



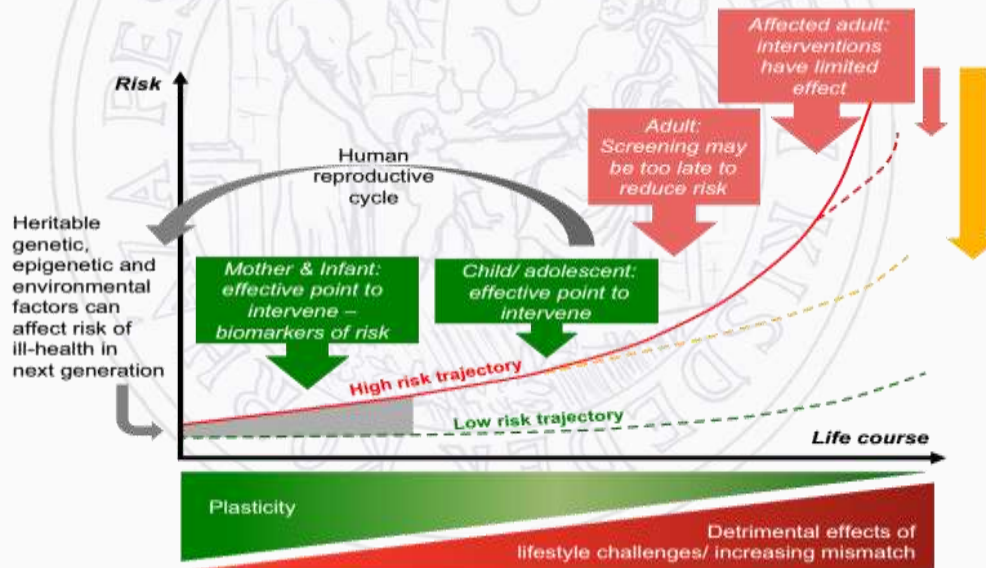
Cseh Áron

Probiotikumok a gyermekgyógyászatban

Ferring Magyarország Kft. által szponzorált előadás

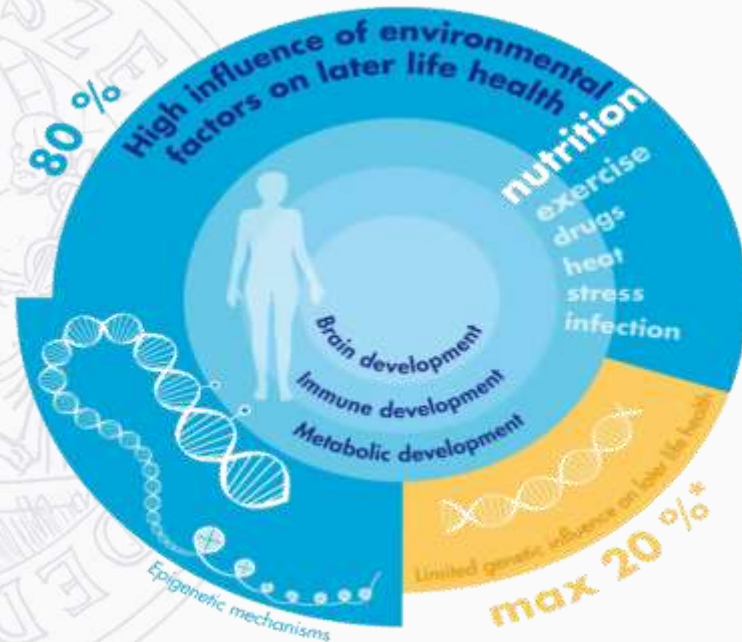
Gyermekkor késői hatásai

- Fejlett országban a magzati plaszticitás nem a túlélést, hanem a **felnőttkori szövődményeket** befolyásolja



Öröklött és szerzett tényezők

- **Nem fertőző betegségek (NCD):** nem fertőző, nem átvihető kórképek
- **Egészség és betegség hosszútávú kapcsolata (DOHaD):** felnőttkori betegségek méhen belüli eredete



* Gluckman, 2013

Életkori sajátosságok

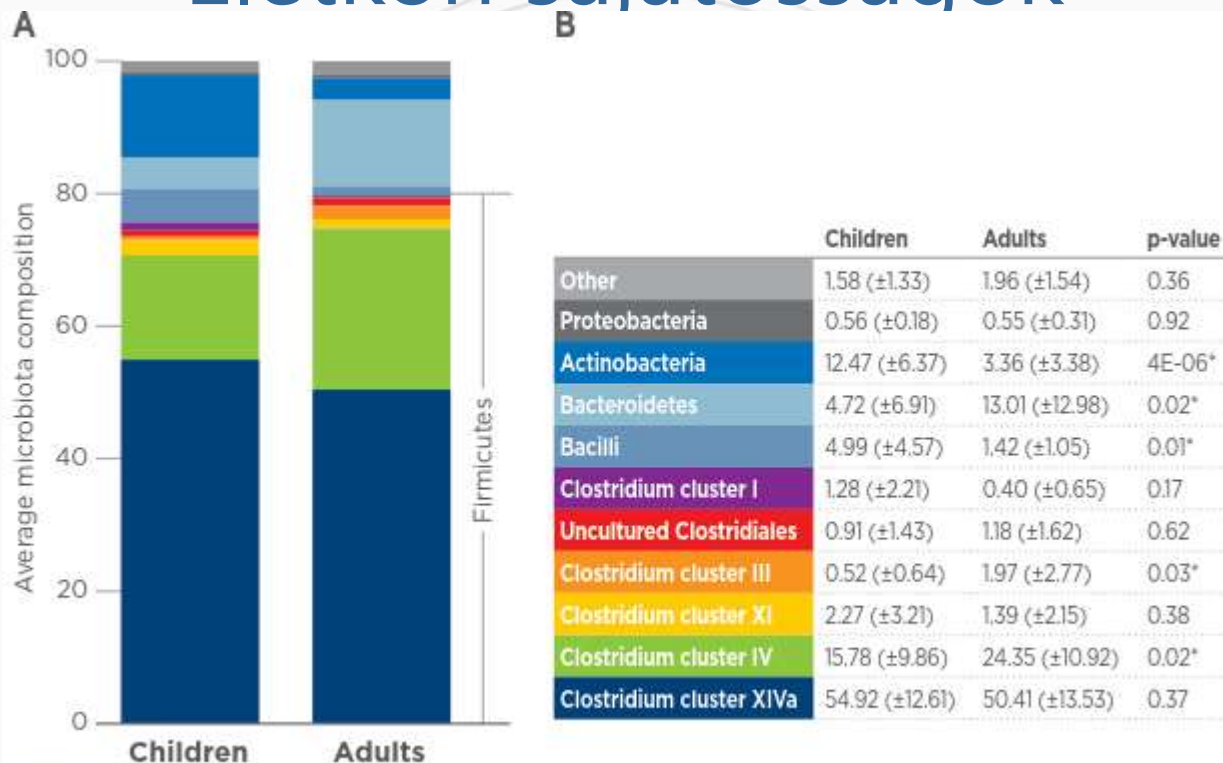
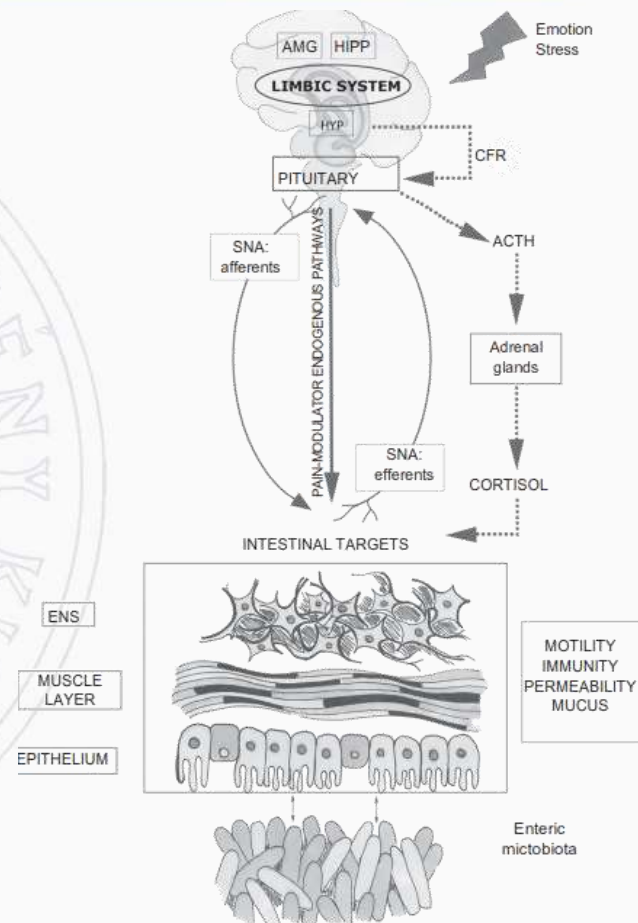


Figure 4. Comparison of microbiotas from children and adults. The table indicates the significance of these differences (Study conducted in 51 healthy American subjects: 28 children and 23 adults)⁽⁸⁾

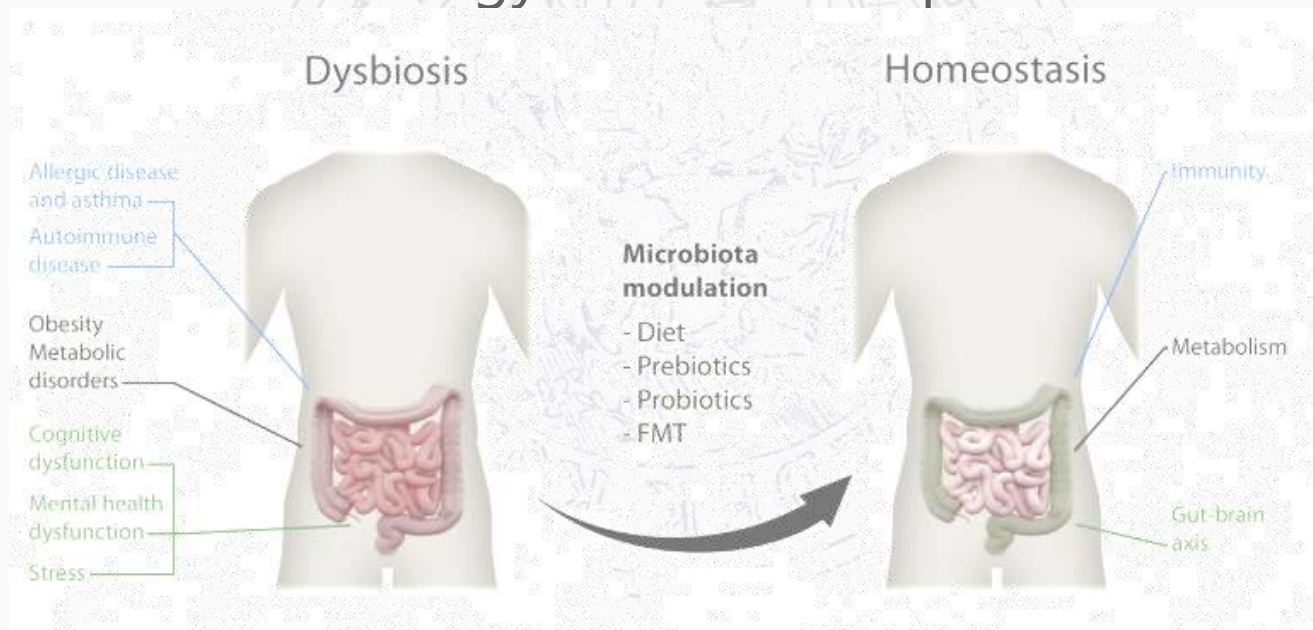
Bél-agy tengely

- **LGG** kezelés megváltoztatja a GABA neurotranszmitter expressziót, csökken a kortizol szint, a stresszre adott válasz
- **VSL#3** kezelés megváltoztatja a BDNF expressziót, az újszülöttkori mintázathoz hasonlóvá



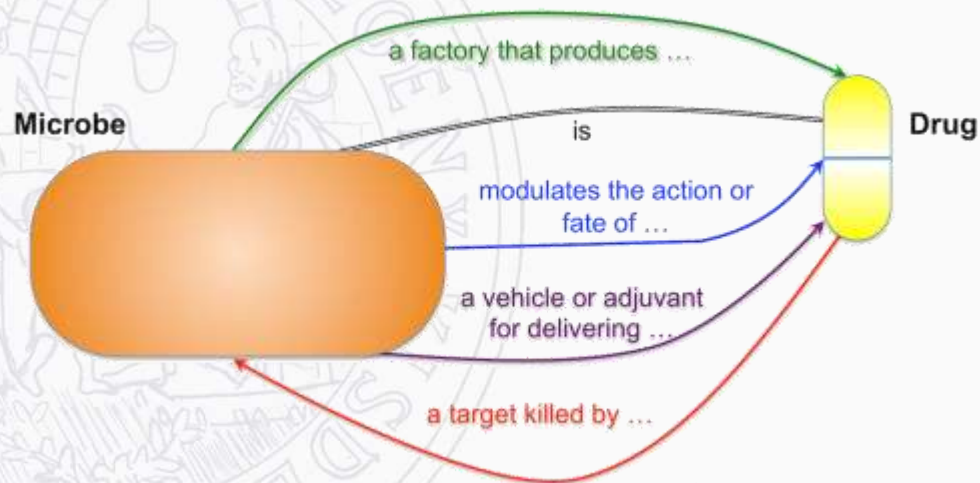
Mikrobiom befolyásolása

- A mikrobiom befolyásolása diétával, prebiotikummal, **probiotikummal** vagy széklettranszplantációval



Farmakomikrobiomika

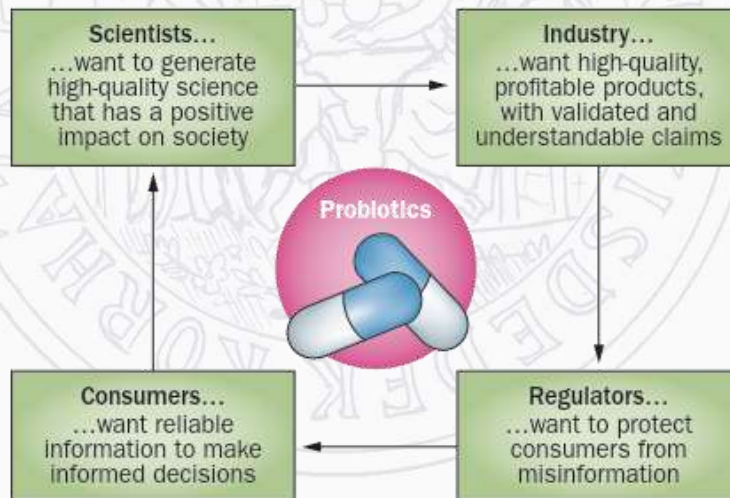
- Mikróbák **farmakológiai tényezők**, amelyek képesek új gyógyszert létrehozni, vagy beadottat megváltoztatni, vagy önmaguk hatnak gyógyszerként (probiotikum)



<http://www.pharmacomicrobiomics.org>

Probiotikumok

- „Élő mikroorganizmusok, amelyek megfelelő mennyiségben adva a gazdaszervezet számára egészségügyi haszonnal járnak.” (FAO, WHO, ISAPP)



Ételallergia és LGG

- **Probiotikum (L. rhamnosus)** és 2g mogyorófehérje 1,5 évig, 70%-ban tolerancia indukálódott (Treg, IgA, Th1), 4 éves követése során a tolerancia továbbra is fennállt

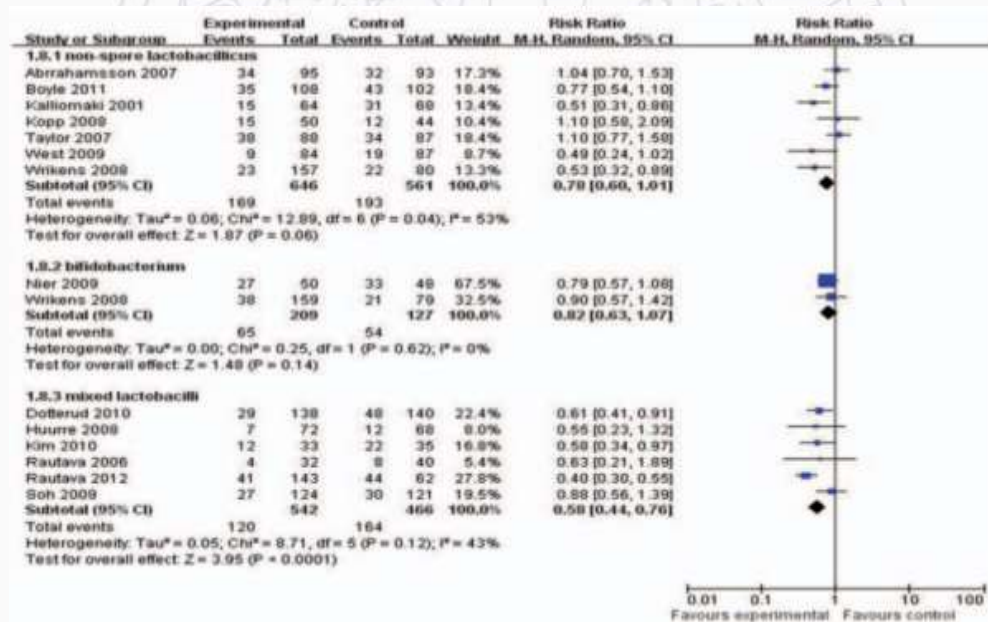
	PPOIT group (n=12)	Placebo group (n=15)
8-week sustained unresponsiveness at 4-year follow-up	7 (58%)	1 (7%)*
Achieved sustained unresponsiveness at end of parent study	10	0
Achieved sustained unresponsiveness at end of parent study and maintained it at 4-year follow-up	7	0

Ételallergia ajánlás

- European Academy of Allergy and Clinical Immunology's (EAACI): nincs elegendő evidencia az ételallergia prevenciójára
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID): nem szól róla
- World Allergy Organization (WAO): nem anyatejes csecsemőknek és rizikócsoportban lévő anyáknak és gyermekeknek javasolt **csak ekcémára**

Allergiás ekcéma

- **Lactobacillus és Bifidobaktériumok** kombinációja 69%-ra csökkenti <2 évesben az ekzéma gyakoriságát



Allergiás ekcéma ajánlás

- 23 vizsgálat metaanalízise alapján probiotikumok, főleg a **Lactobacillus törzsek** hatásosak lehetnek a prevencióban 2 és 4 éves korig is
- World Allergy Organization (WAO): **ekcéma prevenciójára** rizikócsoporthban (elsőfokú rokon asztma, allergiás rhinitisz, ekcéma, ételallergia) lévő terhes és szoptató anyáknak és gyermekeknek (WGO: 6 hónapos korig) feltételesen javasolt (LGG)

Felsőlégtúti fertőzések

- 523 gyermek LGG 10^8 CFU dúsított tej adása csak a **betegek körében rövidítette meg** a további légúti fertőzésre jellemző tünetek hosszát (4,71 vs. 5,67 nap/hó)

	GG group (n = 119)	Placebo group (n = 98)
<i>Fecal GG above the detection limit</i>		
Before the intervention, n (%)	32 (27)	41 (42)
End of the intervention, n (%)	113 (95)	30 (31)
<i>Concentrations of GG</i>		
Before the intervention, median (IQR)	6.7 (6.1, 7.3)	6.7 (6.0, 7.6)
End of the intervention, median (IQR)	7.5 (7.2, 7.8)	6.4 (5.8, 7.0)

Abbreviations: GG, *L. rhamnosus* GG; IQR, interquartile range.

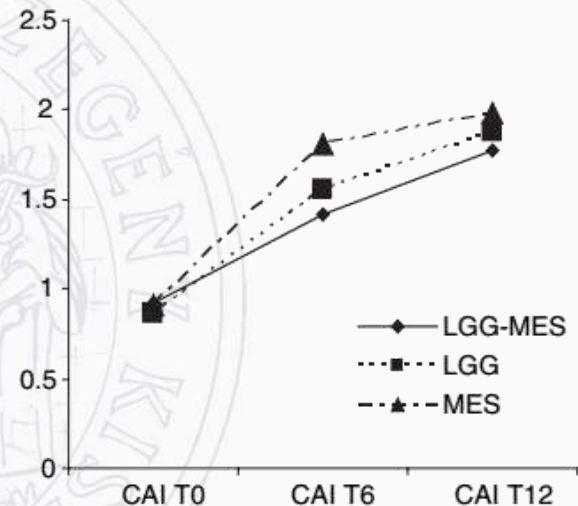
Felsőlégtúti fertőzések ajánlás

- 2417 fős metanalízis (otitisz, szinuszitisz, bronhitisz) tünetek és betegség tartam csökkenésére probiotikumok **nem egyértelműen hatásosak**

Primary endpoints	Odds ratio (OR)	Confidence interval (95% CI)	p-value
Symptom reduction			
Leyer et al. ²⁸	0.55	(0.28–0.99)	0.045
Skovbjerg et al. ³¹	0.15	(0.08–0.65)	0.040
Tano et al. ³³	0.83	(0.55–0.98)	0.050
Decrease in episode duration			
Hatakka et al. ²⁵	0.86	(0.70–1.06)	0.160
Kumpu et al. ²⁷	0.83	(0.78–0.88)	<0.001
Leyer et al. ²⁸	0.50	(0.26–0.98)	0.040
Decrease in new disease episodes			
Hatakka et al. ²⁵	0.75	(0.52–1.09)	0.130
Kumpu et al. ²⁷	0.97	(0.94–1.00)	0.098
Leyer et al. ²⁸	0.23	(0.10–0.45)	<0.001
Rautava et al. ²⁹	0.51	(0.27–0.95)	0.022
Roos et al. ³⁰	0.90	(0.60–1.85)	0.040
Taipale et al. ³²	0.69	(0.53–0.89)	0.014

Gyulladásos bélbetegség

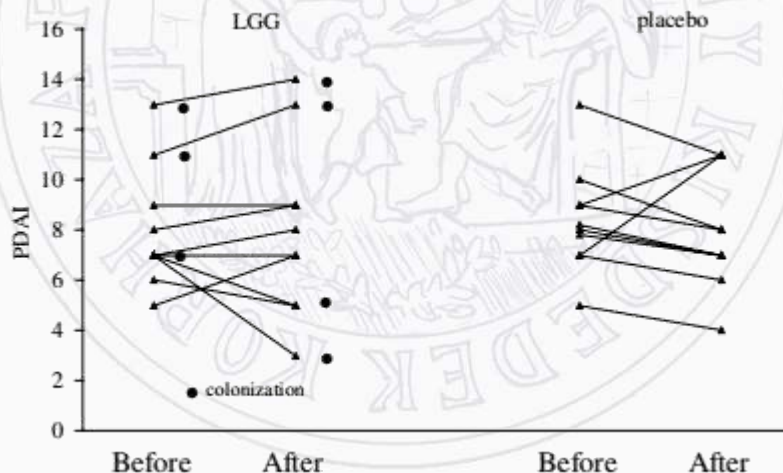
- Antibiotikum** használat növeli a kockázatot, míg a Lactobacillus GG terápiával kombinált meszalazin kezelés előnyösebb a relapszus mentes idő fenntartásában ($p < 0.05$)



	CAI T0	CAI T6	CAI T12
LGG-MES	0.916667	1.416667	1.770833
LGG	0.86	1.56	1.88
MES	0.913043	1.804348	1.978261

Gyulladásos bélbetegség

- Pouchitis** esetén a VSL#3 (10^{11} CFU: 4 Lactobacillus, 3 Bifidobacterium, 1 Streptococcus törzs) kombinációja preventív lehet, de LGG önmagában nem hatásos



Gyulladásoos bélbetegség ajánlás

- **Kolitisz ulcerózában** a LGG, Lactobacillus reuteri, E. Coli, Bifidobacterium longum és VSL#3 kombináció remissziót indukálhat és csökkentheti a betegség aktivitását, míg a Lactobacillus acidophilus és Bifidobacterium animalisnál nem volt hatás
- **Crohn betegségben** többnyire nem találtak hatást, de Bifidobacterium longum jótékony szerepét leírták

Funkcionális bélbetegségek

- Bizonyos törzsek előnyösek **kólikában** (*L. reuteri* DSM 17938) és **irritábilis bél szindrómában** (LGG), míg funkcionális obstipációban nem hatnak

PREVENTION

Indiro et al., 2014 (19)

RCT, DB N = 589, BF & FF

L. reuteri DSM 17938

Placebo

At 3 mo of age, a significant reduction in the duration of crying time in the probiotic group compared with the placebo group.

Funkcionális bélbetegségek ajánlás

- British Dietetic Association (2012): 4 hétig FODMAP diéta után egy törzzsel lehet próbálkozni
- European Society for Primary Care Gastroenterology (2013): általános IBS tüneteket enyhíthetnek
- National Institute for Health and Care Excellence (2013): legalább 4 hét adás szükséges
- American College of Gastroenterology (2014): általános tüneteket javíthatnak, **pontos ajánlás nem adható**

Akut gasztroenteritisz

- **Széklet állagának változása** (laza vagy híg) és/vagy a **székletszám gyakorisága** nő (>3 naponta), lázas vagy nem jár lázzal, <7 nap időtartamban, de 14 napnál biztosan rövidebb
- **0,5-2 eset** gyermekeknél <3évesen évente
- A kórházi kezelések **leggyakoribb** indoka
- Rota- és norovírus, Salmonella és Campylobacter
- Kórházi körülmények között **nozokomiálisan** is terjed

Akut gasztroenteritisz és LGG

- **Nem minden törzs** hatásos, így csak az LGG és több törzs kombinációja csökkenti a hasmenéses tünetek hosszát (27 ill. 35 órával)

Table 3 | Primary outcome index: duration of diarrhoea (hours) in study groups

Group	Treatment	Median (IQR) duration (hours)	Estimated difference (95% CI)*	P value†
1	Oral rehydration solution alone	115.5 (95.2-127)	—	—
2	<i>Lactobacillus casei</i> subsp <i>rhamnosus</i> GG	78.5 (56.5-104.5)	-32 (-41 to -23)	<0.001
3	<i>Saccharomyces boulardii</i>	105.0 (90-104.5)	-5 (-13 to 5)	0.38
4	<i>Bacillus clausii</i>	118.0 (95.2-128.7)	1 (-7 to 8)	0.76
5	<i>L delbrueckii</i> var <i>bulgaricus</i> , <i>L acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>B bifidum</i>	70.0 (49-101)	-37 (-47 to -25)	<0.001
6	<i>Enterococcus faecium</i> SF 68	115.0 (89-144)	2 (-5 to 11)	0.61

Akut gasztroenteritisz ajánlás

- **Bakteriális és rotavírus hasmenésben** az LGG csökkenti a betegség hosszát (27 órával), a székletszámot (2-vel)
- Ennek elérésére **nagy dózisú ($\geq 10 \times 10^9$)** LGG probiotikum kezelés szükséges
- A kezelés időtartama **legalább 5-7 nap** kell, hogy legyen
- **Alacsony evidencia és erős ajánlás** (*Lactobacillus rhamnosus GG* és *Saccharomyces boulardii*)

Antibiotikum asszociált hasmenés

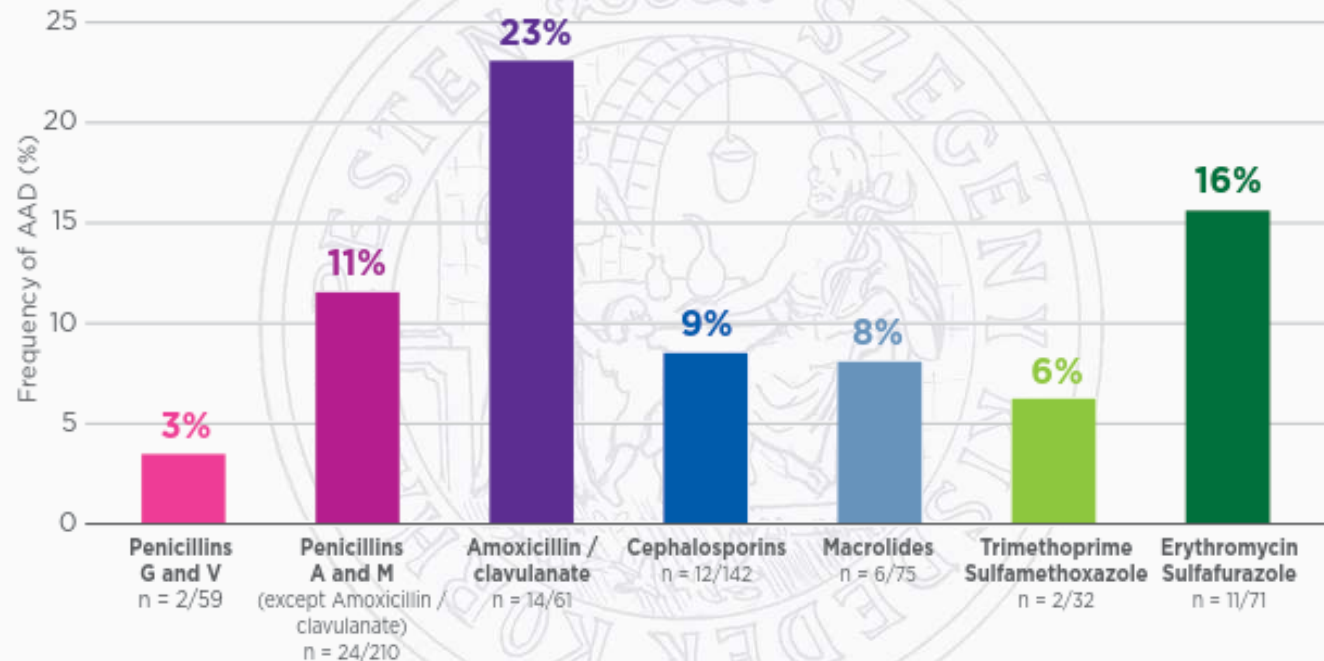
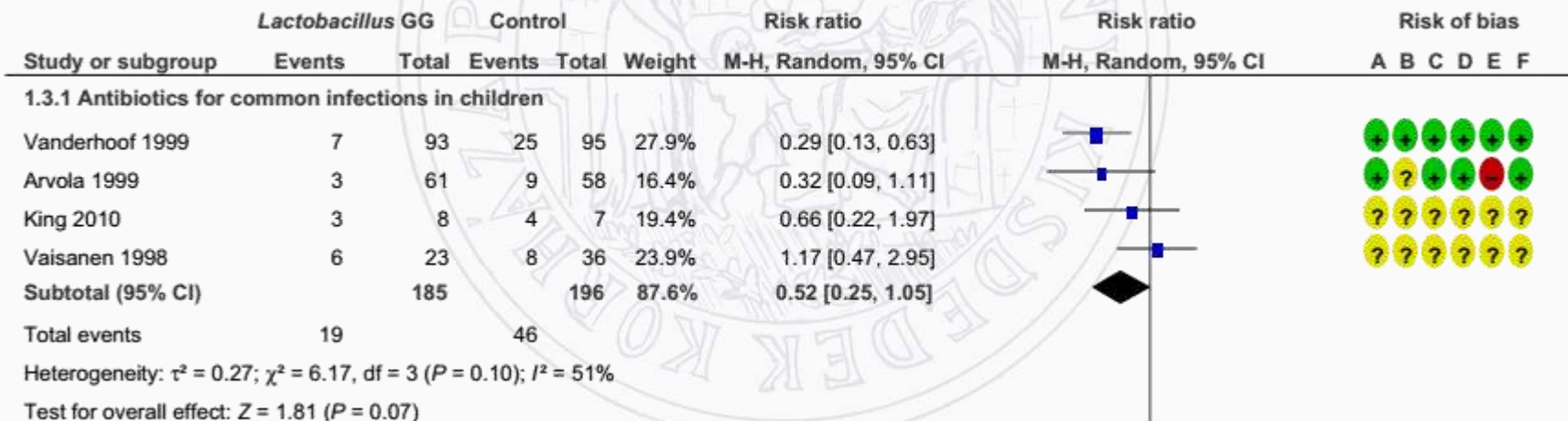


Figure 9. Incidence of AAD in children, according to the delivered antibiotic. (Study conducted among 650 American children treated with antibiotic for suspected or confirmed infection)⁽²⁰⁾

Antibiotikum assz. hasmenés és LGG

- 12 vizsgálat, 1499 betegben az antibiotikummal együtt adott **LGG csökkenti** a hasmenés kockázatát (22,4% vs. 12%), gyermekek esetén egyértelműen (RR=0,48)



Antibiotikum assz. hasmenés ajánlás

- Gyermekben az antibiotikum kezelés melletti **hasmenés 71%-al** csökkenthető
- Ennek elérésére magas csíraszám szükséges, kb. **10-20 x 10⁹ CFU** bevitele naponta
- Antibiotikum adásával együtt korai adagolásban, a terápia hosszának **megfelelő ideig**
- **Clostridium diffilce** infekció prevenciójára is alkalmas a
- **Mérsékelt evidencia és erős ajánlás** (*Lactobacillus rhamnosus GG* és *Saccharomyces boulardii*)

Összefoglalás

- Probiotikumok szerepe előnyös gyermekgyógyászati kórképekben
 - **akut gastroenteritisz lerövidítése 1 nappal**
 - **antibiotikum assz. hasmenés csökkentése a felére**
- Jó probiotikum?
 - **Lactobacillus rhamnosus (LGG)**
 - **Legalább 10^9 CFU**
 - **Legalább 5 napig**

