op basis van vrije aminozuren. Bij de helft van de groep was hier synbiotica aan toegevoegd. Groei werd bijgehouden via meten van gewicht, lengte en hoofdomtrek. Verder werd gekeken naar gastro-intestinale klachten en ontlasting. Ook de voedselinname werd bijgehouden.

STUDIE 2: bij 30 zuigelingen en kinderen tussen 0 en 3 jaar met IgE-gemedieerde koemelkallergie werd gekeken naar de hypoallergene werking van de voeding met synbiotica. De kinderen kregen een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP) met de voeding. Daarnaast kregen de zuigelingen jonger dan 8 maanden de voeding 7 dagen lang als een flesvoeding met of zonder synbiotica. De oudere kinderen testten de voeding ook gedurende 7 dagen naast hun normale eetpatroon.

RESULTATEN

STUDIE 1: uit analyses na 16 weken bleek dat alle kinderen, zowel in de controlegroep als in de onderzoeksgroep, een gezonde groei hadden. Het enige significante verschil was iets dunnere ontlasting in de groep met synbiotica, terwijl in de andere groep meer klachten van obstipatie waren. Er waren geen belangrijke verschillen in overige gastro-intestinale klachten.

STUDIE 2: geen van de kinderen vertoonde een allergische reactie op de voeding met synbiotica.

CONCLUSIE

STUDIE 1: voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica is veilig, wordt goed getolereerd en zorgt voor normale groei bij gezonde kinderen.

STUDIE 2: bij kinderen met koemelkallergie roept een voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica geen allergische reacties op.

Neocate Syneo™ is een complete flesvoeding met synbiotica. Deze studie toont aan dat Neocate Syneo™:

- de normale groei en ontwikkeling ondersteunt bij gezonde kinderen
- veilig is en goed wordt getolereerd
- hypoallergeen is

3. AMINOZUURVOEDING MET SYNBIOTICA STIMULEERT DE ONTWIKKELING VAN DE DARMMICROBIOTA BIJ ZUGELINGEN MET KOEMELKALLERGIE²⁵

Candy D et al (2017) A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res* 83(3):677-686

ACHTERGROND

Bij kinderen met koemelkallergie is er vaak sprake van een dysbiose in de darmmicrobiota. Het is aangetoond dat het gehalte van bepaalde bacteriestammen, zoals bifidobacteriën in het bijzonder, lager is bij kinderen met koemelkallergie dan bij gezonde borstgevoede zuigelingen. Van een voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica (Neocate Syneo™) is in eerdere studies aangetoond dat deze effectief de allergische symptomen verlicht en een normale groei en ontwikkeling ondersteunt^{43,49}.

METHODE

Deze zogeheten ASSIGN-studie is opgezet om te kijken naar het effect van een voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica (Neocate Syneo™). Gekeken is naar het effect op de samenstelling en ontwikkeling van de darmmicrobiota bij kinderen met koemelkallergie. Een groep gezonde borstgevoede zuigelingen vormde de referentiegroep in deze multi-center gerandomiseerde, dubbelblinde gecontroleerde studie.

In de studie kregen 71 kinderen met niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie gedurende 8 weken een voeding op basis van vrije aminozuren. De kinderen waren jonger dan 13 maanden. Bij de ene groep (n=36) bevatte deze voeding geen pre- of probiotica. Bij de andere groep (n=35) werd er een synbiotica (Syneo™) aan de voeding toegevoegd. Na 8 weken werden de bacteriën in de ontlasting onderzocht. De bacteriën in de ontlasting van de borstgevoede zuigelingen werden als referentiewaarden gebruikt voor een gezonde ontwikkeling van de darmmicrobiota.

RESULTATEN

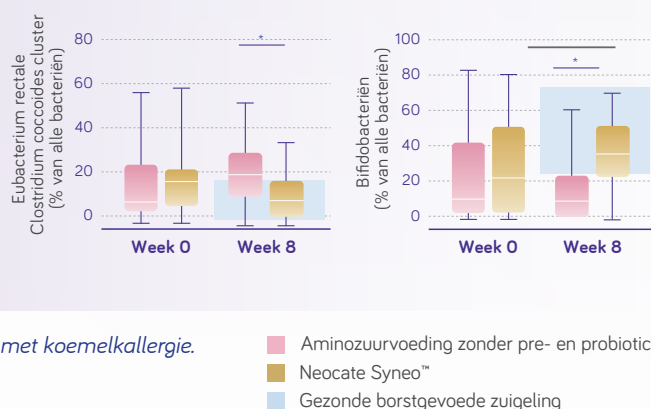
De uitkomsten na 8 weken lieten zien dat de bacteriële samenstelling van de ontlasting van de kinderen die synbiotica kregen meer leek op die van borstgevoede zuigelingen dan op die van de kinderen die geen synbiotica kregen. De ontlasting van de onderzoeksgroep bevatte een significant hoger percentage bifidobacteriën dan in de controlegroep en het percentage (minder gunstige) eubacterium rectale /clostridium coccoides was significant lager. De waarden van de onderzoeksgroep benaderden de waarden van de kinderen die borstvoeding kregen (zie figuur 7).

CONCLUSIE

De ASSIGN-studie laat zien dat voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica (Neocate Syneo™) bij kinderen met koemelkallergie gunstig is voor de samenstelling van de darmmicrobiota. De percentages van zowel gunstige als ongunstige bacteriën in de darmmicrobiota liggen dicht bij de waarden zoals die bij borstvoeding worden gezien in vergelijking met flesvoeding zonder synbiotica.

Neocate Syneo™ is een complete flesvoeding met synbiotica. Deze studie toont aan dat Neocate Syneo™:

- de balans in de darmmicrobiota verbetert
- de darmmicrobiota meer overeenstemt met die van gezonde, borstgevoede zuigelingen



Figuur 7. Samenstelling darmmicrobiota bij kinderen met koemelkallergie. *Figuur aangepast uit Candy D et al. (2017)²⁵.*

4. GEZONDERE DARMMICROBIOTA DOOR TOEVOEGEN SYNBIOTICA AAN VOEDING OP BASIS VAN VRIJE AMINOZUREN⁵²

Wopereis H et al (2019) A specific synbiotic-containing amino acid-based formula restores gut microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants: a randomized controlled trial. Clin Transl Allergy 31;9:27

ACHTERGROND

De darmmicrobiota van kinderen met koemelkallergie verschilt van die van gezonde borstgevoede kinderen. Bij een koemelkallergie wordt vaak een voeding op basis van vrije aminozuren gebruikt als moedermelk niet mogelijk is. Eerder onderzoek laat zien dat synbiotica de samenstelling van de darmmicrobiota gunstig kunnen beïnvloeden²⁵.

METHODE

Deze multi-center prospectieve gerandomiseerde dubbelblinde gecontroleerde studie is uitgevoerd bij kinderen met niet-IgE gemedieerde koemelkallergie. In het onderzoek kregen 35 kinderen van gemiddeld 6 maanden oud een voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica (Neocate Syneo™). De controlegroep bestond uit 36 kinderen met niet-IgE gemedieerde koemelkallergie. Zij kregen dezelfde voeding zonder synbiotica. Een groep van 56 gezonde borstgevoede zuigelingen fungeerde als referentie. Na 8, 12 en 26 weken is de microbiële samenstelling van de mondholte en van de ontlasting van de zuigelingen bepaald.

RESULTATEN

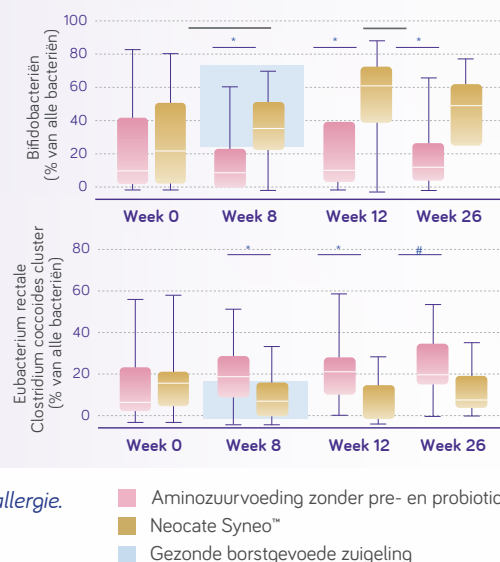
Er was geen significant verschil in de microbiota in de mond van de deelnemende zuigelingen. Daarentegen was er een duidelijk verschil in de darmmicrobiota. In alle groepen was er sprake van een toename van de diversiteit van de darmmicrobiota gedurende de 26 onderzoeksweken. Na 8 weken bleek er geen verschil in diversiteit tussen de verschillende groepen. In de synbioticagroep nam de diversiteit gedurende de 26 weken geleidelijker toe dan in de controlegroep. De samenstelling van de darmmicrobiota verschilde significant tussen beide groepen. Bij de synbioticagroep was er sprake van een hoger percentage bifidobacteriën net als in de borstvoedingsgroep. In de controlegroep was er juist een ontwikkeling richting een samenstelling van de darmmicrobiota die meer op die van volwassenen lijkt. De samenstelling van de darmmicrobiota van de synbioticagroep was na 26 weken veel meer in overeenstemming met de darmmicrobiota van de borstgevoede zuigelingen.

CONCLUSIE

Een voeding op basis van vrije aminozuren met specifieke synbiotica ondersteunt bij kinderen met een niet-IgE gemedieerde koemelkallergie de ontwikkeling van de darmmicrobiota. De darmmicrobiota gaat meer lijken op die van een gezonde borstgevoede zuigeling.

Neocate Syneo™ is een complete flesvoeding met synbiotica. Deze studie toont aan dat bij koemelkallergie bij gebruik van Neocate Syneo™:

- de balans in de darmmicrobiota verbetert door toename van bifidobacteriën
- de darmmicrobiota meer overeenstemt met die van gezonde, borstgevoede zuigelingen



Figuur 8. Samenstelling darmmicrobiota bij kinderen met koemelkallergie. *Figuur aangepast uit Fox A et al (2019)⁵⁰.*

5. MINDER ALLERGISCHE COMPLICATIES BIJ VOEDING OP BASIS VAN VRIJE AMINOZUREN MET SYNBIOTICA⁵⁰

Fox A et al (2019) A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. Clin Transl Allergy 15;9:5

ACHTERGROND

Eerder onderzoek toont aan dat een gezonde ontwikkeling van de darmmicrobiota een positieve rol kan spelen in het verloop van de voedselallergie, vooral op het gebied van voorkomen van allergische complicaties als oorontstekingen en huidproblemen. Synbiotica kunnen een gunstige invloed hebben op de ontwikkeling van de darmmicrobiota en zo de opbouw van het immuunsysteem ondersteunen. In dit 2e deel van de ASSIGN-studie is gekeken wat het effect van synbiotica is bij kinderen met koemelkallergie die voeding op basis van vrije aminozuren krijgen. Het eerste deel is gepubliceerd door Candy²⁵. Dit abstract gaat over de resultaten na 26 weken.

METHODE

In de studie kregen 71 kinderen met niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie gedurende 8 weken een voeding op basis van vrije aminozuren. De kinderen waren jonger dan 13 maanden. Bij de ene groep (n=36) bevatte deze voeding geen pre- of probiotica. Bij de andere groep (n=35) werd er synbiotica (Syneo™) aan de voeding toegevoegd. Na de 8 weken testperiode kregen de kinderen andere voeding voorgeschreven, afhankelijk van hun leeftijd en de mate van koemelkallergie. De bacteriën in de ontlasting werden onderzocht. De bacteriën in de ontlasting van de borstgevoede zuigelingen werden als referentiewaarden gebruikt voor een gezonde ontwikkeling van de darmmicrobiota.

RESULTATEN

Deze resultaten na 8 weken bleven ook na 26 weken overeind: de ontlasting van de onderzoeksgroep bevatte na 26 weken een significant hoger percentage bifidobacteriën dan in de controlegroep (47,0% versus 11,8%) en het percentage (minder gunstige) *eubacterium rectale/clostridium coccoides* was significant lager (13,7% versus 23,6%). De waarden van de onderzoeksgroep benaderden de waarden van de kinderen die borstvoeding kregen. Opvallend was ook dat het gebruik van dermatologische medicatie en gerapporteerde oorinfecties lager was in de testgroep dan in de controlegroep (zie figuur 9). De klinische symptomen van koemelkallergie namen in beide groepen af gedurende de onderzoeksperiode en scoorden na 26 weken laag.

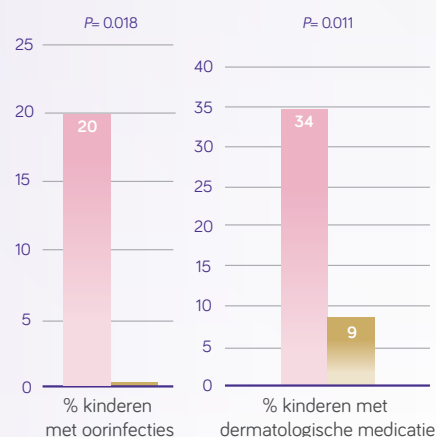
Tijdens de onderzoeksperiode kreeg een deel van de kinderen antibiotica. Er werd in de groep kinderen met antibiotica die synbiotica kregen, geen verschil in de darmmicrobiota waargenomen. Het ging hierbij om een te kleine groep voor statistische analyses. Het is echter wel een aanwijzing dat zelfs bij gebruik van antibiotica het positieve effect van synbiotica op de darmmicrobiota blijft bestaan.

CONCLUSIE

Het toevoegen van Syneo™ aan een voeding op basis van vrije aminozuren heeft een positief effect op de darmmicrobiota van kinderen met niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie en kan zo leiden tot minder allergische complicaties als oorinfecties en huidproblemen.

Neocate Syneo™ is een complete flesvoeding met synbiotica. Deze studie toont aan dat bij koemelkallergie bij gebruik van Neocate Syneo™:

- de balans in de darmmicrobiota verbetert
- de darmmicrobiota meer overeenstemt met die van gezonde, borstgevoede zuigelingen
- er minder sprake is van oorinfecties en noodzaak voor gebruik van ontstekingsremmers
- er minder dermatologische medicatie nodig is



Figuur 9. Minder oorinfecties en minder dermatologische medicatie bij gebruik Syneo™. Figuur gebaseerd op studieuitkomsten van Fox et al. (2019)⁵⁰, Candy et al. (2017)²⁵.

6. NORMALE TOLERANTIEOPBOUW EN MINDER GEREgistREERDE INFECTIES NA FLESVOEDING MET SYNBIOTICA⁵¹

Chatchatee P et al. (2020) Tolerance development in infants with IgE-mediated cow's milk allergy receiving amino acid-based formula including specific synbiotics: a multi-center randomized controlled clinical trial (PRESTO). Abstract. EAACI PAAM Meeting, 17-19 October, 2019

ACHTERGROND

In eerdere studies is aangetoond dat bij kinderen met koemelkallergie een voeding op basis van vrije aminozuren met synbiotica de samenstelling van de darmmicrobiota meer in overeenstemming brengt met die van gezonde borstgevoede zuigelingen⁵⁰. Een gebalanceerde darmmicrobiota speelt een rol bij de opbouw van tolerantie voor voedingseiwitten en bij de ontwikkeling van het immuunsysteem. Dit leidt ook tot minder allergische complicaties als oorinfecties en huidproblemen⁵⁰.

METHODE

De PRESTO-studie is een multi-center gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek onder 169 zuigelingen met IgE-gemedieerde koemelkallergie. Doel was te achterhalen wat de invloed is van een hypoallergene voeding met synbiotica op de ontwikkeling van de tolerantie voor koemelkeiwitten en de prevalentie van allergische symptomen. De zuigelingen in de studie waren gemiddeld 9 maanden oud. Gedurende 12 maanden kregen ze een hypoallergene flesvoeding op basis van vrije aminozuren. Bij 80 zuigelingen was daar synbiotica (Syneo™) aan toegevoegd en bij 89 zuigelingen – de controlegroep – niet. Na 12 en 24 maanden werd de tolerantie voor koemelk bepaald via een dubbelblinde placebogecontroleerde voedelprovocatie (DBPGVP). Tevens is gekeken naar het optreden van infecties bij de kinderen in beide groepen.

RESULTATEN

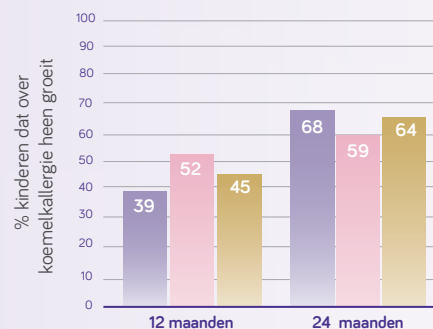
Zuigelingen die hypoallergene flesvoeding met synbiotica kregen, bleken significant minder vaak een infectie te hebben, waarvoor een ziekenhuisopname nodig was. In de synbioticagroep was 9% gedurende de eerste 12 maanden van de studie in het ziekenhuis opgenomen vanwege een infectie. In de controlegroep lag dit percentage op 20%. Er zijn geen statische significante verschillen gevonden voor wat betreft de opbouw van tolerantie voor koemelk. Bij ongeveer de helft van de kinderen trad tolerantie op na 12 maanden hypoallergene voeding. Na 24 maanden had ongeveer 62% tolerantie opgebouwd.

CONCLUSIE

Synbiotica lijkt in staat om de dysbiose in de darmmicrobiota bij kinderen met koemelkallergie te herstellen. Dit uit zich met name in het minder vaak optreden van infecties. Met Neocate Syneo™ wordt in gelijke mate tolerantie voor voedingseiwitten opgebouwd als met een voeding zonder synbiotica.

Neocate Syneo™ is een complete flesvoeding met synbiotica. Deze studie toont aan dat bij koemelkallergie bij gebruik van Neocate Syneo™:

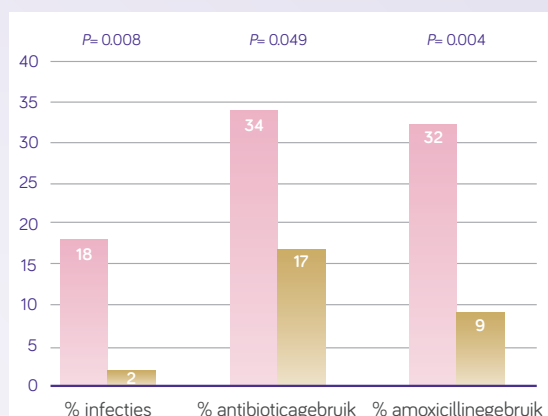
- er op een normale manier tolerantie kan worden opgebouwd voor koemelkeiwitten vergelijkbaar met een intensief caseïne-eiwithydrolysaat
- de dysbiose van de darmmicrobiota herstelt
- er minder infecties worden geregistreerd



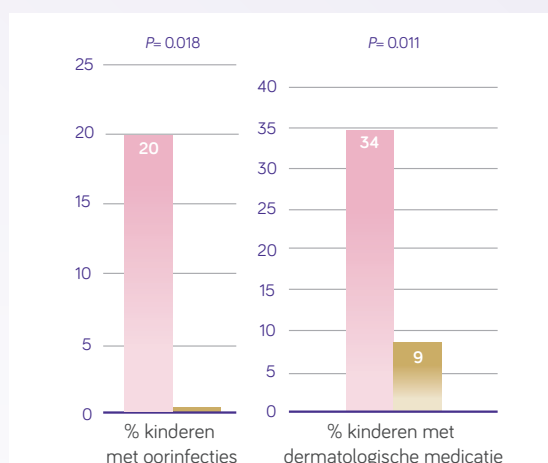
Figuur 10. Bij Neocate Syneo™ kan op dezelfde manier tolerantie worden opgebouwd voor koemelkeiwitten als bij andere hypoallergene voeding. *Figuur aangepast uit Canani R et al. (2018)²² en Chatchatee P et al. (2020)⁵¹.*

■ Gehydrolyiseerd caseïne-eiwit met probiotica²²
■ Aminozuurvoeding zonder pre- en probiotica
■ Neocate Syneo™

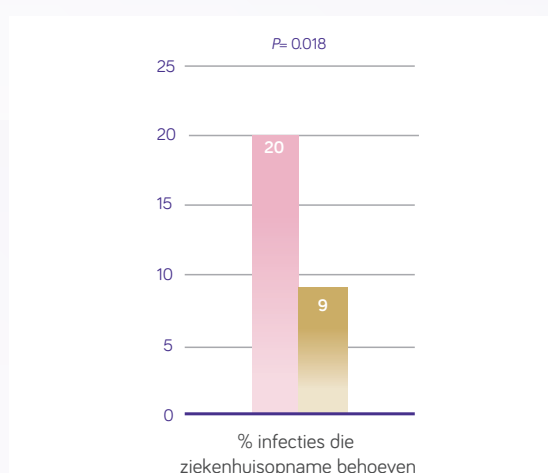
Figuur 11. Verschillende klinische onderzoeken tonen aan dat aminozuurvoeding met synbiotica kan helpen bij de vermindering van antibioticagebruik en infecties. Gebaseerd op studieuitkomsten van Burks et al. (2015)⁴³, Fox et al. (2019)⁵⁰, Candy et al. (2017)²⁵ en Chatchatee P et al. (2020)⁵¹.



Minder infecties en systemisch antibioticagebruik, specifiek amoxicilline⁴³



Minder oorinfecties en gebruik van ontstekingsremmers^{25,50}



Minder infecties die ziekenhuisopname behoeven⁵¹

■ Amino acid nutrition without pre- and probiotics
■ Neocate Syneo™

REFERENTIES

- Martin R et al. (2010) *Benef Microbes* 1(4):367-382
- Simon AK et al. (2015) *Proc R Soc B Biol Sci.* 282(1821)
- Weng M et al. (2013) *J Dev Orig Health Dis.* 4(3):203-214
- Zhang M et al. (2017) *Front Immunol.* 8:942
- Mazanec M et al. (1993) *Immunol Today.* 14:430-435
- Walker W (2013) *Ann Nutr Metab.* 63 Suppl 2:8-15
- Moro G et al. (2002) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 34(3):291
- Scholtens P et al. (2012) *Annu Rev Food Sci Technol.* 3(1):425-447
- Majamaa H et al. (1997) *J Allergy Clin Immunol.* 99: 179-185
- Rosenfeldt V et al. (2004) *J Pediatr.* 145: 612-616
- Buck R et al. (2004) *Pediatr Res* 56,891-900
- Carver J et al. (1991) *Pediatrics* 88,359-363
- Pickering L et al. (1998) *Pediatrics* 101,242-249
- Schaller J et al. (2004) *Pediatr Res* 56,883-890
- Guierrez-Castrellon P et al. (2007) *Br J Nutr* 98,S64-S67
- Schoemaker A et al. (2015) *Allergy* 70-8, 963-972
- Sprickelman AB et al. (2016) Workshop gepresenteerd tijdens 2e symposium . Kinderallergologie, 2 juni 2016
- Vandenplas, Y et al. (2014) *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 17(1): p. 1-5
- Fiocchi A et al. (2010) *Pediatr Allergy Immunol* 21 (Suppl. 21): 1-125
- Wood R. (2003) *Pediatrics* 111(6 Pt 3):1631-1637
- Feehley T et al. (2019) *Nature Medicine* 25, 448-453
- Canani R et al. (2016) *ISME J* 10(3):742-750
- Ling Z et al. (2014) *Appl Environ Microbiol.* 80(8):2546-2554
- Thompson-Chagoyan O et al. (2010) *Pediatr Allergy Immunol* 21 (2p2):e394-e400
- Candy D et al. (2017) *Pediatr Res* 83(3):677-686
- Roger LC. et al. (2010) *Microbiology* 156:3317-3328
- Van de Wiele T et al (2016) *Nat Rev Rheumatol* 12:398-411
- Collado M et al. (2012) *Gut Microbes* 3(4):352-65
- Meropol S et al. (2015) *Birth Defects Res C Embryo Today* 105(4):228-239
- Knol J et al. (2005) *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40:36-42
- Boehm G et al. (2003) *Acta Paediatr Suppl* 91(441):64-67
- Oozeer R et al (2013) *Am J Clin Nutr.* 98(2):561S-561S.
- Kunz C, et al. (2000) *Annu Rev Nutr.* 20:699-722
- Gibson GR et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502.
- Moossavi S et al. *Front Pediatr.* 2018;6:197.
- Soto, et al. (2014) *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 59(1):78-88
- Matsuki T, et al. (1999) *Appl Environ Microbiol.* 65(10):4506-4512
- Mikami K, et al. (2012) *Pharmaceuticals.* 5(6):629-642
- Inoue Y, et al. (2009) *Biol Pharm Bull.* 32(4):760-763
- Hougee S, et al. (2010) *Int Arch Allergy Immunol.* 151(2):107-117
- Hattori K, et al. (2003) *Arerugi.* 52(1):20-30
- Taniuchi S, et al. (2005) *The Journal of Applied Research* 5(2):387
- Burks AW et al. (2015) *Pediatr Allergy Immunol.* 26(4):316-322
- Harvey B et al. (2014) *Pediatr Res* 75(2):343-51
- Moro G et al. (2002) *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 34:291-295
- Moro G et al. (2006) *Arch Dis Child* 91(10):814-819
- Arslanoglu S et al. (2008) *J Nutr* 138(6):1091-1095
- Scholtens P et al. (2008) *J Nutr* 138(6):1141-1147
- Abrahamse-Berkeveld M et al. (2016) *J Nutr Sci* 5:e42
- Fox A et al. (2019) *Clin Transl Allergy* 15;9:5
- Chatchatee P et al. (2020) Abstract. EAACI PAAM Meeting, 17-19 October, 2019
- Wopereis H et al. (2019) *Clin Transl Allergy* 31;9:27

VEILIGHEID EN EFFECTIVITEIT VAN NEOCATE®, MET ALS BASIS NEOCATE LCP, WORDT ONDERSTEUND DOOR MEER PUBLICATIES DAN IEDERE ANDERE AMINOZUURVOEDING BIJ ZUIGELINGEN MET EEN BREED AANTAL INDICATIES:

**Koemelkallergie
en/of meervoudige
voedselallergie**

73

PUBLICATIES

- Ondersteunt groei¹⁻³, wordt goed getolereerd²⁻³ en is effectief bij allergie².
- Moduleert de darmmicrobiota* in zuigelingen met voedselallergie (Neocate Syneo™)⁴⁻⁶.

**Eosinofiele
oesofagitis (EoE)**

27

PUBLICATIES

- Significante vermindering van symptomen bij kinderen en tieners met EoE. Effecten zijn zichtbaar binnen gemiddeld 8,5 dag⁷.
- Ongeveer 1 op 3 patiënten op een eliminatiedieet is gebaat bij suppletie met een aminozuurvoeding, zoals Neocate® om een optimale nutritionele voedingsstatus te behalen⁸.

**Short bowel
syndroom (SBS)
en Malabsorptie**

14

PUBLICATIES

- Gebruik van Neocate® wordt geassocieerd met een verkort gebruik van parenterale voeding in kinderen met SBS^{9,10}.

**Food Protein-
Induced Enterocolitis
(FPIES)**

7

PUBLICATIES

- Neocate® kan effectief worden ingezet bij de dieetbehandeling van patiënten met FPIES^{11,12}.



Referenties: 1. Niggemann B et al. (2001) *Pediatr Allergy Immunol* 12:78-82. 2. Burks AW et al. (2015) *Pediatr Allergy Immunol* 26:316-22. 3. Harvey B et al. (2014) *Pediatr Res* 75:343-51. 4. Candy D et al. (2018) *Pediatr Res* 83:677-86. 5. Fox A et al. (2019) *Clin Transl Allergy* 15;9:5. 6. Wopereis H et al. (2019) *Clin Transl Allergy* 31;9:27. 7. Markowitz JE et al. (2003) *Am J Gastroenterol* 98:777-82. 8. Henderson CJ, et al. (2012) *J Allergy Clin Immunol* 129:1570-8. 9. Andorsky DJ et al. (2001) *J Pediatr* 139:27- 33. 10. De Greef E et al. (2010) *J Nutr Metab* 2010:1-6. 11. Kelso JM et al. (1993) *J Allergy Clin Immunol* 92:909-10. 12. Giusti M et al. (2019) *J Eur Acad Dermatol Venereol* 33:e257-9.

WILT U MEER INFORMATIE OF ADVIES?

Neem dan contact op met onze diëtisten van Nutricia Medische Voedingsservice:

☎ 0800-022 33 22 (gratis, op werkdagen van 8.30 tot 17.00 uur)

✉ medischevoeding@nutricia.com • www.nutriciamedical.nl