

## Megfelelő antibiotikum mellé megfelelő probiotikumot!

### Miért bizonyult hatékonyabbnak a célzott probiotikum terápia az antibiotikum asszociált mellékhatások megelőzésében?

Dr. Karoliny Anna, Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet

#### A PRO JUNIOR vizsgálat háttere

Az antibiotikumok az egész világon a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak, a használatuk következtében kialakult mellékhatások szerepe azonban alábecsült. Az antibiotikum asszociált hasmenés az antibiotikum használat leggyakoribb gastrointestinalis mellékhatása, mely késlelteti az alapbetegség gyógyulását, veszélyezteti a terápiahűséget, növeli a mortalitást és az egészségügyi kiadásokat. A mellékhatások miatt megszakított kezelés hozzájárul az antibiotikum rezisztencia terjedéséhez, mely egyre nagyobb problémát jelent világszerte. Az antibiotikum asszociált mellékhatások közül az allergiás reakciók után a gastrointestinalis tünetek előfordulása a leggyakoribb: a hasmenés, hányás, székrekedés, haspuffadás közül valamely tünet az antibiotikum használók 5-22%-nál jelentkezik (1.) A fenti tünetek kialakulásáért az antibiotikum direkt toxicus hatásán kívül leginkább a dysbiosis felelős, mely a normál bélflóra károsodásának következtében alakulhat ki, ezzel téve lehetővé az antibiotikum-rezisztens patogén törzsek elszaporodását (2). Az Európai Gyermekgasztróenterológiai Társaság (ESPGHAN) állásfoglalása alapján **egyes probiotikus törzsek használata bizonyítottan csökkenti a mellékhatások kialakulásának kockázatát** (3), azonban arra is figyelmeztet, hogy ez a **hatás törzs-specifikus**, tehát a készítmények hatékonyságát külön-külön kell vizsgálni.

#### A vizsgálat módszertana

Az MGYT Házi Gyermekorvosi Szekciója és a Házi Gyermekorvosok Egyesülete PRO JUNIOR vizsgálata prospektív, multicentrikus, randomizált vizsgálat, mely 94 háziiorvosi praxisban 1013 beteg bevonásával történt. A vizsgálatban olyan 3-14 éves gyermekek vettek részt, akik betegségük miatt antibiotikum (amoxicillin ± klavulánsav, cefalosporinok) terápiában részesültek. Cluster randomizációt követően az antibiotikummal kezelt betegek egyik csoportja L. reuteri Protectis terápiában, másik csoportja egyéb, a mindennapi gyakorlatban használt szupportív kezelésben részesült. A vizsgálat célja az antibiotikum asszociált mellékhatások prevalenciájának felmérése a hazai gyermekorvosi praxisokban, megismerni a mellékhatások mérséklésének jelenlegi rutinját, majd összehasonlítani a mellékhatások kialakulását a L. reuteri Protectis DSM 17938 probiotikumtörzs alkalmazásakor kialakuló eredményekkel. A vizsgálat során a szülő tüneti naplót vezetett, melyben feljegyezte a mellékhatások típusát és azok súlyosságát.

#### Eredmények

- A hazai szokásokat reprezentáló csoportban (511 fő) a gyermekek közel 1/3-a (151 fő) nem részesült probiotikus terápiában, 115 gyermek esetében a mellékhatások kialakulásának megelőzése érdekében semmilyen szupportációt nem alkalmaztak.
- Az intervenció csoportban alkalmazott L. reuteri Protectis kezelés hatására közel egy harmadával csökkent a mellékhatások prevalenciája.

- A *L. reuteri* Protectis alkalmazásával a kialakult mellékhatások súlyossága mérséklődött, az ösztületi score szignifikánsan, 32%-al csökkent a hagyományos szupportív kezelésekhez viszonyítva.

## Magyarázat

Az antibiotikumok használatának következtében a gasztrointestinalis traktusban élő jótékony baktériumok száma csökken, a patogének száma növekszik. A probiotikum a bélflóra egyensúlyának visszaállítását többféle hatásmechanizmussal segíti elő (4): kompetíció alakul ki a nutriensekért és az élőhelyért, az adott törzsre jellemző anyagok termelése (pl. organikus savak, hidrogén peroxid, reuterin) toxicus hatású a patogénekkal szemben. Ebben az indikációban kiemelten fontos szerep jut a probiotikus törzs antibiotikum rezisztencia profiljának is: amennyiben az alkalmazott törzs az adott antibiotikumra rezisztens, hatásossága növekszik; hozzájárul a dysbiosis megelőzéséhez, ezzel csökkenti a kellemetlen mellékhatások előfordulását, javítja a compliance-t.

A PRO JUNIOR vizsgálat eredményei szerint a *L. reuteri* DSM 17938 hatékonysága kiemelkedő az antibiotikum asszociált mellékhatások megelőzésében. Ezen jótékony hatásának hátterében több tényező is áll:

- Specifikus, **nem transzferálható antibiotikum rezisztenciával** rendelkezik a gyermekkorban alkalmazott leggyakoribb antibiotikumokkal szemben (5)
- A *L. reuteri* speciális **Reuterin** termelődésének köszönhetően gátolja a környezetében lévő patogének szaporodását
- A jótékony baktériumok csíraszámának növekedését az **extracellular polymeric substance (EPS)** termelésével segíti elő
- Direkt jótékony hatással bír a **motilitásra**, emellett **fájdalomcsillapító** potenciállal is rendelkezik

## Következtetés

- Antibiotikum-terápia során a **gastrointestinalis mellékhatások prevalenciája probiotikum alkalmazásával csökkenthető.**
- Az egyedi sajátosságok alapján (pl. antibiotikum rezisztencia) **célzottan választott probiotikum alkalmazásával a mellékhatások prevalenciája és súlyossága szignifikánsan csökkenthető a hagyományos szupportív kezeléshez képest.**
- Ahogyan a hatékony antibiotikum, úgy a **megfelelő probiotikum választása** is körültekintést igényel, **szakmai kézben tartása** javasolt.

1. Réthy L., Kovács Á., Karoliny A.: PRO JUNIOR – vizsgálat az antibiotikum kezelés mellékhatásairól gyermekeknél. *Gyermekgyógyászat*. 2018; 69. évfolyam, 1.szám

2. Wistrom J. et al: Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic treated hospitalized patients: a prospectiv study. *J Antimicrob Chemoter.* 2001;47:43-50

3. Morgun et al. (2015): Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using transkingdom gene networks. *Gut* 2015;64:1732-1743 doi:10.1136/gutjnl-2014-308820
4. Szajewska, H. et al: Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrheain Children. *JPGN*, Vol 62, No 3, 2016
5. Saccharomices boulardi, Lactobacilus rhamnosus GG, Lactobacilus reuteri Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9;(11) Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Johnston BC1, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH.
6. Drago L, et al.: In vitro selection and transferability of antibiotic resistance in the probiotic strain Lactobacillus reuteri DSM 17938. *J Chemother.* 23:371-373. 2011