

## ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ

Αίγλη Ζέλλου

Παιδίατρος Γαστρεντερολόγος-Ηπατολόγος

Διευθύντρια Τμήματος Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας-Ηπατολογίας και Διατροφής,  
Παιδιατρική Κλινική «Μητέρα»

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τα προβιοτικά μικρόβια τα οποία βρίσκονται σε διάφορα προϊόντα διατροφής, σε βρεφικά γάλατα, σε σκόνη και σε κάψουλες και πωλούνται σε πολλές χώρες. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή «Scientific Committee on Food of the European Commission» συνιστά τη χρήση προβιοτικών στα βρεφικά γάλατα όταν η αποτελεσματικότητα και η και η ασφάλεια τους έχει αποδειχθεί σύμφωνα με κριτήρια που έχει διαμορφώσει η επιτροπή. Η ίδια επιτροπή έχει προσφάτως εγκρίνει τη χρήση προβιοτικών στα γάλατα άνω του 1<sup>ου</sup> έτους ζωής (follow-up formula). Ο σκοπός της ομιλίας είναι να περιγράψει τις ιδιότητες των προβιοτικών, τους πιθανούς μηχανισμούς δράσης, και να αναφέρει τα τελευταία δεδομένα για τη χρήση τους σε τελειομηνα, πρόωρα βρέφη και σε μεγαλύτερα παιδιά.

### **Τι είναι τα προβιοτικά;**

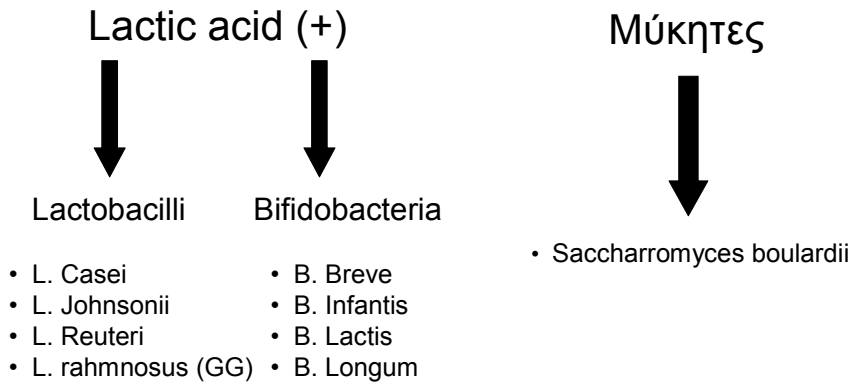
Σύμφωνα με τους διεθνείς οργανισμούς « Food and Agriculture Organization of the United Nations» (FAO) και «World Health Organization» (WHO) τα προβιοτικά είναι ζωντανοί, μη παθογόνοι οργανισμοί οι οποίοι όταν χορηγηθούν σε συγκεκριμένες ποσότητες επιφέρουν ευεργετικά αποτελέσματα στον ξενιστή. Επιπλέον τα προβιοτικά επιφέρουν και άλλες ιδιότητες όπως:

- Αντοχή και ζωτικότητα σε υπόστρωμα μεταφοράς
- Σταθερότητα στο γαστρικό οξύ και χολή
- Επικόλληση σε επιθηλιακό κύτταρο στόχο
- Δυνατότητα επιβίωσης στο γαστρεντερικό σύστημα
- Παραγωγή αντιμικροβιακών ουσιών
- Δυνατότητα τροποποίησης του αμυντικού συστήματος
- Δυνατότητα μεταβολής μεταβολικών δραστηριοτήτων

### **Ποιά είδη μικροβίων;**

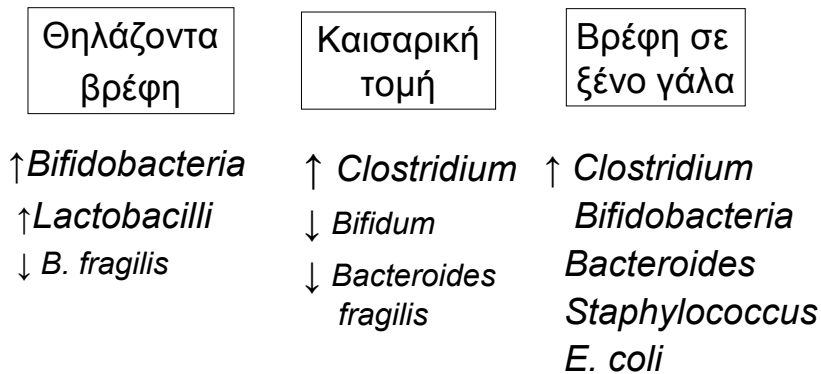
Τα είδη μικροβίων που λέγονται προβιοτικά αποτελούνται από δύο κατηγορίες: τους *Lactobacillus* και τα *Bifidobacterium* τα οποία περνούν από το ανώτερο πεπτικό και αποικίζουν το παχύ έντερο όπου και πολλαπλασιάζονται και παράγουν γαλακτικό οξύ (Lactic acid + bacteria). Τα κύρια είδη που έχουν μελετηθεί αναφέρονται στο Σχήμα 1 είναι το *L. Rhamnosus* (GG), το *L. Reuteri* και το *B. Lactis* και από τους μύκητες το *Saccharomyces boulardii*.

## Προβιοτικά



Σχήμα 1. Είδη προβιοτικών

## Εντερική χλωρίδα



Σχήμα 2. Διαφορές στην εντερική χλωρίδα σε βρέφη που θηλάζουν, σε αυτά που έχουν γεννηθεί με καισαρική και σε βρέφη που σιτίζονται με ξένο γάλα (formula).

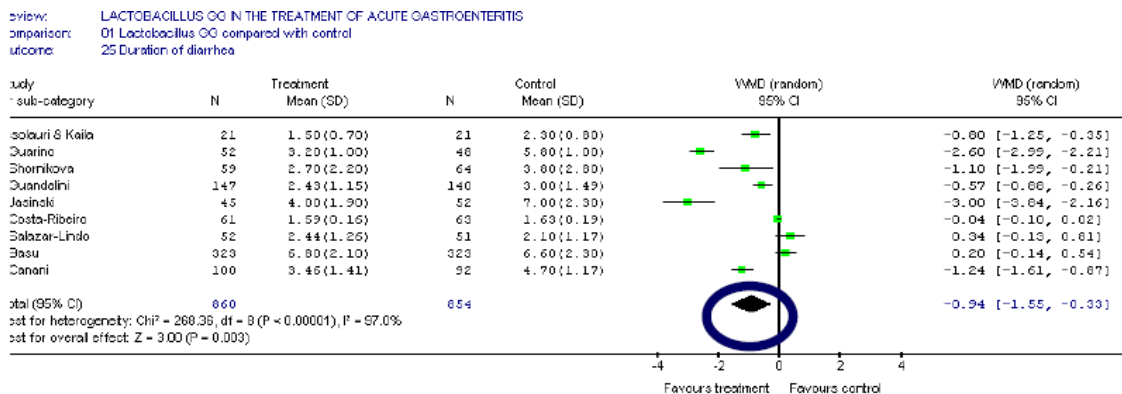
## Ποιός είναι ο μηχανισμός δράσης των προβιοτικών;

Πιθανοί μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών έχουν προκύψει από τελευταίες μελέτες και περιλαμβάνουν (1):

- Αύξηση παραγωγής εντερικής βλέννης
- Ανταγωνισμός παθογόνων
- Μείωση διαπερατότητας εντερικού βλεννογόνου
- Ενεργοποίηση φυσικών φονικών κυττάρων, μακροφάγων, φαγοκυττάρωσης
- Αύξηση κυττάρων που εκκρίνουν IgA, IgG, IgM
- Αύξηση έκκρισης sIgA σε ορό και εντερικό βλεννογόνο
- Τροποποίηση φλεγμονώδους αντίδρασης στον εντερικό βλεννογόνο

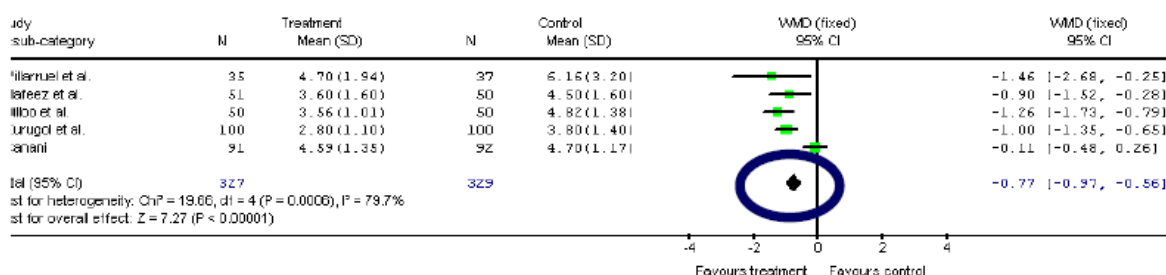
## Χρήση προβιοτικών σε τελειόμηνα βρέφη και μεγαλύτερα παιδιά.

Η ασφαλής χρήση των προβιοτικών έχει αποδειχθεί μετά από μεταanalύσεις στη θεραπεία της οξείας διάρροιας ( μείωση της διάρκειας της διάρροιας), της διάρροιας μετά από αντιβιοτικά και στην προφύλαξη κατά της νοσοκομειακής διάρροιας. (Πίνακες 1-3). Προσοχή όμως γιατί δεν είναι όλα τα προβιοτικά το ίδιο και μονά είδη ή και συνδυασμοί έχουν χρησιμοποιηθεί στις μελέτες.



**Πίνακας 1.** Lactobacillus GG στη θεραπεία οξείας διάρροιας. Μεταανάλυση 9 RCTs N=1714 παιδιά, WMD -23 ώρες (-32 μέχρι -7) Ref: Szajewska et al. Aliment Pharmacol Therap 2007;25:871-81(2)

view: S. BOULARDI FOR TREATING ACUTE INFECTIOUS DIARRHEA  
 comparison: 03 Saccharomyces boulardii versus control  
 outcome: 01 Duration of diarrhea



**Πίνακας 2.** *S. boulardii* στη θεραπεία της οξείας διάρροιας. Μείωση διάρκειας. Μεταανάλυση 5RCTs, N=566 παιδιά, WMD= 17h (-23 μέχρι -13 h). Ref.: Szajewska et al. *Aliment Pharmacol Therap* 2007;25:871-81 (2)

Βάσει των παραπάνω μελετών η ESPGHAN και ESPID (3) συστήνει τη χρήση *Lactobacillus GG* και *S. boulardii* συμπληρωματικά στη θεραπεία παιδιών με οξεία διάρροια. Συστήνεται να χορηγούνται μόνο τα συγκεκριμένα είδη και σε κατάλληλη δοσολογία.

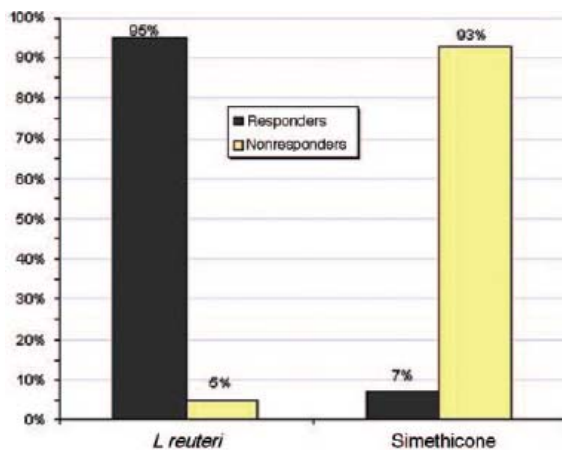
Για τη θεραπεία της διάρροιας μετά από αντιβίωση συστήνεται βάσει πρόσφατης μεταανάλυσης (Πίνακας 3) χρήση των παρακάτω προβιοτικών σε αλφαβητική σειρά: *B.lactis Bb12/Str. thermophilus*, *LactobacillusGG*), *L. rhamnosus* (E/N, Oxy. Pen), *Saccharomyces boulardii*.

Study	Definition of diarrhea	Patients	Antibiotics	Probiotic(s) (dose)	RR (95% CI)
Tankanov et al. (51)	≥1 Abnormally loose bowel movement/d	N = 38 (5 mo to 6 y), with otitis media and pharyngitis	Amoxicillin	<i>L. acidophilus</i> and <i>L. bulgaricus</i> (4 g/daily for 10 d)	0.96 (0.6-1.5)
Jirapinyo et al. (52)	Not provided	N = 18 (1-36 mo), with sepsis or meningitis	Broad-spectrum antibiotics	<i>L. acidophilus</i> and <i>B. infantis</i> (3 capsules daily for 7 d)	0.47 (0.18-1.2)
Correa et al. (56)	≥3 Liquid stools/d for at least 2 consecutive days	N = 157 (6-36 mo), indications for antibiotics not specified	Various	<i>B. lactis</i> 10 <sup>7</sup> CFUs and <i>S. thermophilus</i> 10 <sup>6</sup> CFUs/g (for 15 d)	0.52 (0.29-0.95)
Arvola et al. (54)	≥3 Liquid or loose stools/24 h on ≥2 d	N = 119 (2 wk to 13 y), with respiratory tract infection	Various	LGG (2 × 10 <sup>10</sup> CFUs, twice daily, for 7-10 d)	0.32 (0.1-1.02)
Vanderhoof et al. (53)	≥2 Liquid stools/24 h on ≥2 d	N = 188 (6 mo to 10 y), with respiratory tract infection	Various	LGG (<12 kg: 10 <sup>10</sup> CFUs; >12 kg: 2 × 10 <sup>10</sup> CFUs; once daily, for 10 d)	0.29 (0.13-0.61)
Kotowska et al. (55)	≥3 Loose or watery stools/d ≥2 d	N = 264 (6 mo to 14 y), with otitis media and/or respiratory tract infection	Various	<i>S. boulardii</i> (500 mg/daily, for the duration of antibiotic treatment)	0.3 (0.2-0.7)

NNT, number needed to be treated; RR, relative risk.

**Πίνακας 3.** Διάφορα είδη προβιοτικών αποτελεσματικά στην θεραπεία της διάρροιας μετά από αντιβιοτικά. 6RCTs. Ref. Szajewska H et al *J Pediatr* 2006;147:369-72 (4)

Μια πρόσφατη μελέτη σε 41 θηλάζοντα βρέφη έδειξε ότι το *L.reuteri* μείωσε σημαντικά τους κολικούς και το κλάμα κατά 1 ώρα και 34 λεπτά μετά από 28 ημέρες στα βρέφη σε σχέση με βρέφη που έλαβαν σιμεθικόνη (5).



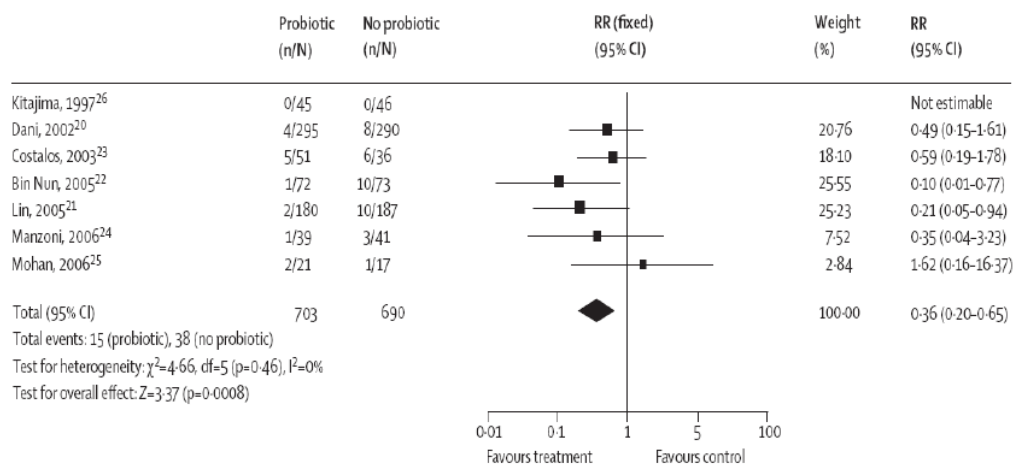
**Σχήμα 3.** Χρήση *L. Reuteri* ή σιμεθικόνης για 28 μέρες σε 41 θηλάζοντα βρέφη με κολικούς. Ref: Savino et al (5).

Όσον αφορά την προφύλαξη από την αλλεργία (ατοπική δερματίτιδα), υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες και περισσότερα δεδομένα χρειάζονται για να συστηθεί η χρήση τους.

Τα προβιοτικά δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά σε 75 παιδιά 5 με 21 ετών με νόσο Crohn σε ύφεση που έλαβαν μαζί με τη θεραπευτική αγωγή, *Lactobacillus GG*. Συνολικά, 31% των ασθενών υπό LGG εμφάνισε υποτροπή της νόσου σε σχέση με 17% των ασθενών που έλαβαν placebo (6).

### **Προβιοτικά και πρόωρα βρέφη.**

Η χρήση των προβιοτικών στα πρόωρα έχει γίνει για την πρόληψη της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (NEK) η οποία έχει συχνότητα 2.6-2.8% στα πολύ μικρά νεογνά (VLBW). Η θεωρία πίσω από τη χρήση τους είναι ότι τα πρόωρα έχουν χαμηλό αποικισμό από τα προστατευτικά είδη *bifidobacteria* και *lactobacilli* που αποτροτρέπουν εντερικά παθογόνα από εισχώρηση διαμέσω του εντερικού φραγμού με παράλληλη τροποποίηση του ανοσοποιητικού του βρέφους. Οι πιο πρόσφατες μελέτες μία μεταανάλυση από το 2007 (Πίνακας 4) και το 2009 σε 11 RCTs και 2032 πρόωρα βρέφη (7) έδειξε ότι τα προβιοτικά μειώνουν τη θνητότητα και την NEK παραπάνω από 50%, χωρίς όμως να μειώνουν τα ποσοστά βακτηριαμίας. Επίσης μία πρόσφατη Cochrane Review από το 2008 (8) δείχνει ότι τα προβιοτικά μειώνουν την εμφάνιση NEK και το θάνατο σε βρέφη < 1500g. Δεν υπάρχουν στοιχεία ασφαλούς χρήσης για βρέφη < 1000g.



**Πίνακας 4.** Μεταανάλυση 7 RCTs με χρήση προβιοτικών σε πρόωρα βρέφη. Μείωση της συχνότητας NEK. Ref: Deshpande G et al. Lancet 2007;369:1614–20.

Παρόλα αυτά η ESPGHAN Nutrition Committee δεν συστήνει χρήση ρουτίνας προβιοτικών στις MEN στην Ευρώπη μέχρι να προκύψουν νεώτερα δεδομένα με περισσότερα βρέφη. Όταν σε μια μονάδα η συχνότητα NEK είναι αυξημένη, τότε συστήνεται η χρήση προβιοτικών και ειδικά εκείνων που έχουν την καλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια βάσει βιβλιογραφίας. Αποφεύγεται η χορήγηση προβιοτικών στα VLBW νεογνά <1000gr. (9)

### Ασφάλεια

Ενώ οι μελέτες δείχνουν ότι τα προβιοτικά είναι γενικά ασφαλή, υπάρχουν αναφορές λοίμωξης από lactobacilli σε βρέφη και παιδιά, και διάφοροι προβιοτικοί οργανισμοί έχουν απομονωθεί από ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα, βακτηριαμία και τοπικές λοιμώξεις. Τα προβιοτικά αυτά προέρχονται από την εντερική χλωρίδα των ασθενών. Άλλες πιθανές παρενέργειες που θα πρέπει να εξεταστούν είναι ερεθισμός του ανοσοποιητικού συστήματος, τοξικά μεταβολικά παράγωγα και μεταφορά γονιδίων από το βακτήριο στον ξενιστή (gene transfer). Τα προβιοτικά αντεδεικνύονται σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή και σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης, μετά από χειρουργείο, σε ασθενείς με μη συμπαγή εντερικό βλεννογόνο και σε ασθενείς με κεντρικούς καθετήρες (1).

Παράλληλα καίρια ερωτήματα παραμένουν: 1) Ποιός είναι ο σωστός χρόνος χορήγησης τους; 2) Η σωστή διάρκεια χορήγησης τους; 3) Ποιό είναι το πιο σωστό υπόστρωμα (matrix); 4) Διατηρούν μακροχρόνια το ευεργετικό τους αποτέλεσμα;

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. Agostoni et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:365-374
2. Szajewska et al. *Aliment Pharmacol Therap* 2007;25:871-81
3. Guarino, Alfredo (Coordinator); Albano, Fabio; Ashkenazi, Shai; Gendrel, Dominique; Hoekstra, J Hans; Shamir, Raanan; Szajewska, Hania; The ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe Expert Working Group *J Pediatr Gastroent Nutr* 2008;46:619-2
4. Szajewska H et al *J Pediatr* 2006;147:369-72
5. Savino F et al. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection (Strain 55730) Versus Simethicone in the Treatment of Infantile Colic: A Prospective Randomized Study. *Pediatrics* 2007;119:e124-e130
6. Bousvaros AS, Guandalini S, Baldassano RN, et al. LGG Multicenter Study Group. A multicenter placebo-controlled, double-blind study of *Lactobacillus GG* in addition to standard maintenance therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005.
7. . Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007;369:1614–20.
8. AlFaleh KM, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub2.
9. ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85–91
10. van Goudoever JB et al. On behalf of the ESPGHAN Committee on Nutrition Re: ESPGHAN Commentary and Education That Probiotics Substantially Reduce All-cause Mortality and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:694