

A probiotikumok gyermekkorban történő alkalmazásával kapcsolatos kérdések és evidenciák – I.

Questions and statements at the administrations of probiotics in Pediatrics

Gárdos László dr.

Az elmúlt években a humán genom projekt „melléktermékeként” kifejlődő új molekuláris genetikai vizsgálati módszereknek (nukleinsav, fehérje és metabolit egyidőben, párhuzamosan történő analízisének – genom, proteom, metabolom) köszönhetően jelentősen megváltozott az ismeretanyagunk a bél baktériumflórájáról, a velünk(bennünk) élő humán mikrobiomról. A gastrointestinalis tractusban elhelyezkedő baktériumok mind sejtszámukban, mind genetikai anyagukban jelentősen meghaladják a gazdaszervezetét, s napról napra egyre többet tudunk meg erről a sokszor már önálló szervnek tekintett, kb. 1–1,5 kg tömegű mikrobiális ökoszisztémáról, melyet az emberi szervezettel együtt (egymásra utalva) „superorgan”-ként is szoktak újabban emlegetni az irodalomban.

Ugyancsak egyre többet tudunk meg ezen hatalmas bakteriális ökoszisztéma szerepéről az egészségünk, illetve az egyensúlyok felborulása esetében betegségeink kialakulásában. Az elmúlt évtizedben jelentős szerepet kaptak azon elméleti kutatások, melyek a jótékony baktériumok szerepét vizsgálták, illetve a humán intestinalis flóra modulálásának a következményeit próbálták felmérni, feltérképezni (1).

A probiotikumok (PB) a (WHO) definíció szerint olyan élő organizmusok, melyek ha elegendő mennyiségben jutnak az emberi szervezetbe, akkor az egészségi állapotunk szempontjából valamilyen előnyt, nyereséget fognak eredményezni. Ez jelenthet védettséget valamilyen fenyegető kórállapottal szemben, vagy gyógyulást valamilyen betegségből a jótékony hatású baktériumoknak köszönhetően. Megnyilvánulhat mindez valamilyen gastrointestinalis kórkép prevenciójában, terápiájában, de a koraszülöttintenzív ellátástól, az infektológián keresztül az obezitás terápiájáig széles palettán mozog az elméleti/gyakorlati cost benefit lehetősége.

Miközben az elméleti kutatások során egyre többet tudunk meg, a funkcionális és metagenom vizsgálatok segítségével a PB-k potenciális jótékony hatásairól, ezzel párhuzamosan a hétköznapi alapellátó orvost vagy klinikust folyamatosan bombázzák a különböző termékeket forgalmazó cégek, ajánlva az általuk forgalmazott PB-t(-ket) tartalmazó termékeket a legkülönbözőbb tünetek, panaszok,

tünetegyüttesek és betegségek kezelésére, megelőzésére. Az elméleti kutatások eredményei és a mindennapi gyakorlati alkalmazás között azonban nagyon jelentős a hiatus, azaz az esetek döntő többségében hiányoznak a magas evidenciaszintű, megbízható klinikai vizsgálatokon alapuló tények és bizonyítékok. A leggyakoribb hiányosság a nem megfelelően tervezett, kivitelezett és értékelt klinikai vizsgálatok, melyek gyakran csak alacsony esetszámot dolgoznak fel. Ugyancsak mindennapi probléma, hogy a gyakran cégek által szponzorált vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, sokszor egyoldalúak. Ha a gyermekgyógyász nem akar elveszni a gyógyszercegek marketing tevékenységének sűrű erdejében, akkor nap mint nap meg kell győződnie, hogy az ajánlott probiotikus készítmények mögött milyen tudományos tények állnak. El kell kerülni azokat a gyakori csapdákat, amikor a gyógyszercegek egy adott baktériumtörzs laboratóriumi vagy klinikai vizsgálata során nyert eredményt általánosítják, és azt a vizsgálatban tesztelt baktériumtörzshöz hasonló vagy attól jelentősen eltérő baktériumtörzset tartalmazó probiotikus készítményre „ügyes” marketing fogással „kiterjesztik” és a reklámanyagukban hasznosítják. Ugyancsak fontos kérdés, hogy milyen dózisban alkalmazták a klinikai vizsgálatokban az egyes PB-eket és milyen mennyiségben (CFU/ml) tartalmazza az adott probiotikus termék a kérdéses baktériumot. Valószínűleg 10^8 – 10^9 CFU/ml lehet a hatásos dózis (2), de ezt minden egyes kórkép és minden egyes PB esetében egyedileg kell meghatározni.

Tanulmányunkban megpróbáltuk végigvenni a leggyakoribb gastrointestinalis kórképeket, megvizsgálva, hogy az egyes baktériumtörzsek esetében milyen klinikai evidenciák segíthetik a gyakorló gyermekorvos munkáját.

Milyen potenciális(elméleti) hatása lehet a PB-knek?

- A PB-k modulálhatják az immunrendszert (leggyakrabban az ileum szintjén – GALT), és így elméletileg hatással lehetnek az allergiás betegségekre, az autoimmun kórképekre és a fertőzésekre adott válaszra.
- A másik fő, potenciális „támadási hely” a vastagbél, azaz megváltoztathatják a bél baktériumflórájának a metabolikus aktivitását („bioerőmű”) – ennek többek között az anyagcsere, a sorvadás,



obezitás kérdéskör vizsgálata során van kórélet-tani jelentősége, de az itt képződő kisméretű zsírsavaknak (butirát stb.) immunmoduláló szerepet is feltételeznek.

- A harmadik hatásmechanizmus, mellyel segítheti a gyógyulást a PB, az a bélflóra megváltoztatása, azaz a dysbacteriosis megszüntetése, a káros baktériumok kiszorítása, a normális baktériumflóra egyensúlyának a visszaállítása.

Emellett még számos elméleti teória, laboratóriumi körülmények között igazolt kutatási eredmény ajánlja a PB-k potenciális elméleti hatásosságát/alkalmazását a klinikai gyakorlatban prevenciós, terápiás célból – az esetek jelentős részében azonban egyelőre még megbízható klinikai evidenciák nélkül.

A következőkben az előbbi elméleti megfontolások alapján a gyakorlatban kipróbált és a klinikumban vizsgált terápiás lehetőségeket értékeljük az irodalmi adatok alapján, és próbálunk meg ajánlásokat megfogalmazni az alapellátásban vagy kórházakban, klinikákon praktizáló gyermekorvosoknak.

Hatékony-e az antibiotikus kezeléshez kapcsolódó hasmenés megelőzésében/kezelésében a PB ?

A területen és osztályon (néha indokolatlanul) adott széles spektrumú antibiotikus kezeléseknek, az intenzív osztályokon alkalmazott kombinált antibiotikus terápiáknak egy potenciális szövődménye az antibiotikumok adását követően kialakuló dysbacteriosis és következményes hasmenés. A PB-k potenciálisan segíthetik megőrizni az intestinalis flóra egyensúlyát, és ezáltal megelőzhetik az enteritis kialakulását. A több tanulmányban vizsgált PB-k hatásának az értékelését és a szisztematikus feldolgozást, statisztikai elemzést jelentősen megnehezíti az alkalmazott baktériumtörzsek heterogenitása, a különböző dózisa, eltérő időtartamú adása. Mindezen zavaró tényezők mellett egy közelmúltban megjelent rendszerezett összefoglalásban úgy találták, hogy valószínűleg hatásos a PB-k adása az antibiotikus kezeléshez kapcsolódó hasmenés kivédésében, de mivel a bizonyítottság nem egy adott baktériumtörzsrre, hanem általánosságban a PB-k szerepére vonatkoztatva lett meghatározva, az előbb említett nagyfokú (baktériumtörzs) diverzitás miatt az evidenciaszint csak alacsony volt (3). A *Saccharomyces boulardi* és a *Lactobacillus rhamnosus GG* az a két törzs, melyekkel még viszonylag magasabb evidenciaszintű vizsgálati eredmények jelentek meg a szakirodalomban (4, 5).

Az antibiotikum adása mellett kialakuló hasmenés megelőzésére a PB-k valószínűleg hatásosak (különösképpen a S. boulardi és a Lactobacillus GG), de további jól megtervezett és kivitelezett vizsgálatok metaanalízise szükséges ahhoz, hogy magas szintű bizonyítékok igazolják a hatását és széles körben lehessen javasolni rutinszerű adásukat.

Clostridium difficile-infekcióban hatásos a PB?

A legtöbbször antibiotikum adása után kialakuló *Clostridium difficile*-infekció (CDI) egyre nagyobb problémát jelent nemcsak a felnőtt gasztroenterológiában, infektológiában, hanem a gyermekgyógyászatban is. Logikusnak tűnik, hogy a meggyengült baktériumflóra „megerősítése”, illetve a *C. difficile* elszaporodása megakadályozása céljából probiotikus törzseket adjunk a csecsemőknek, gyermeknek, különösképpen, ha széles spektrumú vagy kombinált antibiotikus kezelést kapnak(tak). 23 RKT metaanalízise után készített rendszerezett összefoglalóban úgy találták, hogy a CDI kialakulását 64%-kal csökkentette, ha prevenciós célból PB-t kaptak a gyermekek az antibiotikum mellé (6). A kapott eredmény evidenciaszintjét némileg csökkentette, hogy nagyon kevés volt a CDI előfordulása mind a kezelt, mind a kontrollcsoportokban. Több összefoglaló véleménye szerint megbízható evidencia CDI-ben csak a *Saccharomyces boulardi* PB-vel van (7, 8), a többi PB-re csak alacsony evidenciaszint vagy a bizonyíték teljes hiánya a jellemző.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás szempontjából vizsgálva ezeket a közleményeket azt látjuk, hogy az eredményeik értékét gyengíti, hogy nagyon alacsony a vizsgált csoportokban a CDI frekvenciája. A közepes szintű evidenciát csak a Saccharomyces boulardi PB esetében találtak a vizsgálatok.

Infekciós eredetű akut hasmenésben eredményes a PB kezelés?

Racionális elméleti elképzelés, hogy jótékony baktériumtörzseket adva, megakadályozzuk a pathogen baktériumok és/vagy vírusok elszaporodását. Így nem meglepő, hogy a fertőzőes eredetű hasmenés kezelésében több törzs is hatásosnak bizonyult. A *Saccharomyces boulardi* az enteritis időtartamát 1 nappal, a kórházban eltöltött időt 20 órával rövidítette meg (5). Ugyancsak magas szintű evidencia igazolja, hogy a *Lactobacillus rhamnosus GG* csökkenti a hasmenés frekvenciáját (4, 5), és közepes szintű bizonyíték van arra, hogy a *L. reuteri* is hatásos az infekciós eredetű hasme-



nésben (9). A viszonylag magasabb evidenciaszintek ellenére nagyon változó az egyes vizsgálatokban talált hatás nagysága és így nehezen lehet megmondani, hogy mely PB-t, milyen dózisban és mennyi ideig kell adni (10).

Az akut infekciós eredetű hasmenés kezelésében valószínűleg hatásos néhány törzs adása, de további vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy pontosan tudjuk azt, hogy a különböző baktériumtörzsek, különböző dózisa milyen hatásokat fognak kiváltani akut fertőzőes gastroenteritis kezelésében gyermekkorban.

Elhúzódo hasmenés terápiajában effektív a PB?

Az elhúzódo hasmenés (több mint 14 napig tartó enteritis) gyakori probléma a fejlődő világban, ahol az enteritishez kapcsolódó halálozás egyharmadért felelős. Metaanalízis vizsgálta PB hatását a hasmenés időtartamára, a székletfrekvenciára az ötödik napon, valamint a kórházi ápolási időre – 4 RKT adatainak a feldolgozásával (11). A szisztematikus összefoglaló során igazolódott, hogy PB adása 4 nappal csökkenti a hasmenés időtartamát, továbbá két RKT-ban csökkent a székletek frekvenciája, egy RKT-ban pedig csökkent a kórházban tartózkodás ideje is, de ennek a tanulmánynak az értékét csökkenti – ezért fenntartással lehet csak elfogadni – az esetszámok alacsony volta.

A metaanalízis eredménye reménykeltő, de nem meggyőző, így jelenleg nem ajánlott rutinszerűen a probiotikus készítmények adása elhúzódo hasmenésben.

IBS kezelésére használható a PB?

Régóta ismert a kapcsolat a funkcionális gastrointestinális kórképek és a megváltozott intestinalis bélflóra, a dysbiosis között, ezért nem meglepő, hogy számos tanulmány kereste az összefüggést a PB adása és a funkcionális tünetek esetleges csökkenése között.

Rendszerezett összefoglaló vizsgálta a különböző PB-k hatását funkcionális gastrointestinális kórképek kezelésében (12). A metaanalízis a *Lactobacillus rhamnosus GG* és a *L. reuteri DSM 17938* szignifikáns hatását mutatta ki a funkcionális hasi fájdalom különböző formáiban (funkcionális hasi fájdalom – FAF, funkcionális dyspepsia – FD és irritábilis bél szindróma – IBS), a legjelentősebb hatást a három forma (FAF, FD, IBS) közül az IBS-sel kapcsolódó formában lehetett igazolni. Az LGG és *L. reuteri DSM 17938* nem változtatta meg

a fájdalom frekvenciáját, a jótékony hatást a fájdalom intenzitásának a csökkentésében lehetett igazolni. Egy másik, azonos évben megjelent rendszerezett összefoglaló az irodalom szisztematikus átvizsgálása és a kiszűrt RKT metaanalízise után hasonló következtetésekre jutott a PB-k hatásáról a funkcionális gastrointestinális kórképekben, és így tovább erősítette a korábban közölt megfigyeléseket, következtetéseket (13).

Meg kell jegyezni, hogy a metaanalízisek validitását jelentősen korlátozta a baktériumtörzsek heterogenitása, és a feldolgozott RKT-ben alkalmazott PB-k eltérő dózisa. Továbbra sem ismert és így nem ajánlható rutinszerűen, hogy milyen probiotikus készítmény és milyen dózisban adandó funkcionális hasi kórképek kezelésére gyermekkorban.

Van hatása a PB-knek obstipációban?

A PB-k effektivitását az obstipáció (mint a funkcionális gastrointestinális kórkép) kezelésében négy RKT metaanalízise vizsgálta (12). Sem a székletek frekvenciáját nem növelte egyértelműen, sem a széklet konzisztenciáját nem javította szignifikánsan a per os adott baktérium készítmény. A metaanalízis a tanulmányok feldolgozása és szisztematikus kiértékelése után nem talált meggyőző evidenciát arra, hogy a PB-k hatásosabbak, mint a placebo a gyermekkori obstipáció kezelésében.

A rendszerezett összefoglaló következtetése, hogy funkcionális obstipáció kezelésében nem igazolt a PB hatásossága.

Megelőzhető vagy kezelhető a csecsemőkori kólika PB-vel?

A csecsemőkori kólika és a baktériumflóra közötti összefüggés feltételezésének számos elméleti alapja van, hiszen ismert, hogy a bélnek saját idegrendszere van („brain of the gut”), és ugyancsak ismert, hogy a bélben levő baktériumközösség egy már már önálló szervként aposztrófált ökoszisztémát alkot. A kettő „egymásra hatása”, folyamatos kommunikálása jól ismert tény, így nem meglepő, hogy több tanulmány próbálta megtalálni a dysbiosis és a kólika közötti összefüggést és próbálta megbizonyítani, hogy PB-k adását követően a csecsemőkori hasi fájdalom csökkenni fog.

L. reuteri DSM 17938 10^8 CFU dózisban naponta adva, a kizárólag anyatejjel táplált csecsemők esetében szignifikánsan csökkentette (7 nap után 50%-ra, 21 nap után 30%-ra) a kólika tüneteit, s mindemellett biztonságos és jól tolerálható is volt (14). Egy ugyancsak placebokontrollált RKT során



ugyanezen *L. reuteri* DSM 17938 törzssel, hasonló dózissal végzett vizsgálatok során ugyancsak szignifikánsan csökkent a kólika előfordulása az anyatejjel táplált csecsemők között (15).

Nemrég megjelent rendszerezett összefoglaló 3 RKT adatait feldolgozva arra a következtetésre jut, hogy az anyatejjel táplált csecsemők esetében bizonyítottan csökkenti a *L. reuteri* két törzse (SS730 és DSM 17938) a kólika frekvenciáját és időtartamát. Ugyanakkor megjegyzi, hogy mindhárom RKT esetszáma alacsony volt és azt javasolja, hogy független, multicentrikus RKT lenne szükséges ahhoz, hogy a mindennapi gyakorlatban elterjedhessen a PB adása hasfájós csecsemők esetében (16).

Ugyancsak a közelmúltban megjelent rendszerezett összefoglaló és metanalízis a Medline, Embase és a Cochrane Library szisztematikus átvizsgálása után 12 kettős vak RKT-t dolgozott fel, és azt talál-

ta, hogy hat tanulmányban a PB csökkentette a kólika előfordulását hatban pedig nem (17), Ez a metaanalízis is úgy találta, hogy a *L. reuteri* két törzse az anyatejjel táplált csecsemők esetében bizonyítottan csökkentette a fájdalom/sírás előfordulását, de hasonlóan az előző rendszerezett összefoglalóhoz (16) úgy vélte, hogy nincsen még elég evidencia arra, hogy rutinszerűen ajánlható legyen a PB csecsemőkori kólika megelőzésére vagy kezelésére.

Nagyobb esetszámú, független, pontosabban megtervezett és szigorúbban kivitelezett vizsgálatok szükségesek nemcsak az anyatejes, hanem a tápszerrel táplált csecsemők esetében is ahhoz, hogy a PB-k adása a mindennapi gyakorlat része lehessen a csecsemőkori kólika kezelésében.

Irodalom

- Buccigrossi V, Nicastro E, Guarino A. Functions of intestinal microflora in children. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29:31-38.
- Bertazzoni E, Donelli G, Midtvedt T, Nicoli J, Sanz Y. Probiotics and clinical effects: is the number what counts? *Journal of Chemotherapy* 2013; 25(4):193-212
- Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11):CD004827
- Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Biatek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep; 38(5):467-76.
- Floch MH, Walker AW, Madsen K, et al. Recommendations for Probiotic Use—2011 Update. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:S168-S171
- Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *The Cochrane Library* 2013, Issue 5.
- Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T, Veereman-Wauters G, Hauser B. Probiotics and prebiotics in infants and children. *Curr Infect Dis Rep*. 2013 Jun; 15(3):251-62.
- O'Horo JC, Jindai K, Kunzer B, Safdar N. Treatment of recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review. *Infection* 2014; 42:43-59.
- Shornikova AV, Casus I, Isolauri E, et al. Lactobacillus reuteri as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:399-404.
- Freedman SB., Ali S, Oleszczuk M, Gouin S, Hartling L. Overview of Reviews Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal* 2013, 8:1123-1137.
- Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No. CD007401.
- Kortnerink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, Tabbers MM, Hilbink M, Deckers-Kocken JM. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2013 nov. 16. doi:10.1111/apa.12513
- Horvath A, Szajewska H. Probiotics, prebiotics, and dietary fiber in the management of functional gastrointestinal disorders. *World Rev Nutr Diet*. 2013; 108:40-48.
- Savino LC, Tarasco V, Palumeri E. Lactobacillus reuteri DSM 17 938 in Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pediatrics* 2010, 126:526-533
- Szajewska, H, Gyrczuk E, Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the Management of Infantile Colic in Breastfed Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. of Pediatrics* 2013 feb.; 162(2):257-62
- Anabrees J, Indrio F, Paes B, AlFaleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatrics* 2013; 13:186.
- Sung V, Collett S, de Gooyer T, Hiscock H, Tang M, Wake M. Probiotics to Prevent or Treat Excessive Infant Crying: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2013 Dec 1; 167(12): 1150-7.

Útravaló-tudnivaló

Magas evidenciaszint

- Funkcionális hasi fájdalom IBS formájában a *Lactobacillus rhamnosus GG* és a *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 csökkenti a fájdalom intenzitását
- L. reuteri* DSM 17938 10⁸ CFU dózisban adva a kizárólag anyatejjel táplált csecsemők esetében szignifikánsan csökkenti a kólikát.

Közepes evidenciaszint

- Az antibiotikum adása mellett kialakuló hasmenés megelőzésében a *Saccharomyces boulardi* és a *Lactobacillus rhamnosus GG* eredményes lehet.



- A *Clostridium difficile*-infekció megelőzésében a *Saccharomyces boulardi*-tartalmú PB adása hatásos lehet.
- Az infekciós eredetű hasmenés kezelésében a *Saccharomyces boulardi*, a *Lactobacillus rhamnosus GG* és a *Lactobacillus reuteri* hatásos lehet

Alacsony evidenciaszint

- Elhúzódó hasmenés esetében a PB adása nem javasolt.
- Obstipáció kezelésében a PB-k nem hatásosak.

És végül néhány gyakorlati tanács:

1. Egy adott klinikai szituációban, egy adott baktériumtörzsnek a bizonyított hatása nem extrapolálható más baktériumtörzsre – azaz csak olyan PB-t adjunk, melynek hatása bizonyított.
2. Egy adott PB bizonyított hatása egy adott kórképről nem extrapolálható egy másik kórképre – azaz csak arra a „bajra” adjuk, amire bizonyított a PB jótékony hatása.
3. Egy adott PB hatása csak a megfelelő koncentrációban és beviteli formában várható el, több baktérium keveréként már más klinikai hatással kell/lehet számolni – azaz a PB-t ne adjuk keverékbe, ha a hatása szőlóban igazolt.
4. Csak olyan PB-t adjunk, melynek a pontos megnevezése (faj, törzs stb.) és koncentrációja (CFU/ml) jól beazonosítható és ellenőrizhető – azaz csak azt adjuk, amiről pontosan tudjuk, hogy mi van benne és az mennyit tartalmaz.
5. A legfontosabb üzenet, hogy antibiotikum adása alatt/közben adott, igazolt hatású probiotikum lehet ugyan, hogy csökkenti a hasmenés kialakulását, de a normális baktériumflóra regenerálódását nem fogja biztosítani – azaz a lelkiismeretünket nem nyugtathatjuk meg probiotikum adásával, miközben esetleg feleslegesen adtunk antibiotikumot csecsemőknek, gyermeknek.

IDEÁLIS MEGOLDÁS
PÉPES ÉTKEZÉS
BEVEZETÉSÉHEZ


**Milumil
Sinemil**



Egészséges és allergiás
csecsemők **allergén-**
szegény táplálására:

- ✓ Tejmentes
- ✓ Laktózmentes
- ✓ Gluténmentes
- ✓ Szójamentes
- ✓ Tojásmentes

Rizs és szentjános-
kenyérmag alapú pép:

- ✓ Növényi fehérjével
- ✓ Esszenciális és szemi-esszenciális aminosavakkal
- ✓ Többszörösen telítetlen esszenciális zsírsavakkal
- ✓ Fontos vitaminokkal és ásványi anyagokkal

