

**Wat is het effect van ananas op
ontstekingsreacties na het trekken van
wijsheidstanden?**

Gezondheidszorg

bachelor in de **Voedings- en dieetkunde**

campus **Brugge**

Siska Geerardyn

Interne promotor: **Lien Joossens**

academiejaar **2023-2024**



Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	2
Abstract	3
1 Inleiding.....	4
2 Methodologie	5
2.1 Inclusie- en exclusiecriteria.....	5
2.2 Zoekstrategie	5
2.3 Data-analyse	6
3 Resultaten.....	8
3.1 Prismaflowchart.....	8
3.2 Methodologische kenmerken van de studies.....	9
3.2.1 <i>Secundaire bronnen</i>	9
3.2.2 <i>Primaire bronnen</i>	10
3.3 Inhoudelijke kenmerken van de studies.....	11
3.3.1 <i>Secundaire bronnen</i>	11
3.3.2 <i>Primaire bronnen</i>	14
4 Discussie en conclusie.....	17
4.1 Sterktes en zwaktes aanduiden	18
4.2 Vooruitblik voor vervolgonderzoek	18
4.3 Besluit	19
Bibliografie.....	20
Bijlagen	21

Abstract

Introductie: Tegenwoordig zijn allerlei extracten of natuurlijke producten op de markt voorhanden waaraan een genezend effect wordt toegeschreven. Zo werd laatst een filmpje verspreid op Tiktok waarbij ananas gepromoot wordt na een operatie van wijsheidstanden omdat dit het herstel zou bevorderen. In dit onderzoek wordt een antwoord geformuleerd op volgende onderzoeksvraag: “Wat is het effect van ananas op ontstekingsreacties na het trekken van wijsheidstanden?”.

Methodologie: Via elektronische databanken als Pubmed, Trip, Biomed Central en Science Direct werden relevante Engelstalige onderzoeken geselecteerd waarop deze studie is gebaseerd. Deze studies werden gezocht aan de hand van selectiecriteria op basis van een PICO-vraag waarbij enkel onderzoeken van de laatste vijf jaar (2018 – 2023) met een hoge kwaliteit qua design (minstens randomized controlled trails (RCT)) werden geïnccludeerd.

Resultaten: Om een antwoord te kunnen formuleren op de centrale onderzoeksvraag werden zes studies meegenomen waaronder een systematic review van systematic reviews, een systematic review van RCT's, twee systematic reviews en meta-analyses en twee RCT's. Globaal werd geconstateerd dat een reductie van de pijn plaatsvond, de kwaliteit van leven (als algemeen begrip) verbeterde en het extract als veilig werd beschouwd. Anderzijds werd geen effect waargenomen op vlak van trismus en zwelling of oedeem en werden tegenstrijdige bevindingen geformuleerd op vlak van consumptie van extra pijnstillers en nevenwerkingen.

Discussie: Bij de verschillende onderzoeken werden heel wat beïnvloedende factoren vastgesteld waardoor de resultaten niet veralgemeend kunnen worden. Zo werd bias gedetecteerd, was de steekproefgrootte onvoldoende, werd heterogeniteit ontdekt bij de onderzoekspopulatie en werd de optimale dosis bromelaïne niet bepaald. Bovendien is er momenteel nog geen onderzoek gevoerd naar het gebruik van verse ananas die eenzelfde effect zou veroorzaken.

Conclusie: Uit alle studies kan besloten worden dat een zeker pijnreducerend effect kan toegeschreven worden aan het gebruik van bromelaïne bij ontstekingsreacties na het trekken van wijsheidstanden maar dat verder onderzoek hierbij noodzakelijk is. Enerzijds om een optimale dosis te bepalen bij de volledige populatie maar ook om te onderzoeken wat het equivalent is van deze dosis bromelaïne tot verse ananas. Bovendien moeten in deze toekomstige studies de bias, steekproefgrootte en confounding zoveel mogelijk vermeden worden om ervoor te zorgen dat de gevonden resultaten generaliseerbaar zijn.

Kernwoorden: bromelaïne; ontstekingsreacties; wijsheidstanden; pijn

1 Inleiding

In de huidige maatschappij wordt heel snel naar medicatie gegrepen om een probleem, ziekte of afwijking van het normale te behandelen. Dit zorgde de laatste decennia al voor heel wat problemen. Zo is er antibioticaresistentie ontwikkeld (Larsson, J., & Flach, C.-F., 2022) en kunnen mensen ongecontroleerd medicijnen innemen.

De voorbije jaren is er steeds meer aandacht voor de werking van de natuur. Er zijn al heel wat alternatieve therapieën voor het behandelen van diverse aandoeningen, zoals bij hypercholesterolemie door gebruik van rode gistrijst (Rahmani et al, 2023). Vooraleer men een medicinale behandeling start, kan het interessant zijn om beschikbare natuurlijke producten uit te testen, op voorwaarde dat deze wetenschappelijk onderbouwd zijn.

Onlangs werd een filmpje verspreid via het sociale mediaplatform Tiktok waarin een reducerend effect op ontstekingsreacties werd toegeschreven aan de consumptie van ananas. Deze stelling is het onderwerp van mijn onderzoek (zie bijlage 1). Het is heel moeilijk om eenduidige cijfers te vinden over het aantal ontstekingen die in de populatie voorkomen. De casus die verwijst naar de ontstekingsremmende werking van ananas, verwijst specifiek naar het mondgebied. Volgens Gezondheid en Wetenschap (2018) komt een ontsteking van de tandholte na het trekken van een tand voor bij 1 tot 10% van de populatie. Dit cijfer is toch behoorlijk waardoor het onderwerp van deze casus een relevant onderzoek is binnen de gezondheidszorg.

Als ontstekingen kunnen behandeld worden met een natuurlijk middel, zoals verse ananas of een extract uit ananas, bromelaïne, zou dit een goed alternatief voor traditionele behandelingen kunnen zijn. Dit extract (onder de vorm van een supplement) is gemakkelijk te verkrijgen. Bovendien is de productiekost verbonden aan bromelaïne laag in vergelijking met die van anti-inflammatoire medicijnen. Vervolgens worden in verschillende wetenschappelijke artikels niet alleen ontstekingsremmende eigenschappen maar ook heel wat andere medische effecten gekoppeld aan bromelaïne.

In verschillende wetenschappelijke bronnen zoals Hikisz & Bernasinska-Slomczewska (2021); Varilla et al (2021); Chakraborty et al (2021); Shoham et al (2021) en Rathnavelu (2016) worden anticoagulante en fibrinolytische eigenschappen, antimicrobiële activiteit, een inhibitie van allergische overgevoelighedsreacties en een anti-kankerwerking toegeschreven aan bromelaïne. Een laatste eigenschap waar Hikisz & Bernasinska-Slomczewska (2021); Pereira et al (2023); Varilla et al (2021) en Chakraborty et al (2021) naar verwijzen is de invloed op het immuunsysteem en meer specifiek de ontstekingsremmende werking. Deze laatste eigenschap is voor dit onderzoek het belangrijkste.

Op de huidige markt zijn heel wat preparaten voorhanden op basis van een extract van bromelaïne waarvan de werking niet altijd berust op wetenschappelijk onderzoek. Daardoor is het belangrijk dat er eerst en vooral onderzocht wordt of de hierboven beschreven eigenschappen wel correct zijn en anderzijds is de bepaling van een veilige dosis voor menselijke consumptie een tweede aandachtspunt. Vervolgens kan men analyseren of verse ananas een invloed heeft en hoeveel gram hiervan nodig zou zijn om hetzelfde effect te krijgen als via consumptie van bromelaïne. De focus van dit onderzoek ligt bij het beantwoorden van de stelling die hoort bij de beschreven casus (bijlage 1). De centrale vraag en tevens de onderzoeksvraag hierbij is: “Wat is het effect van ananas op ontstekingsreacties na het trekken van wijsheidstanden?”.

2 Methodologie

2.1 Inclusie- en exclusiecriteria

De inclusie- en exclusiecriteria werden opgesteld aan de hand van de onderzoeksvraag: "Wat is het effect van ananas op ontstekingsreacties na het trekken van wijsheidstanden?". Bovendien werd een PICO-vraag opgesteld om heel gerichte onderzoeken te selecteren. Hierbij werden volgende elementen gekozen.

P	volwassenen (+ 18 jaar) na operatie waarbij een of meerdere wijsheidstanden werden getrokken
I	consumptie (orale) bromelaïne
C	andere ontstekingsremmende geneesmiddelen, placebo of geen behandeling
O	verschillende parameters: ontstekingsgemedieerde enzymen zoals PGE-2, post-operatieve pijn, zwelling van het gezicht, oedeemvorming, consumptie bijkomende ontstekingsremmers, trismus, kwaliteit van leven en nevenwerkingen van bromelaïne

Tabel 1: PICO (populatie, interventie, vergelijking, uitkomst)

De algemene inclusiecriteria waren: (1) randomized controlled trial (RCT), review, systematic review (SR), meta-analyse (MA) of systematic review en meta-analyse (SR en MA); (2) peer reviewed artikels; (3) Engelstalig en gepubliceerd tussen 2017 en 2023; (4) studie waarbij voldaan wordt aan PICO-vraag (zie tabel 1).

De exclusiecriteria waren: (1) in vitro-onderzoeken, vergelijkend onderzoek, veldonderzoek, scoping reviews en kwalitatief onderzoek; (2) studies waarin data ontbrak en niet-peerreviewed zijn; (3) onderzoek in een andere taal dan Engels of oudere publicatiedatum (voor 2017); (4) studie die niet voldoet aan de reeds vermelde PICO-vraag en (5) duplicaten of verschillende versies van dezelfde studie.

2.2 Zoekstrategie

Er werd gezocht via de volgende vier academische elektronische databanken gedurende oktober en november 2023: Pubmed, Trip, BioMed Central en Sciencedirect. Hierbij werd gezocht naar relevante artikels rond extractie van wijsheidstanden in combinatie met het gebruik van bromelaïne. Dit aan de hand van een PICO-vraag (zie tabel 1). Bovendien werden de referentielijsten van de geïdentificeerde studies onderzocht op mogelijks bijkomende relevante studies. Er werd gezocht naar studies die gepubliceerd zijn tussen 1 januari 2017 en 31 oktober 2023.

Voor de verschillende onderdelen van de PICO-vraag werden verschillende zoektermen opgesteld. Hiervoor werden zowel vrije zoektermen als MeSH-termen geselecteerd en werd gezocht naar synoniemen en verwante termen.

Volgende vrije zoektermen werden gehanteerd: horende bij de P ("People" or "Person*" or "human*" or "individual*"), bij de I ("bromelain" or "bromelaine"), vervolgens bij de O ("Inflammation" or "anti-

inflammatory" or "inflammatory" or "anti-inflammation agent" or "anti-inflammatory activity" or "arthritis").

Voor de databank Pubmed werden enkele MeSH-termen geselecteerd. Betreffende de P (Persons"[Mesh] or "Humans"[Mesh]), de I ("Bromelains"[Mesh]) en de O (Inflammation"[Mesh] or "Anti-Inflammatory Agents"[Mesh] or "Arthritis"[Mesh]).

Er werden bovendien een aantal zoektermen of MeSH-terms opgesteld die uiteindelijk niet in de finale zoekleutel terecht kwamen. Dit gaat over volgende vrije zoektermen: "ignition", "infection*", "molar, third" en "arthritis" en volgende MeSH-terms "Infections"[Mesh], "molar, third"[Mesh] en "Arthritis"[Mesh]. De reden hiervoor is dat deze zoektermen niet resulteerden in het verkrijgen van extra relevante onderzoeken.

Op basis van deze zoektermen werden de finale zoekleutels samengesteld per databank (zie tabel 2).

Databank	Zoeksleutel
Pubmed	("People" or "Person*" or "human*" or "individual*" or "Persons"[Mesh] or "Humans"[Mesh]) AND ("bromelain" or "bromelaine" or "Bromelains"[Mesh]) AND ("Inflammation" or "anti-inflammatory" or "inflammatory" or "anti-inflammation agent" or "anti-inflammatory activity" or "arthritis" or "Inflammation"[Mesh] or "Anti-Inflammatory Agents"[Mesh] or "Arthritis"[Mesh])
Trip	("People" OR "Person" OR "human" OR "individual") AND ("bromelain" OR "bromelaine") AND ("Inflammation" OR "anti-inflammatory" OR "inflammatory" OR "anti-inflammation agent" OR "anti-inflammatory activity" OR "arthritis")
Biomed Central	("People" OR "Person" OR "human" OR "individual") AND ("molar") AND ("bromelain" OR "bromelaine") AND ("Inflammation" OR "anti-inflammatory" OR "inflammatory" OR "anti-inflammation agent" OR "anti-inflammatory activity" OR "arthritis")
Sciencedirect	("molar") AND ("bromelain" OR "bromelaine") AND ("Inflammation" OR "inflammatory" OR "anti-inflammatory" OR "anti-inflammation agent" OR "anti-inflammatory activity" NOT "COVID")

Tabel 2: formulering van de zoekleutels aan de hand van booleaanse operaten per databank.

2.3 Data-analyse

Om de onderzoeksvraag op een correcte manier te kunnen beantwoorden, worden de geselecteerde artikels samengevat in een evidentietabel (zie bijlage 2). Deze artikels worden beoordeeld aan de hand van methodologische en inhoudelijke criteria.

Op methodologisch vlak worden de artikels onderverdeeld in primaire en secundaire bronnen. Binnen deze overkoepelende categorie wordt een rangschikking gemaakt naargelang het onderzoeksdesign dat gebruikt wordt waarbij de artikels met de hoogste kwaliteit bovenaan staan. De focus binnen het onderzoek ligt op bronnen met een hoge kwaliteit.

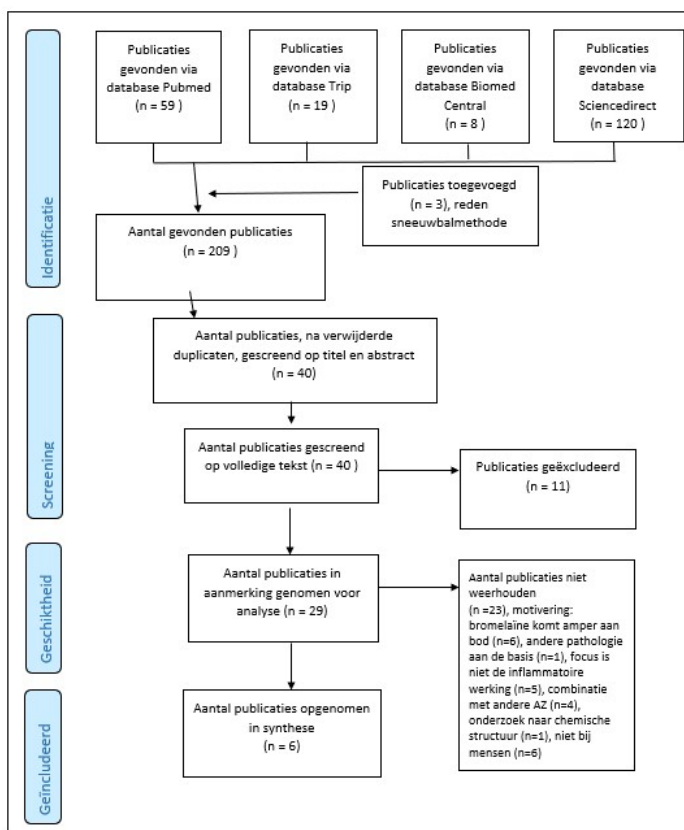
Op inhoudelijk vlak worden de artikels onderzocht op specifieke rubrieken. In de secundaire bronnen wordt vergeleken aan de hand van onderzoeksvraag, methodologie, karakteristieken van de artikels en belangrijkste uitkomsten. Bij de primaire bronnen komen onderzoeksvraag, steekproeftrekking en steekproefgrootte, karakteristieken van de deelnemers, interventie en belangrijkste uitkomsten aan bod (eventueel met bijhorende vermelding naar statistische significantie). Bovendien wordt bij alle artikels rekening gehouden met eventuele bias, confounding of mogelijke conflict of interest. Er worden voornamelijk artikels meegenomen waarbij patiënten een extractie van de wijsheidstanden hebben ondergaan. Slechts één onderzoek dat werd meegenomen, bekijkt het effect van bromelaïne op ontstekingsreacties in het lichaam meer algemeen en beperkt zich niet uitsluitend tot extractie van wijsheidstanden. Dit onderzoek werd geselecteerd om een oordeel te kunnen vormen over het effect van bromelaïne op het lichaam in het algemeen en niet in een specifieke situatie (zoals het trekken van de wijsheidstanden). Zo kan het resultaat eventueel ook doorgetrokken worden naar andere ontstekingsreacties in het lichaam. Als interventie wordt gezocht op inname van bromelaïne in vergelijking met ofwel een andere pijnstillers, een placebo of geen behandeling.

Dit overzicht vormt de basis voor de resultaten en discussie van dit onderzoek.

3 Resultaten

3.1 Prismaflowchart

De systematic review wordt weergegeven aan de hand van een Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (zie figuur 1). Hierin worden de resultaten van het zoekproces vermeld. De publicaties worden gezocht op een systematische manier in de volgende databanken. Pubmed (59 publicaties), Trip (19 publicaties), Biomed Central (8 publicaties) en Sciencedirect (120 publicaties). Hierbij worden nog drie artikels toegevoegd aan de hand van de sneeuwbalmethode. Na het verwijderen van duplicaten en op basis van titel en abstract worden 209 publicaties gescreend. Dit resulteert in 40 publicaties die worden meegenomen voor screening op volledige inhoud aan de hand van de geformuleerde PICO-vraag (zie tabel 1) en inclusie- en exclusiecriteria. Uiteindelijk worden 34 artikels geëxcludeerd omwille van volgende redenen: bromelaïne komt amper aan bod, andere pathologie ligt aan de basis, anti-inflammatoire werking staat niet centraal, combinatie bromelaïne met andere aminozuren (AZ), onderzoek naar chemische structuur en onderzoek wordt niet uitgevoerd op mensen. Finaal resulteert dit in zes publicaties die voldoen aan de vooropgestelde criteria.



Figuur 1: ingevulde PRISMA-flowchart

De zes finale onderzoeken worden overzichtelijk samengebracht in een evidentietabel (zie bijlage 2). Aan de hand van deze tabel wordt een antwoord geformuleerd op de centrale onderzoeksvraag.

3.2 Methodologische kenmerken van de studies

Om de centrale onderzoeksvraag te beantwoorden, worden zes artikels geselecteerd. Vier hiervan zijn secundaire bronnen, meer bepaald een systematic review van systematic reviews (AlMofreh AlQahtani, 2018), twee systematic reviews en meta-analyses (De Souza, 2018); (Mendes, 2019), een systematic review van klinische studies (Pereira, 2023). De andere twee artikels zijn primaire bronnen, meer bepaald twee RCT's (Gupta, 2022) en (Bhoobalakrishnan, 2021). De secundaire bronnen staan hoger in de evidentiepiramide op vlak van bewijskracht aangezien deze informatie gebaseerd is op verschillende artikels. De primaire bronnen daarentegen zijn weergaves van slechts één onderzoek. In vijf van de zes geselecteerde onderzoeken worden enkel patiënten meegenomen die een extractie van de wijsheidstanden hebben ondergaan. Het zesde onderzoek behandelt verschillende ontstekingsreacties in andere delen van het lichaam om zo mogelijks conclusies te kunnen formuleren over ontstekingsreacties in het volledige lichaam. Hieronder worden de opvallende gelijkenissen en verschillen verder toegelicht.

3.2.1 Secundaire bronnen

De karakteristieken van de geselecteerde secundaire artikels zijn verkort weergegeven in tabel 3.

Alle secundaire bronnen zijn SR's maar de onderzoeken die hierin meegenomen worden, verschillen. Zo worden in AlMofreh AlQahtani (2023) zes secundaire artikels geselecteerd (SR's) waar een hoge graad van evidence aan gekoppeld kan worden. Deze zes onderzoeken bestaan uit 27 primaire artikels. In Pereira (2023) daarentegen vormen primaire klinische studies de basis en worden 341 deelnemers meegenomen. In Mendes (2019) bestaat de steekproef op basis van alle geïncludeerde RCT's samen uit 314 personen. Ook in De Souza (2018) worden vanuit de RCT's in totaal 425 deelnemers geselecteerd. De kwaliteit van alle onderzoeken is nog altijd hoog genoeg om deze onderzoeken mee te nemen in de bespreking. Bovendien is het duidelijk dat het aantal deelnemers in deze secundaire studies beduidend hoger ligt dan bij de primaire studies.

Alle onderzoeken maken gebruik van artikels die geselecteerd werden op basis van een elektronische zoektocht. Pereira (2023) selecteert op deze manier zeven artikels. AlMofreh AlQahtani (2023) en Mendes (2019) zoeken extra literatuur via de sneeuwbalmethode en een handmatige zoektocht en hierdoor worden respectievelijk zeven en zes artikels meegenomen. De Souza (2018) voert een extra handmatige zoektocht uit en dit levert finaal zeven artikels op. De handmatige zoektocht is een meerwaarde voor de kwaliteit van onderzoek aangezien zo lopende onderzoeken of heel recente onderzoeken die nog niet gepubliceerd zijn in de verschillende databanken, worden meegenomen.

Vervolgens is de uitkomstmaat bij de verschillende bronnen hier en daar wat verschillend. Het onderzoek van Pereira (2023) valt op aangezien er weinig concrete parameters meegenomen worden. Er wordt enkel beoordeeld op basis van een algemene inflammatoire reactie. Bij AlMofreh AlQahtani (2018); Mendes (2019) en De Souza (2018) wordt gekeken naar postoperatieve parameters zoals pijn, trismus, zwelling van het gezicht en kwaliteit van leven. Bijkomend wordt het aantal geconsumeerde analgetica bestudeerd in het onderzoek van Mendes (2019).

Referentie	Onderzoeksdesign	Aantal deelnemers	Methodologie	Uitkomstmaat
AlMofreh AlQahtani (2018)	SR of SR's	N=?	Elektronische zoekactie Handmatige zoektocht Sneeuwbalmethode <i>Meegenomen artikels: 6 waarvan 5 SR's en 1 MA zonder significante bias</i>	<i>Postoperatief</i> • Pijn • Trismus • Zwelling gezicht • Kwaliteit van leven
Pereira (2023)	SR of clinical trials	N= 341	Elektronische zoekactie <i>Meegenomen artikels: 7 RCT's van goede kwaliteit</i>	• Inflamatoire parameters • Nevenwerkingen
Mendes (2019)	SR en MA van RCT's	N= 314	Elektronische zoekactie Handmatige zoektocht Sneeuwbalmethode <i>Meegenomen artikels: 6 RCT's van een matige kwaliteit</i>	<i>Postoperatief</i> • Kwaliteit van leven • Pijn • Consumptie analgetica • Trismus • Zwelling gezicht
De Souza (2018)	SR en MA	N= 425	Elektronische zoekactie Handmatige zoektocht <i>Meegenomen artikels: 7 waarvan 5 RCT's en 2 non- RCT's van goede kwaliteit</i>	<i>Postoperatief</i> • Pijn • Oedeem • Trismus • Kwaliteit van leven

Tabel 3: karakteristieken secundaire bronnen

3.2.2 Primaire bronnen

De karakteristieken van de geselecteerde primaire artikels zijn verkort weergegeven in tabel 4.

Zowel het onderzoek van Gupta (2022) als dat van Bhoobalakrishnan (2021) worden uitgevoerd in India en kunnen omschreven worden als RCT. Dit is de hoogst mogelijke vorm van evidentie bij de primaire bronnen. Maar de bewijskracht ligt bij Gupta (2022) iets hoger aangezien hier een driefoudig geblindeerde studie gebruikt wordt en de beïnvloeding van de resultaten door de verschillende partijen (patiënt, onderzoeker, arts) op deze manier wordt uitgesloten. Hier zijn 72 deelnemers opgenomen in de studie.

Daarentegen ontbreekt blinding in het onderzoek van Bhoobalakrishnan (2021). Bovendien worden slechts 40 personen meegenomen in dit onderzoek. Beide facetten zorgen ervoor dat de resultaten van dit onderzoek niet veralgemeend kunnen worden naar de totale populatie.

In beide onderzoeken wordt een vergelijking gemaakt tussen de inname van bromelaïne met de inname van een niet-steroïdale ontstekingsremmer. Bij Gupta (2022) wordt gekozen voor aceclofenac en in het onderzoek van Bhoobalakrishnan (2021) voor diclofenac. Ze hebben een heel gelijkaardige werking. Het enige verschil is dat er een dubbele dosis aceclofenac nodig is ten opzichte van de dosis diclofenac om hetzelfde therapeutisch effect te bekomen en hierdoor is de aceclofenac duurder in gebruik.

De uitkomstmaat bij Bhoobalakrishnan (2021) bevat twee extra elementen, namelijk de mogelijke nevenwerkingen en trismus, in vergelijking met het onderzoek van Gupta (2022).

Bij beide studies is het belangrijk om toekomstige onderzoeken uit te voeren bij een grotere populatie om de resultaten te kunnen bevestigen of weerleggen.

Referentie	Design	Land	Aantal deelnemers	Soort interventie	Uitkomstmaat
Gupta (2022)	RCT (prospectieve, drievoudig geblindeerde klinische studie)	India	N= 72	Bromelaïne vs aceclofenac	• Pijn • Zwelling gezicht • Consumptie pijnstillers
Bhoobalakrishnan (2021)	RCT (niet-inferioriteit klinische studie)	India	N= 40	Bromelaïne vs diclofenac	• Postoperatieve pijn • Zwelling • Trismus • Consumptie paracetamol • Nevenwerkingen

Tabel 4: methodologische karakteristieken primaire bronnen

3.3 Inhoudelijke kenmerken van de studies

Ook op inhoudelijk vlak zijn heel wat gelijkenissen en verschillen te vinden tussen de secundaire en primaire bronnen onderling. Deze worden hieronder per categorie verduidelijkt en kort weergegeven in een overzicht in tabel 5 en tabel 6.

3.3.1 Secundaire bronnen

Drie van de vier geïnccludeerde secundaire bronnen hebben als doelgroep patiënten na extractie van de wijsheidstanden. Slechts bij één studie, Pereira (2023), wordt het effect van bromelaïne wat ruimer onderzocht, namelijk op verschillende ontstekingsreacties in het lichaam en bij verschillende types

deelnemers. Dit om enerzijds te kunnen oordelen of bromelaïne een veilig supplement is. Anderzijds om te bepalen of we het antwoord op de gefomuleerde onderzoeksvraag kunnen doortrekken naar alle types ontstekingsreacties.

Op vlak van de uitkomstmaat is het onderzoek van Pereira (2023) verschillend in vergelijking met de andere drie onderzoeken. Hier wordt bij verschillende doelgroepen het anti-inflammatoire effect van bromelaïne beoordeeld in combinatie met andere bestanddelen. Daaruit blijkt dat een aantal inflammatoire parameters gedaald zijn (IL-6, IL-2, COX-2 en CRP) maar bij bepaalde doelgroepen (marathonlopers en vrouwen met endometriose) worden geen significante effecten gevonden. Vervolgens wordt het effect van geïsoleerde bromelaïne bestudeerd met als conclusie dat een dosis van 600mg een reductie teweegbrengt. Bovendien wordt bromelaïne als veilig beoordeeld en wordt slechts bij 50% van de deelnemers een nevenwerking waargenomen.

Zowel in het onderzoek van AlMofreh AlQahtani (2023), Pereira (2023) en De Souza (2018) wordt verwezen naar een reducerend effect van de pijn na consumptie van bromelaïne. Op het vlak van trismus wordt bij geen enkel van de drie onderzoeken een effect waargenomen en ook de zwelling van het gezicht wordt niet beïnvloed. In De Souza (2018) wordt zwelling omschreven als oedeemvorming maar beide begrippen gaan over hetzelfde aspect.

Vervolgens selecteren de drie onderzoeken andere parameters bij het bestuderen van de kwaliteit van leven van de deelnemers. In het onderzoek van AlMofreh AlQahtani (2023) en De Souza (2018) wordt via een kwantitatieve analyse opnieuw de pijn, zwelling of oedeemvorming en de trismus beoordeeld. In beide onderzoeken worden significante reducties gevonden. Terwijl in Mendes (2019) parameters als het eetvermogen, de fysieke verschijning, de sociale isolatie en de slaapkwaliteit worden bestudeerd. Uit het onderzoek blijkt een significante verbetering van het eetvermogen, de slaapkwaliteit alsook de fysieke verschijning en bovendien een significante reductie van de sociale isolatie.

Als laatste parameter bij de uitkomstmaat wordt de inname van extra pijnstillers bovenop de behandeling met placebo, andere NSAID of geen behandeling vs bromelaïne in kaart gebracht. In AlMofreh AlQahtani (2023) wordt geen globaal effect waargenomen maar in twee specifieke SR's (Shaopeng Liu (2019); Mendes (2019)) die worden meegenomen binnen het onderzoek zelf, wordt wel een significante reductie gevonden. In het onderzoek van Mendes (2019) wordt natuurlijk een significante reductie waargenomen, zoals vermeld wordt bij het onderzoek van AlMofreh AlQahtani (2023) waarin Mendes (2019) als SR wordt gebruikt. Maar in De Souza (2018) wordt deze inname van extra pijnstillers niet besproken.

Referentie	Deelnemers	Interventie	Uitkomsten
AlMofreh AlQahtani (2023)	Patiënten na extractie wijsheidstanden	6 onderzoeken • 5 SR en MA • 1 SR	<i>Postoperatieve pijn</i> • Reductie pijn (-0,38; 95%BI = -0,66 tot - 0,09) <i>Postoperatieve trismus</i> • Geen effect (p-waarde – 0,09) <i>Postoperatieve zwelling</i> • Geen effect <i>Postoperatieve kwaliteit van leven</i>

			• Voordelig effect reductie oedeem, vermindering zwelling, ontstekingsremmende werking • Reductie discomfort <i>Inname extra pijnmedicatie</i> • Geen effect (p-waarde -> 0,8) • Wel reductie bij -> Shaopeng Liu et al; 1,14, 95%BI = 2,29 tot 0,02 Mendes; -0,98, 95%BI = -1,81 tot -0,15
Pereira (2023)	Patiënten boven 18 jaar (met heel wat verschillende achtergronden, pathologieën)	7 RCT's	<i>Bromelaïne in combinatie met andere bestanddelen</i> • Marathonlopers: geen verhoging anti-inflammatoire parameters • Subklinische ontsteking: daling IL-6 en CRP • Sportbeoefenaars: daling IL-2, COX-2 • Vrouwen met endometriose: geen reductie inflammatie <i>Geïsoleerde bromelaïne</i> • Dosis 600mg: reductie inflammatoire reactie • Patiënten met knie- osteoartritis: reductie PGE2-levels • Diabetespatiënten: geen invloed inflammatoire parameters <i>Nevenwerkingen</i> • Bromelaïne als veilig geclassificeerd • 50% studies vertonen bijwerkingen
Mendes (2019)	Patiënten na extractie wijsheidstanden	6 RCT's • 4: placebo vs bromelaïne • 2: geen behandeling vs bromelaïne	<i>Kwaliteit van leven</i> • Verbetering eetvermogen (-0,59; 95%BI = -1,05 tot -0,14) • Verbetering fysieke verschijning (-0,77; 95% BI = -1,11 tot -0,42) • Reductie sociale isolatie (-0,97; 95%BI = -1,74 tot -0,21) • Verbetering slaapkwaliteit

			(-1,19; 95%BI = -1,97 tot -0,40) <i>Postoperatieve pijn</i> • Reductie gedurende eerste 24u (-0,49; 95%BI= -0,82 tot -0,17) • Reductie gedurende eerste 7 dagen (-0,52; 95%BI = -0,79 tot -0,24) <i>Consumptie analgetica</i> • Reductie aantal pijnstillers (-0,98; 95%BI= -1,81 tot -0,15) <i>Trismus en zwelling gezicht</i> • Geen reductie aantal pijnstillers (P-waarde – 0,07)
De Souza (2018)	Patiënten na extractie wijsheidstanden	7 artikels • 5 RCT's • 2 non-RCT's	<i>Pijn</i> • Reductie pijn dag 8 (-0,35; 95%BI= -0,64 tot -0,07) <i>Oedeem</i> • Geen reductie (p-waarde – 0,05) <i>Trismus</i> • Geen effect (p-waarde – 0,05) <i>Kwaliteit van leven (kwantitatieve analyse)</i> • Reductie pijn (-0,38; 95%BI= -0,66 tot -0,09) • Reductie oedeemvorming (0,34; 95%BI= -0,68 tot -0,01) • Reductie trismus (-2,01; 95%BI= -3,99 tot -0,02)

Tabel 5: inhoudelijke karakteristieken secundaire bronnen

3.3.2 Primaire bronnen

Ook binnen de primaire bronnen zijn enkele verschillen op te merken op inhoudelijk vlak die worden beschreven in het overzicht in tabel 6. Zo bestaat de deelnemersgroep bij beide onderzoeken uit patiënten na extractie van de wijsheidstanden waarbij de deelnemers gezonde mensen zijn, niet zwanger zijn, geen borstvoeding geven en geen allergie voor bromelaïne of andere pijnstillers hebben. Het verschil tussen beide onderzoeken is dat in Gupta (2022) de leeftijdsgrens ligt op 18- tot 40-jarigen terwijl bij Bhoobalakrishnan (2021) personen tussen 18 en 60 jaar worden geïncludeerd.

De interventie die omschreven wordt in de onderzoeken is over het algemeen heel gelijkaardig. Er wordt telkens een interventiegroep (IG) gevormd die bromelaïne krijgt gedurende vijf dagen. Hierbij wordt aan de deelnemers in Gupta (2022) 3x daags een dosis van 500mg voorzien terwijl de deelnemers in het onderzoek van Bhoobalakrishnan (2021) 2x daags een dosis van 500mg krijgen. De controlegroep (CG) krijgt bij beide onderzoeken pijnstillers (NSAID) gedurende vijf dagen. In Gupta (2022) gaat dit over aceclofenac 100mg en dit 2x daags maar in Bhoobalakrishnan (2021) is dit 3x daags 50mg diclofenac.

Vervolgens vinden bij Gupta (2022) op dag 2 en dag 7 metingen plaats van de volgende parameters: pijn, oedeem, trismus, consumptie extra pijnstillers en nevenwerkingen. Dezelfde parameters worden ook beoordeeld in het onderzoek van Bhoobalakrishnan (2021) maar dit op dag 1, 2 en 7.

De resultaten van de beoordeelde parameters verschillen grotendeels tussen beide onderzoeken. Op vlak van pijn wordt in beide onderzoeken geen verschil waargenomen. Bij zowel trismus als oedeem wordt in Gupta (2022) een significant verschil ($p < 0,001$) gevonden maar in Bhoobalakrishnan (2021) kwam geen verschil naar boven. Vervolgens bij de consumptie van de extra pijnstillers wordt in zowel Gupta (2022) als Bhoobalakrishnan (2021) geen verschil vastgesteld maar in Bhoobalakrishnan (2021) wordt wel genoteerd dat de interventiegroep minder pijnstillers consumeert dan de controlegroep. Als laatste wordt bij beide onderzoeken gekeken naar de nevenwerkingen die door de deelnemers vermeld worden. In Gupta (2022) wordt hier een duidelijk verschil aangegeven tussen het aantal deelnemers die bijwerkingen ondervinden in de interventiegroep (6%) en de controlegroep (60%). Bij Bhoobalakrishnan (2021) worden geen ernstige of opvallende bijwerkingen waargenomen.

Referentie	Deelnemers	Interventie	Uitkomsten
Gupta (2022)	- Patiënten na extractie wijsheidstanden 18 - 40 jaar - BMI: 18,5 en 24,9 - Gezonde personen zonder complicaties N= 72	IG: bromelaïne 500mg (5 dagen, om de 8u) CG: aceclofenac 100mg (5 dagen, om de 12u) Extra pijnstiller -> score >4 via visuele analoge schaal (=VAS) voor pijn Meting dag 2 en 7	<i>Pijn</i> - Geen verschil (p-waarde >0,05) tussen IG en CG <i>Oedeem en trismus</i> - Significant verschil ($p < 0,001$) tussen IG en CG <i>Consumptie pijnstillers</i> - Geen verschil (p-waarde >0,05) tussen IG en CG <i>Nevenwerkingen</i> 60% bij CG vs 9% bij IG
Bhoobalakrishnan (2021)	- Patiënten na extractie wijsheidstanden 18 - 60 jaar - Gezonde personen zonder morbiditeiten N= 45	Vooraf -> orthopantomogram IG: Bromelaïne 500mg (5 dagen, 2x daags) CG: Diclofenaczout 50mg (5 dagen, 3x daags)	<i>Pijn</i> - Geen verschil (p-waarde – 0,678) tussen IG en CG <i>Zwelling</i> - Geen verschil (p-waarde – 0,44) tussen IG en CG

		Extra: 10 tabletten paracetamol -> inname indien nodig tijdens eerste 7 dagen Meting dag 1, 2 en 7	<i>Trismus</i> • Geen verschil (p-waarde – 0,273) tussen IG en CG • Hoogst op dag 1, daarna afname <i>Inname paracetamol</i> • IG < CG maar geen significant verschil <i>Nevenwerkingen</i> • Geen ernstige of speciale bijwerkingen zowel bij IG als CG
--	--	--	--

Tabel 6: inhoudelijke karakteristieken primaire bronnen

Uit zowel de primaire en secundaire bronnen kan besloten worden dat bromelaïne een reductie veroorzaakt van de pijn, er geen duidelijk effect waarneembaar is in verband met de zwelling en trismus in het gezicht en dat de kwaliteit van leven over het algemeen verbetert. Anderzijds zijn er wel enkele tegenstrijdige resultaten merkbaar. Zo wordt bij sommige studies een reductie van het aantal bijkomende analgetica waargenomen terwijl dit bij andere onderzoeken niet het geval is.

4 Discussie en conclusie

De centrale onderzoeksvraag van dit onderzoek luidt als volgt. “Wat is het effect van ananas op ontstekingsreacties na het trekken van wijsheidstanden?”. Op basis van voorgaand literatuuronderzoek wordt volgend antwoord geformuleerd: globaal genomen kan besloten worden dat bromelaïne effectief helpt tegen ontstekingsreacties na het trekken van wijsheidstanden. Maar hier zijn enkele kanttekeningen bij te maken.

Ten eerste blijkt duidelijk uit alle geïnccludeerde secundaire studies dat er een reductie van de pijn is omwille van consumptie van bromelaïne. In de primaire studies wordt waargenomen dat bromelaïne een gelijkaardig effect heeft als een standaard pijnstiller zoals diclofenac of aceclofenac. Beide resultaten duiden op het feit dat bromelaïne de ontstekingsreactie doet dalen.

De conclusie omtrent de parameters oedeem/zwelling en trismus is minder eenduidig. Uit de onderzoeken van AlMofreh AlQahtani (2023), De Souza (2019) en Bhoobalakrishnan (2021) wordt een daling van de pijn en zwelling waargenomen maar dit effect is niet terug te vinden in Pereira (2023), Mendes (2019) en Gupta (2022). Deze tegenstrijdige resultaten zorgen ervoor dat er geen algemeen besluit kan geformuleerd worden bij deze parameters en vervolgonderzoek noodzakelijk is.

Vervolgens wordt de kwaliteit van leven in heel wat studies onderzocht maar de invulling van dit begrip varieerde bij de verschillende onderzoeken. Over het algemeen kan geconcludeerd worden dat er een verbetering waargenomen wordt op vlak van de algemene kwaliteit van leven bij de patiënten. Maar opnieuw is generalisering van de resultaten niet mogelijk.

In de primaire onderzoeken wordt de consumptie van extra pijnstillers en het voorkomen van nevenwerkingen meegenomen. Op deze aspecten worden verschillende resultaten waargenomen. Uit beide onderzoeken blijkt dat bromelaïne geen verandering teweegbrengt in het aantal extra pijnstillers die geconsumeerd worden, maar uit het onderzoek van Gupta (2022) blijkt wel dat er duidelijk minder nevenwerkingen worden waargenomen bij de patiënten met consumptie van bromelaïne.

Tot slot blijkt uit de onderzoeken van Pereira (2023) en Gupta (2022) dat bromelaïne veilig is. In deze studies wordt de dosis bestudeerd die het ontstekingsremmende effect teweegbrengt. Om deze dosis precies te kunnen bepalen, is bijkomend onderzoek nodig, meer bepaald naar het aspect van de dosisrespons. Omwille van het ontbreken van cijfers/onderzoeken over de juiste dosis voor het ontstekingsremmende effect van bromelaïne, is het moeilijk om de consumptie van bromelaïne aan te raden in de praktijk. Zoals aangegeven in de inleiding zou, naast het bepalen van de juiste dosis bromelaïne, ook het equivalent van verse ananas (in grammen) moeten kunnen bepaald worden, maar hiernaar werd nog geen onderzoek gevoerd. Dit zijn belangrijke aspecten om mee te nemen bij toekomstig onderzoek om op die manier bromelaïne en ananas in de praktijk te kunnen aanraden aan patiënten die een extractie van de wijsheidstanden ondergaan.

4.1 Sterktes en zwaktes aanduiden

Sterktes

Bij alle onderzoeken worden de deelnemers telkens opgedeeld in twee groepen. Een eerste groep waarbij bromelaïne wordt geconsumeerd en een tweede groep die ofwel niks, ofwel een placebo ofwel een ander pijnstillend geneesmiddel zoals diclofenac of aceclofenac innemen. Op basis van deze opzet kunnen de effecten van bromelaïne heel duidelijk onderzocht en weergegeven worden.

Een tweede sterkte is dat alle geselecteerde artikels binnen hun groep (secundaire of primaire bronnen) een redelijk hoge kwaliteit qua design bevatten waardoor de resultaten als betrouwbaar beoordeeld kunnen worden.

Zwaktes

Alhoewel alle geselecteerde bronnen betrouwbare resultaten bevatten, zijn er toch een aantal beperkingen.

Ten eerste wordt in de onderzoeken van AlMofreh AlQahtani (2023) en Mendes (2019) geen vermelding gemaakt van de optimale dosis bij de geselecteerde doelgroep. Dit aspect komt wel kort aan bod bij De Souza (2019) en Pereira (2023).

Vervolgens wordt in AlMofreh AlQahtani (2023), Mendes (2019) en De Souza (2018) gewezen op de bias bij de geselecteerde artikels. Dit zorgt ervoor dat de genoteerde resultaten minder betrouwbaar zijn dan ze op het eerste zicht lijken. Zeker bij het onderzoek van Mendes (2019) wordt door de onderzoekers zelf aangehaald dat er voorzichtigheid moet gehanteerd worden bij het interpreteren van de resultaten. Dit omwille van verschillende beïnvloedende factoren: het niet beschreven staan van de werkwijze waarop bromelaïne wordt geëxtraheerd en van waar de ananas afkomstig is, verschillen in groeiomstandigheden van de ananas en de mogelijkheid dat een deel van het waargenomen effect te wijten is aan de consumptie van bijkomende analgetica.

Bovendien is het aantal deelnemers die worden geïncludeerd in de onderzoeken van cruciaal belang. Hierbij geven Pereira (2023) en Bhoobalakrishnan (2021) aan dat hun aantal deelnemers te klein is om de waargenomen conclusies te veralgemenen. In het onderzoek van De Souza (2019) wordt niet alleen de te kleine steekproef aangehaald maar ook een grote heterogeniteit tussen de deelnemers.

Een bijkomende beperking is dat de onderzoeken uit de geselecteerde primaire bronnen beiden in India zijn uitgevoerd. India is een grote producent van ananas waardoor in dit land meer onderzoek naar het effect van bromelaïne wordt verricht in vergelijking met Europa.

Een laatste beperking is het gebrek aan blinding in het onderzoek van Bhoobalakrishnan (2021). De resultaten kunnen beïnvloed worden door de deelnemers zelf maar ook door de onderzoekers bij het noteren en verwerken van de gegevens. Als gevolg hiervan daalt de betrouwbaarheid van de resultaten en vermindert de generaliseerbaarheid.

4.2 Vooruitblik voor vervolgonderzoek

Op basis van de hierboven weergegeven sterktes en zwaktes, kunnen een aantal aanbevelingen geformuleerd worden voor vervolgonderzoek.

Een eerste belangrijk aandachtspunt is de grootte van de onderzoeken. In een groot deel van de onderzoeken worden goede resultaten waargenomen maar deze kunnen niet veralgemeend worden aangezien de steekproef te klein is of er heterogeniteit vastgesteld wordt. Als dezelfde onderzoeken herhaald kunnen worden met een groter aantal deelnemers, kunnen de resultaten een grotere betrouwbaarheid genieten en meer relevantie vinden binnen de medische wereld.

Vervolgens is het belangrijk dat er gezocht wordt naar de optimale dosis voor de doelgroep. Hier zou een onderscheid gemaakt kunnen worden tussen bromelaïne en de verse ananas. Wat is de optimale dosis voor suppletie met orale bromelaïne en met hoeveel gram verse ananas komt dezelfde dosis overeen? Zolang er geen op onderzoek gebaseerde feiten beschikbaar zijn over de ideale dosis bromelaïne die het gewenste effect veroorzaakt, kan er in de praktijk weinig met deze bevindingen gedaan worden.

Als laatste zou het wenselijk zijn om een grootschalig onderzoek uit te voeren in België, of minstens binnen Europa, om de gevonden resultaten te bevestigingen binnen de eigen populatie aangezien er culturele en individuele verschillen bestaan tussen personen in verschillende landen, maar zeker tussen verschillende continenten.

4.3 Besluit

Bromelaïne wordt als veilig beschouwd bij de behandeling na het trekken van de wijsheidstanden. Het zorgt voor een reductie van de pijn, verhoogd globaal de kwaliteit van leven en er worden weinig neveneffecten waargenomen ten gevolge van de consumptie van bromelaïne. Maar het heeft geen of een heel beperkte invloed op de zwelling/oedeem, trismus in het gezicht en er is geen vermindering in het aantal extra pijnstillers die geconsumeerd worden.

Een bijkomende vraag die gesteld kan worden, is of dit resultaat kan doorgetrokken worden naar andere types ontstekingsreacties in het menselijk lichaam? Deze vraag werd kort behandeld via het onderzoek van Pereira (2023) maar was niet de focus van dit onderzoek. Hieruit blijkt dat het niet mogelijk is om de conclusies, omtrent de invloed van bromelaïne op ontstekingsreacties na het trekken van wijsheidstanden, te veralgemenen naar ontstekingsreacties in het volledige lichaam. Huidig onderzoek wijst momenteel in een goede richting maar verder onderzoek is noodzakelijk om dit besluit meer te staven.

Vooraleer bromelaïne op de juiste manier in de praktijk gebruikt kan worden, moet nog meer onderzoek gevoerd worden binnen een Europese context waarbij gezocht wordt naar de juiste dosis bromelaïne die daarna vertaald kan worden naar een hoeveelheid verse ananas. Momenteel zijn de huidige beschikbare onderzoeken hierin nog onvolledig en zijn bepaalde factoren aanwezig die ervoor zorgen dat de generaliseerbaarheid van de geconcludeerde resultaten uitblijft. Maar over het algemeen zien de resultaten er veelbelovend uit en kan men besluiten dat bromelaïne inderdaad een reducerend effect heeft op ontstekingsreacties na het verwijderen van wijsheidstanden.

Bibliografie

- Chakraborty, A. J., Mitra, S., Tallei, T. E., Tareq, A. M., Nainu, F., Cicia, D., Dhama, K., Emran, T. B., Simal-Gandara, J., & Capasa, R. (2021, 6 april). Bromelain a potential bioactive compound: a comprehensive overview from a pharmacological perspective. *Life*, 11, 317. <https://doi.org/10.3390/life11040317>
- Costa Pereira, I., Sátiro Vieira, E. E., Rabelo de Oliveira Torres, L., Cavalcanti Carneiro da Silva, F., Marcelo de castro e sousa, J., & Torres-Leal, F. L. (2023, 22 februari). Bromelain supplementation and inflammatory markers: A systematic review of clinical trials. *Clinical Nutrition Espen*, 55, 116 – 127. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.02.028>
- Gezondheid en wetenschap. (2018, 9 augustus). *Complicaties na het trekken van een tand en na mondchirurgie*. Gezondheid en wetenschap. Geraadpleegd op 5 oktober 2023, op <https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/complicaties-na-het-trekken-van-een-tand-en-na-mondchirurgie>
- Gupta, A. A., Kambala, R., Bhola, N., Jadhav, A. (2022, 10 januari) Comparative efficacy of bromelain and aceclofenac in limiting post-operative inflammatory sequelae in surgical removal of lower impacted third molar: a randomized controlled, triple blind clinical trial. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 22(1), 29 – 37. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2022.22.1.29>
- Hikisz, P., & Bernasinska-Slomczewska, J. (2021, 29 november). Beneficial Properties of Bromelain. *Nutrients*, 13, 4313. <https://doi.org/10.3390/nu13124313>
- Larsson, J., & Flach, C. – F. (2022). Antibiotic resistance in the environment. *Nature reviews microbiology*, 20, 257 – 269. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x>
- Rahmani, P., Melekoglu, E., Avakoli, S., Alamdari, N. M., Rohani, P., & Sohoul, M. H. (2022, 25 oktober). Impact of red yeast rice supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Expert review of Clinical Pharmacology*, 16, 73 – 81. <https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2138342>
- Rathnavelu, V., Alitheen, N. B., Sohila, S., Kanagesan, S., & Ramesh, R. (2016, 7 juli). Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomedical reports*, 5, 283 – 288. <https://doi.org/10.3892/br.2016.720>
- Sharma, V., Tiwari, R. K., Shukla, S. S., & Pandey, R. K. (2020, 28 mei). Current and future molecular mechanism in inflammation and arthritis. *Journal of pharmacopuncture*, 23(2), 54 – 61. <https://doi.org/10.3831/KPI.2020.23.009>
- Shoham, Y., Shapira, E., Haik, J., Harats, M., Egozi, D., Robinson, D., Kogan, L., Elkhatib, R., Telek, G., & Shalom, A. (2021, 15 juni). Bromelain-based enzymatic debridement of chronic wounds: Results of a multicentre randomized controlled trial. *The Wound Healing Society*, 29, 899 – 907. <https://doi.org/10.1111/wrr.12958>
- Varilla, C., Marcone, M., Paiva, L., & Baptista, J. (2021, 23 september). Bromelain, a group of pineapple proteolytic complex enzymes (*Ananas comosus*) and their possible therapeutic and clinical effects. A summary. *Foods*, 10, 2249. <https://doi.org/10.3390/foods10102249>

Bijlagen

1. Omschrijving casus bachelorproef

“Onlangs kwam een jonge patiënte naar mijn praktijk die binnenkort een operatie ondergaat waarbij de wijsheidstanden worden verwijderd. Op TikTok had ze reeds video's gezien over het innemen van ananas voor een operatie in de mond. Als je via de zoekmachine Google zoekt, dan wordt er verwezen naar het enzym bromelaïne in ananas met ontstekingsremmende eigenschappen. Is dit echt effectief of is het niet zinvol om ananas te consumeren?”

2. Evidentietabel

Secundaire bronnen					
Referentie 1 ^e auteur (jaartal)	Soort bron (bv. systematic review of meta-analyse)	Onderzoeksvraag	Methodologie (welke databanken, hoe werden de artikels verzameld)	Karakteristieken van de artikels (aantal artikels gevonden en aantal finaal geselecteerd, karakteristieken van de finale artikels)	Uitkomsten (belangrijkste conclusie)
AlMofreh AlQahtani (2023)	Systematic review of systematic reviews	Wat is het effect van orale bromelaïne op het reduceren van postoperatieve pijn, trismus en oedeemvorming na extractie van de wijsheidstanden? Wat is het effect van orale bromelaïne op de kwaliteit van leven bij patiënten na extractie van de wijsheidstanden?	Databanken: PubMed/MEDLINE, Embase, The Cochrane Library and Google Scholar Zoekstrategie: Elektronische systematische zoekactie, extra handmatige zoektocht en sneeuwbalmethode. Inclusie- exclusiecriteria: PICO-vraag P= patiënten met orale bromelaïne tabletten I= extractie wijsheidstanden C= verschillend per artikel O= pijn, trismus, oedeem en kwaliteit van leven - Engelstalig - Volledig, gratis ter beschikking - Systematic review en/ of meta-analyse	Identificatie van 26 artikels Na screening op titel en abstract: 18 artikels Na screening op volledige inhoud: 6 artikels Tabel 1: - Overzicht karakteristieken geselecteerde systematic reviews en meta-analyses - Beoordeeld via de AMSTAR-quality assessment en het GRADE-kwalificatiesysteem Meegenomen: 5 systematic reviews en meta-analyses en 1 systematic review - geen significante bias	- <i>Bromelaïne op postoperatieve pijn</i> Significante reductie na extractie (-0,38; 95%BI = -0,66 tot - 0,09) - <i>Bromelaïne op postoperatieve trismus</i> In alle geïncludeerde studies -> geen significant effect op reductie trismus (p-waarde = 0,09). - <i>Bromelaïne op postoperatieve zwelling van het gezicht</i> In alle geïncludeerde studies -> geen significant effect op reductie zwelling. - <i>Bromelaïne op de postoperatieve kwaliteit van leven</i> - Voordelig effect voor reductie oedeemvorming, vermindering zwelling en ontstekingsremmende werking -> bromelaïne alleen - Sterkere reductie discomfort -> combinatie bromelaïne en dexamethason natriumfosfaat - <i>Bromelaïne op inname extra pijnmedicatie</i> - Globaal: geen significant effect (p-waarde= 0,8)

			- Bromelaïne bij extractie van de wijsheidstanden - Laag risico op bias via AMSTAR Zoeksleutel: (oral bromelain) AND (third molar surgery) AND (systematic review and meta-analysis)		Twee artikels -> significante reductie gebruik andere pijnstillers na extractie (Shaopeng Liu et al; 1,14, 95%BI = 2,29 tot 0,02 en Mendes; -0,98, 95%BI = -1,81 tot -0,15) Bromelaïne wordt als even effectief beoordeeld in het reduceren van symptomen na extractie van de wijsheidstanden als de standaard gebruikte NSAID's. Het is meer effectief in het controleren van de pijn, gemiddeld in het reduceren van de zwelling en minder effectief in het verbeteren van trismus. Bijkomend worden minder neveneffecten vertoond. Bijkomend onderzoek is nodig om de gewenste dosis van orale bromelaïne vast te stellen en het effect op de kwaliteit van leven beter in kaart te brengen.
Pereira (2023)	Systematic review of clinical trials	Wat is het potentiële effect van bromelaïnesuppletie op de anti-inflammatoire activiteit? Welke parameters zijn hierbij bepalend?	Databanken: MEDLINE, Scopus, Web Of Science en The Cochrane Library Zoekstrategie: Elektronische systematische zoekactie door twee onafhankelijke onderzoekers. Inclusie- exclusiecriteria: PICO-vraag P= deelnemers boven 18 jaar I= orale supplementatie met bromelaïne of	Identificatie van 1375 artikels Na screening op titel en abstract: 47 artikels Na screening op volledige inhoud: 7 artikels Tabel 2: - Overzicht karakteristieken geselecteerde artikels - Beoordeeld via The Cochrane risk of bias tool voor RCT's Meegenomen: 7 artikels	- <i>Bromelaïne in combinatie met andere bestanddelen op inflammatoire parameters</i> - Marathonlopers: geen significante verhoging anti-inflammatoire parameters - Subklinische ontsteking: daling IL-6 en CRP-level bij mannen - Sportbeoefenaars: daling aantal parameters -bv: daling IL-2, COX-2 - Vrouwen met endometriose: geen reductie inflammatie - <i>Geïsoleerde bromelaïne op inflammatoire parameters</i> - Dosis 600mg -> daling van bepaalde parameters bij een ontstekingsreactie -> reductie inflammatoire reactie - Patiënten met knie- osteoartritis -> reductie PGE-2 levels

			combinatie met andere stoffen C= placebo O= inflammatoire parameters (pijn en oedeem) • >18 jaar • Geen zwangeren of vrouwen die borstvoeding geven • Minstens experimenteel design • Vermelding tijd, dosis en combinatie met andere GM • Taal: Engels, Portugees of Spaans Zoeksleutel: Bromelain OR Bromelains AND "Randomized controlled trial" OR "Clinical trial"	• RCT's -> goede kwaliteit	• Diabetespatiënten -> geen significante invloed inflammatoire parameters - <i>Nevenwerking</i> • 50% van de studies -> voorkomen nevenwerkingen • Veranderingen in het gastro-intestinaal stelsel • Bromelaïne als veilig geclassificeerd • Hoe langer de innameperiode, hoe meer bijwerkingen Er zijn een aantal factoren waaruit blijkt dat bromelaïne een reducerend effect zou hebben op ontstekingsreacties maar hiervoor is onvoldoende bewijskracht. Mogelijke parameters zijn PGE-2, IL-2, IL-6, COX-2 en CRP-waarden. Alles hangt af van het weefsel waar de ontsteking zich voor doet en het metabolisme van de persoon in kwestie. Verder onderzoek is noodzakelijk waarbij minder heterogeniteit is in de dosis, tijdsduur en patiëntenpopulatie waardoor meer eenduidige conclusies geformuleerd kunnen worden.
Mendes (2019)	Systematic review and meta-analyse van RCT's	Wat is het effect van bromelaïne op postoperatieve pijn, inname pijnstillende medicatie, zwelling van het gezicht, trismus en de kwaliteit van leven bij	Databanken: PubMed, Web of Science, SCOPUS, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Google Scholar, OpenThesis en Clinical Trials	Identificatie van 493 artikels Na screening op titel en abstract: 10 artikels Na screening op volledige inhoud: 6 artikels	- <i>Kwaliteit van leven in de eerste week na operatie (3 RCT's)</i> • Significant verbetering eetvermogen (-0,59; 95%BI = -1,05 tot -0,14) • Significante verbetering fysieke verschijning (-0,77; 95% BI = -1,11 tot -0,42) • Significante reductie sociale isolatie (-0,97; 95%BI = -1,74 tot -0,21)

		extractie van de wijsheidstanden?	Zoekstrategie: Elektronische systematische zoekactie, zoektocht naar grijze literatuur en sneeuwbal methode door twee onafhankelijke onderzoekers. Inclusie- exclusiecriteria: PICO-vraag P= patiënten na extractie wijsheidstanden I= bromelaïne C= placebo of geen behandeling O= kwaliteit van leven, postoperatieve pijn, inname pijnstillers, zwelling gezicht en trismus • Volledige tekst ter beschikking • RCT Zoeksleutel: (proteolytic enzyme OR protease OR proteinase OR bromelin OR bromelain) AND (third molar OR third molars OR wisdom tooth OR wisdom teeth)	Tabel 1: • Overzicht karakteristieken geselecteerde artikels • Beoordeeld via The Cochrane guidelines voor RCT's en het GRADE-kwalificatiesysteem Meegenomen: • RCT's • 4 -> placebo vs bromelaïne • 2 -> geen behandeling vs bromelaïne	• Significante verbetering slaapkwaliteit (-1,19; 95%BI = -1,97 tot -0,40) - <i>Postoperatieve pijn (5 RCT's)</i> • Significante reductie gedurende eerste 24u (-0,49; 95%BI= -0,82 tot -0,17) • Significante reductie gedurende eerste 7 dagen (-0,52; 95%BI = -0,79 tot -0,24) - <i>Consumptie van analgetica (4 RCT's)</i> Significante reductie aantal pijnstillende medicatie (-0,98; 95%BI= -1,81 tot -0,15) - <i>Trismus en zwelling gezicht (4 RCT's)</i> Geen significant effect op trismus en zwelling gezicht (p-waarde= 0,07) Bromelaïne vertoont heel wat positieve effecten op pijnreductie, vermindering consumptie pijnstillers en verbeteren kwaliteit van leven. Voor de parameters trismus en zwelling gezicht werd door consumptie van bromelaïne weinig effect waargenomen. Verder onderzoek is noodzakelijk om deze vaststellingen te bevestigen met een hoog niveau van evidence. Er moet bovendien extra onderzoek uitgevoerd worden waarin inname bromelaïne vergeleken wordt met inname NSAID + bromelaïne.
--	--	-----------------------------------	---	---	---

De Souza (2018)	Systematic review en meta-analyse	Wat is het klinisch effect van bromelaïne op het verminderen van de inflammatoire parameters zoals pijn, oedeem en trismus na extractie van de wijsheidstanden?	Databanken: Pubmed, Scopus, Web of Science, Science Direct, Bireme, Cochrane, Google Scholar, Clinical Trials, Bank of Theses en Open Gray Zoekstrategie: Elektronische systematische zoekactie en zoektocht naar grijze literatuur door twee onafhankelijke onderzoekers. Inclusie- exclusiecriteria: PICO-vraag P= patiënten na extractie wijsheidstanden I= inname bromelaïne C= placebo of ander anti-inflammatoir geneesmiddel O= postoperatieve pijn, zwelling en trismus RCT, non-RCT of vergelijkende studie Zoeksleutel: (third molar) AND (bromelain)	Identificatie van 145 artikels Na screening op titel en abstract: 89 artikels Na screening op volledige inhoud: 7 artikels Tabel 1: - Overzicht karakteristieken geselecteerde artikels - Beoordeeld via The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions. Meegenomen: 7 artikels 5 RCT's -> meta-analyse 2 non-RCT's	- <i>Pijn (3 RCT's)</i> Geen significante reductie pijn op dag 1 en 3, wel op dag 8 (-0,35; 95%BI= -0,64 tot -0,07) - <i>Oedeem (2 RCT's)</i> Geen significant effect oedeemvorming zowel op dag 3 als 7 (p-waarde= 0,05) - <i>Trismus (2 RCT's)</i> Geen significant effect trismus zowel op dag 3 als 7 (p-waarde = 0,05) - <i>Kwaliteit van leven (kwantitatieve analyse)</i> - Significante reductie pijn (-0,38; 95%BI= -0,66 tot -0,09) - Significante reductie oedeemvorming (-0,34; 95%BI= -0,68 tot -0,01) - Significante reductie trismus (-2,01; 95%BI= -3,99 tot -0,02) Door consumptie van bromelaïne werd weinig effect waargenomen in de verschillende RCT's op vlak van pijn, oedeem en trismus na extractie wijsheidstanden. Maar bij de kwantitatieve analyse kwamen wel een aantal relevante vaststellingen naar boven. Zo werd een reductie van de pijn, oedeemvorming en trismus waargenomen. Verder gestandaardiseerd onderzoek is nodig om de resultaten rond bromelaïne te bevestigen met een hoge graad van evidentie. Bovendien is het ook belangrijk om de optimale dosis te bepalen aan de hand van onderzoek.
-----------------	-----------------------------------	---	--	---	--

Primaire bronnen							
Referentie	Soort onderzoek	Onderzoeksvraag	Steekproeftrekking en steekproef(grootte)	Karakteristieken van de deelnemers	Interventie	Uitkomstmaat	Uitkomsten
1 ^e auteur (jaartal)	(bv: RCT, cohort, case-control, kwalitatief...)		(land, hoe werden de deelnemers verzameld, inclusiecriteria, N=? uitval en verdeling in groepen)	(socio-demografische gegevens: belangrijkste rapporteren en/of verwijzen naar tabel)	(welke interventie/ observatie werd uitgevoerd in welke groepen, aantal uur, aantal weken)	(kwantitatief: wat en hoe werd gemeten, aantal metingen/ kwalitatief: hoe werden de gegevens verzameld en geanalyseerd)	(de belangrijkste conclusie)
Gupta (2022)	RCT (prospectieve, drieboudig geblindeerde klinische studie)	Welk effect heeft bromelaïne in vergelijking met aceclofenac op het minimaliseren van pijn na extractie van wijsheidstanden?	Land: India Steekproef: Personen werden geselecteerd op basis van lijsten voor geplande operaties extractie wijsheidstanden in de poliklinische afdeling van Mondziekten, Kaak- en Gezichts chirurgie. Inclusiecriteria: - Gezonde personen - Tussen 18 en 40 jaar - Mondopening >35mm - BMI tussen de 18,5 en 24,9	Geslacht: Mannen: 27 Vrouwen: 45 Leeftijd: gemiddelde leeftijd tussen 30 en 32 jaar Andere kenmerken van de deelnemers zijn weergegeven in tabel 1.	Na extractie kregen alle proefpersonen zelfde instructies: - pas pijnstillers -> als pijnscore >4 is volgens het VAS IG: bromelaïne 500mg om de 8u gedurende 5 dagen CG: aceclofenac 100mg om de 12u voor 5 dagen Op dag 2 en dag 7 gingen de deelnemers terug naar het ziekenhuis voor check-up.	Kwantitatieve metingen -> dag 2 en dag 7 bij follow-up in ZH. - Pijn Via de VAS = tiendelige visuele analoge schaal voor pijn - Gezichtsmetingen Voor operatie -> aantal metingen (afstand) in het gezicht - Tragus -> menton - Menton -> hoek van onderkaak - Hoek onderkaak naar tragus Deze metingen -> op dag 2 en dag 7 opnieuw - Pijnstillers	- Pijn Geen significant verschil tussen IG en CG (p-waarde >0,05) - Oedeem en trismus Significant verschil tussen IC en GC (p<0,001) - Consumptie pijnstillers Geen significant verschil tussen IG en CG van dag 1 tot dag 7 -> vergelijkbare werking beide medicijnen (p-waarde >0,05) - nevenwerkingen 60% van de CG t.o.v. 9% van de IG Bromelaïne wordt gezien als een medicijn met een matige efficiëntie en minimale nevenwerkingen.

			• Extractie wijsheidstanden • Geen chronische rokers, zwangere vrouwen of borstvoeding gevende, lokale infectie of allergie voor de gebruikte GM N= 99 IG: 44 + drop-out:8 CG: 45 + drop-out:9		Op dag 7 werden draadjes verwijderd.	gebruik aantal pijnstillers bijgehouden tussen dag 1 en dag 7	De werking is heel gelijkaardig als deze van de traditionele NSAID's zoals aceclofenac.
Bhoobala krishnan (2021)	RCT (gerandomiseerde niet-inferioriteit klinische studie)	Wat is het effect van orale bromelaïne in vergelijking met orale diclofenac op het reduceren van postoperatieve pijn, zwelling en trismus ten gevolge van extractie van de wijsheidstanden? Wat is de mate van veiligheid van orale bromelaïne in vergelijking met diclofenac bij extractie van de	Land: India Steekproef: Personen werden geselecteerd op basis van lijsten voor geplande extractie van wijsheidstanden in de poliklinische afdeling van Mondziekten, Kaak- en Gezichts chirurgie. Inclusiecriteria: • 18 – 60-jarigen • Gezonde personen zonder morbiditeiten • Extractie wijsheidstanden	Geslacht: 21 mannen en 19 vrouwen Leeftijd: Gemiddeld 23 tot 24 jaar Andere kenmerken van de deelnemers zijn weergegeven in tabel 1.	Orthopantomogra m voor extractie bij elke patiënt om plaatsing wijsheidstanden in kaart te brengen. Extractie gebeurde bij alle patiënten op dezelfde manier. IG: Bromelaïne 500mg, 2x daags gedurende 5 dagen CG: Diclofenaczout 50mg, 3x daags	Beoordeling parameters op verschillende momenten (voor de operatie=dag 0 en op dag 1, 2 en 7) - <i>Postoperatieve pijn</i> Via de VAS (visual analog scale) - <i>Zwelling</i> • Voor operatie -> 3 afstanden op het gezicht gemeten tussen mondhoek, tragus (oor) en pogonion (kin) • Meting opnieuw op dag 1, 2 en 7 - >Trismus	- <i>Postoperatieve pijn</i> Geen significant verschil op dag 1, 2 als 7 (p-waarde = 0,678) - <i>Zwelling</i> Geen significant verschil op dag 1, 2 en 7 (p-waarde =0,44) - <i>Trismus</i> • Trismus hoogst op dag 1, daarna daling • Geen significant verschil op dag 1, 2 en 7 (p-waarde = 0,273) - <i>Inname paracetamol</i>

		wijsheidstanden ?	• Geen allergie voor bromelaïne of diclofenac • Geen anticoagulante therapie, geschiedenis van maagzweren of gastro-intestinale bloeding • Geen gebruik van anti-inflammatoire GM of antibiotica binnen 2 weken voor operatie • Niet zwanger of geen borstvoeding geven N= 45 IG: 23 + drop-out:3 CG: 22 + drop-out:2		gedurende 5 dagen Extra bij zowel IG als CG: 10 tabletten paracetamol 650mg -> inname indien nodig gedurende eerste 7 dagen na extractie	Mondopening meten voor operatie en op dag 1, 2 en 7 <i>- Inname paracetamol</i> Registratie (subjectief) door patiënten <i>- Nevenwerkingen</i> Aanduiding (ja/ nee) op vlak van misselijkheid, gastro-intestinale klachten en jeuk (subjectief)	IG consumeerde minder paracetamol dan CG -> toch geen significant effect <i>- Nevenwerkingen</i> Beide groepen geen ernstige of speciale nevenwerkingen Er werd weinig verschil waargenomen tussen bromelaïne en diclofenac, wat wijst op een equivalent effect. Aangezien bromelaïne minder bijwerkingen vertoont, kan geconcludeerd worden dat dit supplement relatief veilig is volgens de juiste dosis. Bovendien is het goedkoper dan diclofenac, waardoor het als een goed alternatief kan beschouwd worden. Verder onderzoek kan wenselijk zijn om deze opzet te herhalen met blinding en bij een grotere populatie om de gevonden effecten te bevestigen.
--	--	----------------------	---	--	---	--	---