



Probiotyki nie tylko w OITN

Iwona Sadowska-Krawczenko

Oddział Noworodków, Wcześnieaków i Intensywnej Terapii
Noworodka Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

Dlaczego probiotyki interesują neonatologów?

OGROMNY POSTĘP

- Nowe metody wentylacji
- Żywienie enteralne i pozaenteralne
- Nowe metody diagnostyczne
- Nowe leki

STAŁE PROBLEMY

- NEC
- Zakażenia późne
- Niedożywienie
- Długa hospitalizacja i duże koszty
- Upośledzenie umysłowe

Jakich problemów można byłoby uniknąć stosując probiotyki?

Martwicze zapalenie jelit

Zakażenie późne

Wpływ na śmiertelność

Dodatkowo:

- ∅ Skrócenie czasu żywienia pozajelitowego
- ∅ Szybszy przyrost masy ciała
- ∅ Skrócenie hospitalizacji

Jakich problemów można byłoby uniknąć stosując probiotyki?

Alergia

Kolka

Nadciśnienie

Cukrzyca

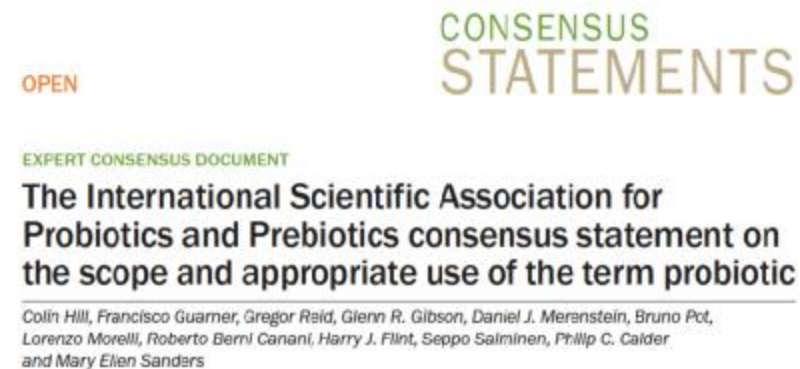
Autyzm

Pytania?

- Czy stosować probiotyki u noworodków?
- Czy stosować probiotyki u wcześniaków?
- Jakich korzyści można się spodziewać?
- Kiedy należy podawać probiotyki?
- Jaki/jakie wybrać?

Probiotyki

- Są to żywe drobnoustroje, które, podawane w odpowiednich ilościach, wywierają korzystny efekt zdrowotny u gospodarza.

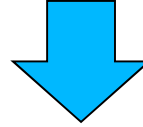


- Hill C, Guarner F, Reid G i wsp. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014

Probiotyki

- Są to **żywe** drobnoustroje, które, podawane **w odpowiednich** ilościach, wywierają **korzystny** efekt zdrowotny u gospodarza.
- *Hill C, Guarner F, Reid G i wsp. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Jun 10.doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.*

Probiotyki



prawidłowa mikrobiota

- | Chroni przewód pokarmowy przed kolonizacją drobnoustrojami patogennymi
- | Wzmacnia nabłonek jelitowy, aktywuje jelitowy układ immunologiczny,
- | Odgrywa zasadniczą rolę w dojrzewaniu i późniejszym funkcjonowaniu układu odpornościowego
- | Zmniejsza częstości zakażeń, również szpitalnych?
- | Wpływa na szybszy przyrost masy ciała?
- | Wpływ na tzw. programming mózgu?

Pro Infantis 2017



<https://anndeltredici.wordpress.com/2012/08/09/probiotics-all-are-not-equal/>

Not all probiotics are equal

Nie wszystkie probiotyki są równe..

Działanie probiotyków jest szczepozależne

Pro Infantis 2017

Tabela 2. Wybrane preparaty dostępne w Polsce

NAZWA HANDLOWA	POSTAĆ	SKŁAD	PRODUCENT
Acidolac	Kapsułki	<i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	Polpharma
Acidolac Baby	Proszek	<i>Bifidobacterium</i> BB-12, fruktooligosacharydy	Medana (Polpharma)
Acidolac LGG	Liofilizat	<i>Lactobacillus</i> G.G., fruktooligosacharydy	Polpharma
BioGaia	Krople	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Ewopharma
Dicoflor	Proszek, krople	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Bayer
Dierol	Proszek	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Sequoia
Entero Acidolac	Kapsułki, proszek	<i>Saccharomyces boulardii</i> , fruktooligosacharydy	Polpharma
Enterol	Kapsułki, proszek	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Biocodex
FFbaby	Proszek	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> KL53A i <i>Bifidobacterium breve</i> PB04	IBSS BIOMED SA
Floractin	Krople, kapsułki	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Novascon
LacidoBaby	Proszek	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , fruktooligosacharydy	Merck
LacidoKrople	Zawiesina	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> R-11, <i>Lactobacillus helveticus</i> R-5	Merck
Linex Babies	Proszek	<i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , błonnik akacyjny, fruktooligosacharydy	Sandoz/Lek Polska
Neonatus LCR	Kapsułki	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lcr 35, fruktooligosacharydy	Sequoia
S-biotic	Krople	<i>Bifidobacterium breve</i>	S-LAB
	Kapsułki	<i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>Cremoris</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i>	

Uwaga: Część z dostępnych preparatów to preparaty jednoskładnikowe; inne – wieloskładnikowe, zawierające dodatkowo inne probiotyki lub prebiotyki (np. fruktooligosacharydy). Efekty kliniczne stosowania wybranych probiotyków omówiono w artykule. Nie wiadomo natomiast, jakie są efekty kliniczne stosowania preparatów wieloskładnikowych. Mogą być zarówno synergistyczne, jak i antagonistyczne. Z tego względu, aby w praktyce klinicznej uzyskać efekt taki jak w badaniu klinicznym, zaleca się stosowanie tego samego drobnoustroju i w takiej samej dawce, jak w badaniu dokumentującym jego skuteczność.

Probiotyki dla wcześniaków: stosować czy nie?

Probiotics for preterm infants: to give or not to give

Hanna Szajewska¹, Iwona Sadowska-Krawczyńska^{2,3}

Najczęściej stosowane są:

- bakterie wytwarzające kwas mlekowy z rodzaju
 - *Lactobacillus*
 - *Bifidobacterium*
- drożdżaki *Saccharomyces boulardii*
- E. coli Nissle 1917

Preparaty

- Pojedyncze
- Złożone

- Leki
- Suplementy

Ważne jest rozróżnienie:

- RODZAJU (np. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*),
 - GATUNKU (np. *L. rhamnosus*)
 - SZCZEPU (np. *L. rhamnosus* ATCC 53103).
-
- Pełna charakterystyka taksonomiczna jest niezbędna w badaniach naukowych.

Rodzaj i gatunek

Lactobacillus

L. rhamnosus GG

L. Salivarius

L. Casei

L. Plantarum

L. Acidophilus

L. Ferementum

L. Bulgaricus

L. reuteri

Bifidobacterium

B. Bifidum

B. Breve

B. Infantis

B. Lactis

B. longum

Pro Infantis 2017

Mechanizm działania probiotyków

- Nie ma jednego, wspólnego dla wszystkich, sposobu działania probiotyków.
- Ekspersi International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) uważają, że zasadniczo można jednak wyróżnić **trzy główne mechanizmy**

Mechanizm działania probiotyków

Powszechne

wspólne dla wielu rodzajów probiotyków

- ochrona przed kolonizacją;
- wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych;
- wpływ na pasaż jelitowy;
- stabilizacja/normalizacja mikrobioty;
- wpływ na zwiększoną wymianę enterocytów;
- konkurencja z patogenami

Częste

wspólne dla poszczególnych gatunków

- wytwarzanie witamin;
- bezpośredni antagonizm;
- stabilizację bariery jelitowej;
- metabolizm soli kwasów żółciowych;
- aktywność enzymatyczną;
- neutralizacja karcinogenów

Rzadkie

swoiste dla poszczególnych szczepów

- modulacja odpowiedzi immunologicznej;
- wytwarzanie specyficznych substancji bioaktywnych;
- działanie endokrynne i neurogenne.

Pro Infantis 2017

Powszechnie występujące

- Wspólne dla wielu **rodzajów** probiotyków,
- Należą do nich:
 - Ø ochrona przed kolonizacją,
 - Ø wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych,
 - Ø wpływ na pasaż jelitowy,
 - Ø stabilizacja/normalizacja mikrobioty,
 - Ø wpływ na zwiększoną wymianę enterocytów,
 - Ø konkurencja z patogenami.

Częste mechanizmy

- Wspólne dla poszczególnych gatunków,
- Obejmują one:
 - Ø wytwarzanie witamin,
 - Ø stabilizacja bariery jelitowej,
 - Ø bezpośredni antagonizm,
 - Ø metabolizm soli kwasów żółciowych,
 - Ø aktywność enzymatyczną,
 - Ø neutralizację karcinogenów.

Rzadkie mechanizmy

- Swoiste dla poszczególnych **szczepów**,
- Należą do nich:
 - Ø modulacja odpowiedzi immunologicznej,
 - Ø wytwarzanie specyficznych substancji bioaktywnych,
 - Ø działanie endokrynne i neurogenne.

Komu probiotyk/probiotyki i dlaczego?

donoszony

wcześnie

Pro Infantis 2017

DYSBIOZA

- zaburzenia w składzie drobnoustrojów
- Etiopatogeneza schorzeń takich jak otyłość, cukrzyca, alergia, nieswoiste zapalenia jelit, zespół jelita drażliwego, celiakia, autyzm, NEC

Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A i wsp. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. Gut. 2013 Dec 5.doi: 10.1136/gutjnl-2013-305994.

Duboc H, Rajca S, Rainteau D i wsp. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. Gut 2013;62:531-9.

Komu probiotyk/probiotyki?

donoszony

wcześnie

Możliwe konsekwencje **dysbiozy** dla zdrowia noworodka, niemowlęcia, osoby dorosłej

wczesne

NEC

Posocznica

Śmierć

Słaby przyrost masy ciała

późne

Otyłość

Cukrzyca

Alergia

Nieswoiste zapalenie jelit

Celiakia

Autyzm

Deaths in Preterm Infants: Changing Pathology Over 2 Decades

Janet Elizabeth Berrington, MD¹, Richard Iain Hearn, MBChB¹, Mary Bythell, MSc³, Chris Wright, PhD², and Nicholas David Embleton, MD¹

Objective To establish how cause of death for live-born preterm infants (24-31 weeks gestation) has changed in a single large UK population over 2 decades.

Study design This was an interrogation of a population-based survey of >680 000 live births (between 1988 and 2008) for deaths in the first postnatal year. We collected cause of death grouped into major etiologies: respiratory, infection, malformation, necrotizing enterocolitis (NEC), and other. Data were analyzed in three 7-year epochs and 2 gestational groups (<27 and 28-31 weeks). Numbers, rates per 1000 live births, and proportional contributions to each epoch were analyzed.

Results A total of 1504 deaths occurred. The infants who died had a median gestational age of 26 weeks (IQR, 25-28 weeks) and a median birth weight of 880 g (IQR, 700-1170 g). The number of deaths decreased with each later epoch (from 671 to 473 and then to 360), as did the proportion of deaths from respiratory causes (64% to 62% and then to 49%). The proportion of deaths occurring after 40 weeks postmenstrual age remained stable across the 3 epochs (8.8%, 8%, and 8%). Deaths from infection and NEC increased with time (from 11% to 13% and then to 21%), as did median time to death (from 2.7 to 3.8 days).

Conclusion Infection and NEC are increasingly prevalent causes of death in preterm infants. (*J Pediatr* 2012;160:49-53).

Table III. Mortality rates by major group, epoch, and gestational cohort

Epoch	Cohort (weeks gestational age)	Live births (deaths)	Rate of death/1000 live born infants at that gestation (95% CI)				
			Respiratory	Malformation	Other	Infection	NEC
1988-1994	24-27	991 (415)	319 (283-354)	10.09 (3.84-16.34)	55.5 (40.83-70.16)	19.17 (10.55-27.79)	15.14 (7.48-22.79)
	28-31	2412 (256)	48.51 (39-57.29)	15.34 (10.39-20.28)	26.95 (20.42-33.53)	11.19 (6.98-15.43)	4.15 (1.58-6.72)
	Total	3403 (671)	127 (115-139)	13.81 (9.87-17.77)	35.26 (28.97-41.59)	13.52 (9.62-17.43)	7.35 (4.47-10.23)
1995-2001	24-27	821 (305)	291 (254-328)*	7.31 (1.46-13.18)	31.67 (19.53-43.91)*	17.05 (8.14-26.02)	24.36 (13.71-35.08)
	28-31	1997 (168)	26.54 (19.4-33.7)*	14.52 (14.22-19.77)	29.04 (21.55-36.45)	8.01 (4.08-12.92)	6.01 (2.60-9.39)
	Total	2818 (473)	104 (91.8-116)	12.42 (8.31-16.54)	29.81 (23.45-36.19)	10.65 (6.84-14.46)	11.36 (7.43-15.29)
2002-2008	24-27	782 (360)	194 (163-225)*	16.62 (7.59-26.45)*	38.36 (24.67-52.13)	31.97 (19.46-44.54)*	39.64 (25.71-53.64)*
	28-31	1897 (109)	12.65 (7.59-17.71)*	17.92 (11.89-23.94)	15.81 (10.21-21.59)	5.79 (2.37-9.22)	5.27 (2.02-8.58)
	Total	2679 (360)	65.7 (55.99-75.41)*	17.54 (12.52-22.54)	22.39 (16.72-28.04)	13.44 (9.04-17.81)	15.3 (10.61-19.97)

*Significant change in proportional contribution to mortality from the previous epoch ($P < .05$).

Deaths in Preterm Infants: Changing Pathology Over 2 Decades

Janet Elizabeth Berrington, MD¹, Richard Iain Hearn, MBChB¹, Mary Bythell, MSc³, Chris Wright, PhD²,
and Nicholas David Embleton, MD¹

Objective To establish how cause of death for live-born preterm infants (24-31 weeks gestation) has changed in a single large UK population over 2 decades.

Study design This was an interrogation of a population-based survey of >680 000 live births (between 1988 and 2008) for deaths in the first postnatal year. The data were stratified by gestational age and by major etiologies: respiratory, infection, malformation, necrotizing enterocolitis, and congenital heart disease. The data were then stratified by three 7-year epochs and 2 gestational groups (<27 and ≥27 weeks). The relative contributions to each epoch were analysed.

Urodzenia 680 161
24⁺⁰ - 31⁺⁶

Conclusion Infection & infants. (*J Pediatr* 2012;160:49-53).

Table III. Mortality rates by major group, epoch, and gestational cohort

Epoch	Cohort (weeks gestational age)	Live births (deaths)	Rate of death/1000 live born infants at that gestation (95% CI)				
			Respiratory	Malformation	Other	Infection	NEC
1988-1994	24-27	991 (415)	319 (283-354)	10.09 (3.84-16.34)	55.5 (40.83-70.16)	19.17 (10.55-27.79)	15.14 (7.48-22.79)
	28-31	2412 (256)	48.51 (39-57.29)	15.34 (10.39-20.28)	26.95 (20.42-33.53)	11.19 (6.98-15.43)	4.15 (1.58-6.72)
	Total	3403 (671)	127 (115-139)	13.81 (9.87-17.77)	35.26 (28.97-41.59)	13.52 (9.62-17.43)	7.35 (4.47-10.23)
1995-2001	24-27	821 (305)	291 (254-328)*	7.31 (1.46-13.18)	31.67 (19.53-43.91)*	17.05 (8.14-26.02)	24.36 (13.71-35.08)
	28-31	1997 (168)	26.54 (19.4-33.7)*	14.52 (14.22-19.77)	29.04 (21.55-36.45)	8.01 (4.08-12.92)	6.01 (2.60-9.39)
	Total	2818 (473)	104 (91.8-116)	12.42 (8.31-16.54)	29.81 (23.45-36.19)	10.65 (6.84-14.46)	11.36 (7.43- 15.29)
2002-2008	24-27	782 (360)	194 (163-225)*	16.62 (7.59-26.45)*	38.36 (24.67-52.13)	31.97 (19.46-44.54)*	39.64 (25.71-53.64)*
	28-31	1897 (109)	12.65 (7.59-17.71)*	17.92 (11.89-23.94)	15.81 (10.21-21.59)	5.79 (2.37-9.22)	5.27 (2.02-8.58)
	Total	2679 (360)	65.7 (55.99-75.41)*	17.55 (12.52-22.54)	22.39 (16.72-28.04)	13.44 (9.04-17.81)	15.3 (10.61-19.97)

*Significant change in proportional contribution to mortality from the previous epoch ($P < .05$).

Deaths in Preterm Infants: Changing Pathology Over 2 Decades

Janet Elizabeth Berrington, MD¹, Richard Iain Hearn, MBChB¹, Mary Bythell, MSc³, Chris Wright, PhD²,
and Nicholas David Embleton, MD¹

Cause of death 24 – 31 weeks GA

Rate/1000 livebirths

	ODDDECHOWE	INFEKCJE	NEC
1988-1994	127	13.52	7.35
2001-2008	65.7	13.44	15.3

Infantis 2017

BEZ ZMIAN



Martwicze zapalenie jelit (NEC)



Pro Infantis 2017

Martwicze zapalenie jelit (NEC)

częstość

- Polska 2009- 910 noworodków VLBW częstość występowania NEC **8,7%**, a śmiertelność – 19%.
- USA, Kanada ok. **7%** w grupie niemowląt z urodzeniową masą ciała 500-1500 g, a śmiertelność wynosi ok. 20-30%
- Japonia **0,3%**

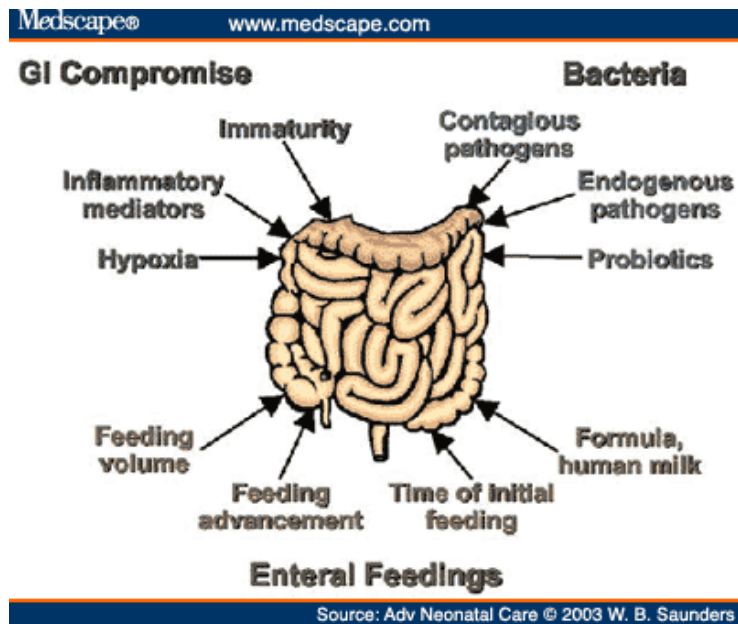
Wójkowska-Mach J, Różańska A, Borszewska-Kornacka M i wsp. Necrotising Enterocolitis in Preterm Infants: Epidemiology and Antibiotic Consumption in the Polish Neonatology Network Neonatal Intensive Care Units in 2009. Plos one 2014; 9:e92865.

Isayama T, Lee SK, Mori R i wsp. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. Pediatrics. 2012;130:e957–e965

Pro Infantis 2017

Martwicze zapalenie jelit (NEC) patogeneza

PATOGENEZA



KONSEKWENCJE

- Śmierć
- Upośledzenie umysłowe
- Niedożywienie
- ...

Hipoteza

Zmiana mikrobioty przewodu pokarmowego
noworodków urodzonych przedwcześnie poprzez
podaż probiotyków chroni przed martwiczym
zapaleniem jelit

Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants (Review)



AlFaleh K, Anabrees J

2014

Authors' conclusions

Enteral supplementation of probiotics prevents severe NEC and all cause mortality in preterm infants. Our updated review of available evidence strongly supports a change in practice. Head to head comparative studies are required to assess the most effective preparations, timing, and length of therapy to be utilized.

Punkt końcowy	RR (95%CI)	
NEC 20 RCTs, n=5529	0,43 (0,33 to 0,56)	↓
Zgony 19 RCTs, n=5338	0,65 (0,52 to 0,81)	↓
Sepsa 17 RCTs, n=5112	0,91 (0,80 to 1,03)	NS

Probiotyki jako grupa:

- Zmniejszenie ryzyka NEC oraz zgonu
- Lepsza tolerancja żywienia jelitowego
- Bez wpływu na występowanie sepsy

AlFaleh K, Anabrees J.

Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD005496.

DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub4.

Pro Infantis 2017

Mihatsch W, Braegger C, Decsi T,... Szajewska H... et al. **Critical** systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. Clinical Nutrition.2012;31:6-15

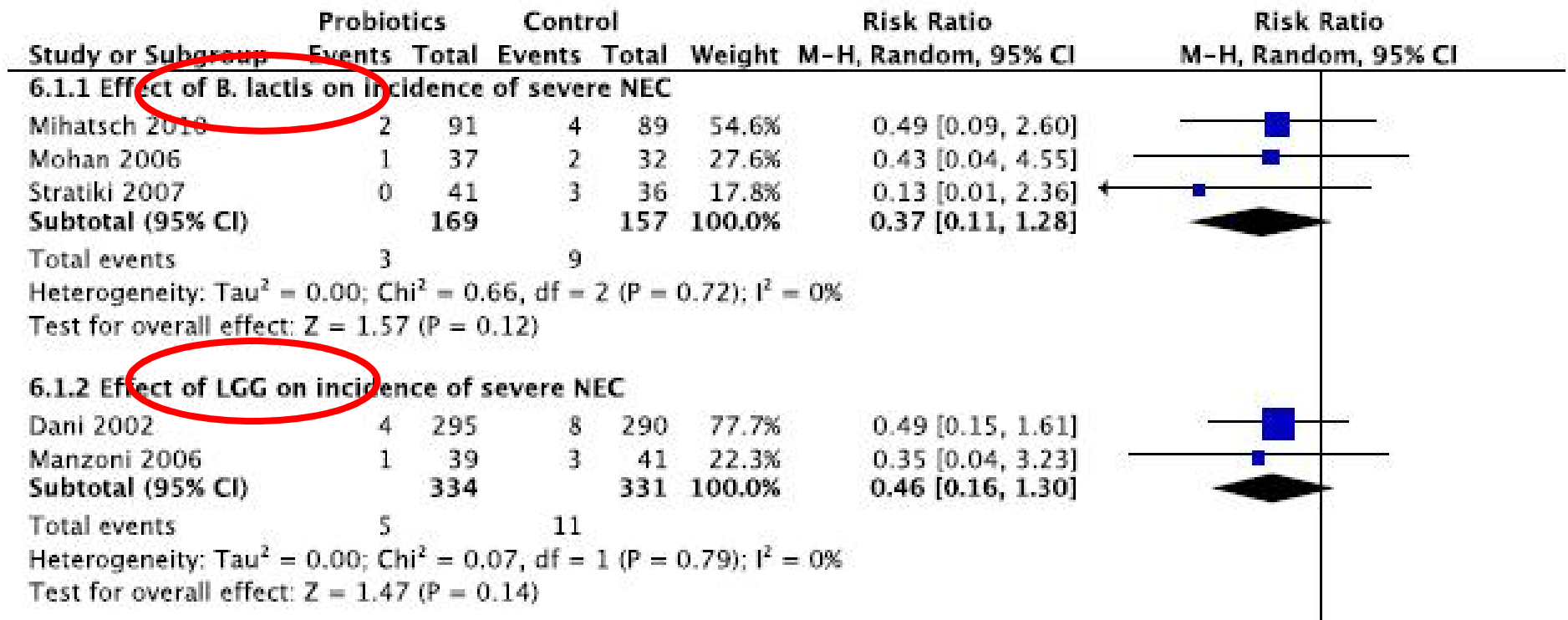
2012

- Medline, EMBASE, Cochrane Library Controlled Trials Register (1996-2010), abstract of the Society of Pediatric Research and European Society of Pediatric Research (2001-2009)
- Metaanaliza 15 RCTs (2- 1b LoE, 13- 2b LoE)
n=2769
- W grupie otrzymującej probiotyki, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, wykazano:
 - Zmniejszenie zapadalności na NEC (niektóre szczepy)
 - Zmniejszenie śmiertelności (niektóre szczepy)
 - Nie zmniejszyła się zapadalność na posocznicę
 - Nie poprawiła się tolerancja karmienia
- **Wniosek- brak wystarczających dowodów dla rutynowego stosowania probiotyków w grupie wcześniaków**

Table 1

Characteristics of RCT on the effect of probiotics on preterm infants.

First author, year	Sample size	Study group	Type of probiotic(s)
Awad, ⁵¹ 2010	90	BW 1100–4300 g	<i>L. acidophilus</i>
Bin-Nun, ⁵³ 2005	145	BW <1500 g	<i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i> , <i>S. thermophilus</i>
Braga, ⁵² 2010	243	BW 750–1499 g	<i>B. breve</i> , <i>L. casei</i>
Dani, ⁶³ 2002	585	GA <33 or BW <1500 g	LGG
Kitajima, ⁶⁴ 1997	91	BW <1500 g	<i>B. breve</i>
Lin, ^{55,68} 2005	367	BW <1500 g	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. infantis</i>
Lin, ⁵⁴ 2008	444	BW <1500 g, GA <34	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i>
Manzoni, ⁵⁶ 2006	80	BW <1500 g	LGG
Mihatsch, ⁶⁷ 2010	180	BW <1500 g, GA <30	<i>B. lactis</i> (Bb12)
Millar, ⁶² 1993	20	GA <33, BW 800–2560 g	LGG
Mohan, 2006 ⁵⁸ and 2008 ⁵⁷	69	GA <37	<i>B. lactis</i> (Bb12)
Rougé, ⁶⁶ 2009	94	BW <1500 g, GA <32, <d14	<i>B. longum</i> Bb536, LGG
Samanta, ⁵⁹ 2009	186	BW <1500 g, GA <32	<i>B. infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> ; no placebo
Stratiki, ⁶⁰ 2007	75	GA 27–36	<i>B. lactis</i> (Bb12)
Uhlemann, ⁶¹ 1999	100	GA 25–41, BW 750–3980 g ^c	<i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i>



Mihatsch W, Braegger C, Decsi T,... Szajewska H... et all. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. Clinical Nutrition.2012;31:6-15

2012

- Wnioski z metaanalizy:
 - Brak wiarygodnych dowodów dla rutynowej podaży probiotyków w grupie noworodków przedwcześnie urodzonych
 - **Podaż probiotyków może być uzasadniona w sytuacjach specjalnych np. lokalnie występująca wysoka zapadalność na NEC (off-label)**
 - Dotychczas nie ustalono ostatecznie, który probiotyk(i), w jakiej dawce i schemacie podawania jest najskuteczniejszy
 - Brak wiarygodnych danych uzasadniających przewagę podaży pojedynczego szczepu nad podażą kombinacji probiotyków
 - **Właściwości probiotyków są szczepozależne (również bezpieczeństwo)**
 - Wskazane jest przeprowadzenie dalszych, prawidłowych metodologicznie, najlepiej wielośrodkowych badań.

Pro Infantis 2017

35

Probiotyki dla wcześniaków: stosować czy nie?

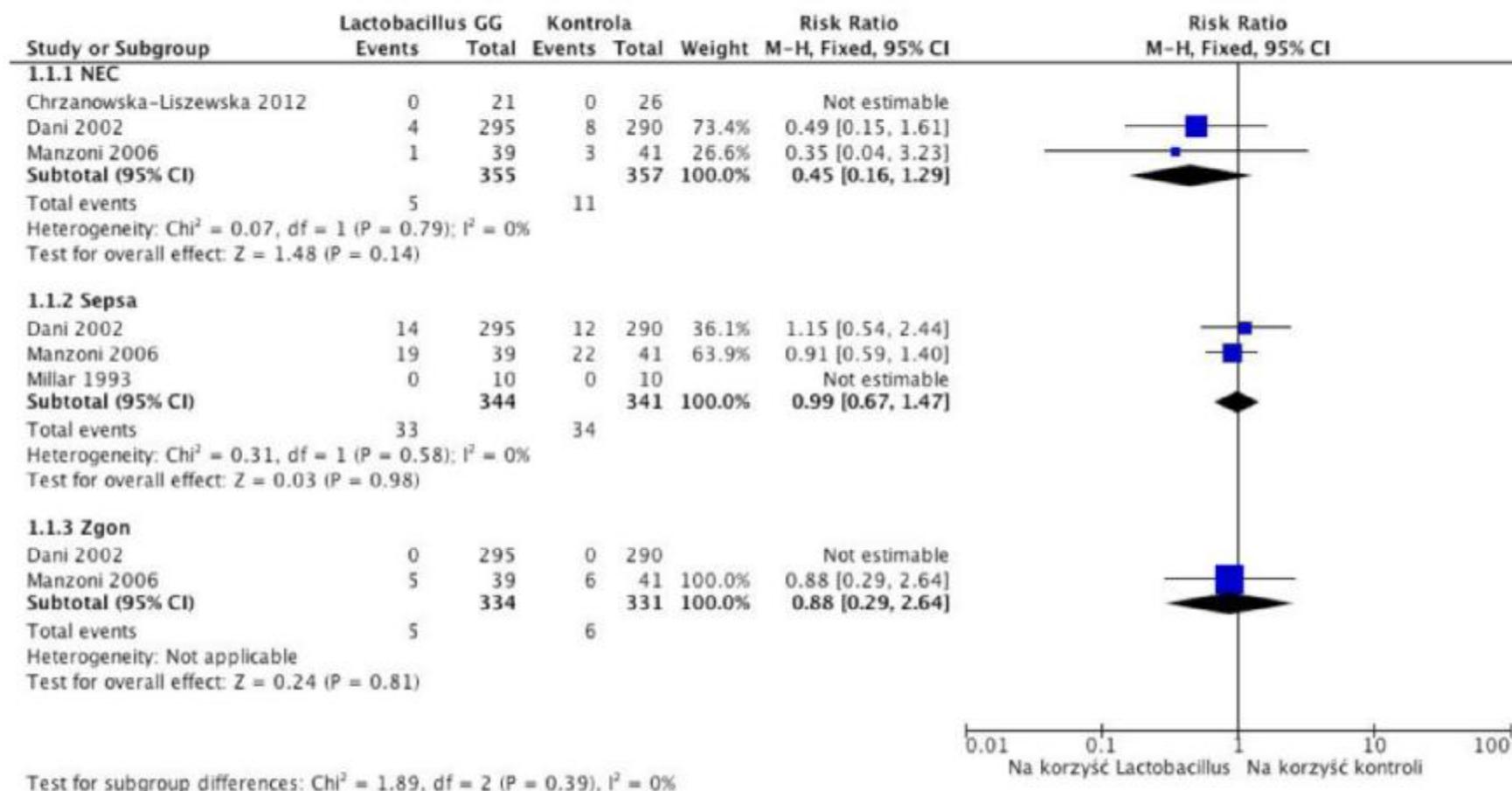
Probiotics for preterm infants: to give or not to give

Hanna Szajewska¹, Iwona Sadowska-Krawczyńska^{1,2}

Lactobacillus GG

4 badania z randomizacją (n = 712)

W grupie otrzymującej *Lactobacillus* GG, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono podobne ryzyko NEC, sepsy lub zgonu



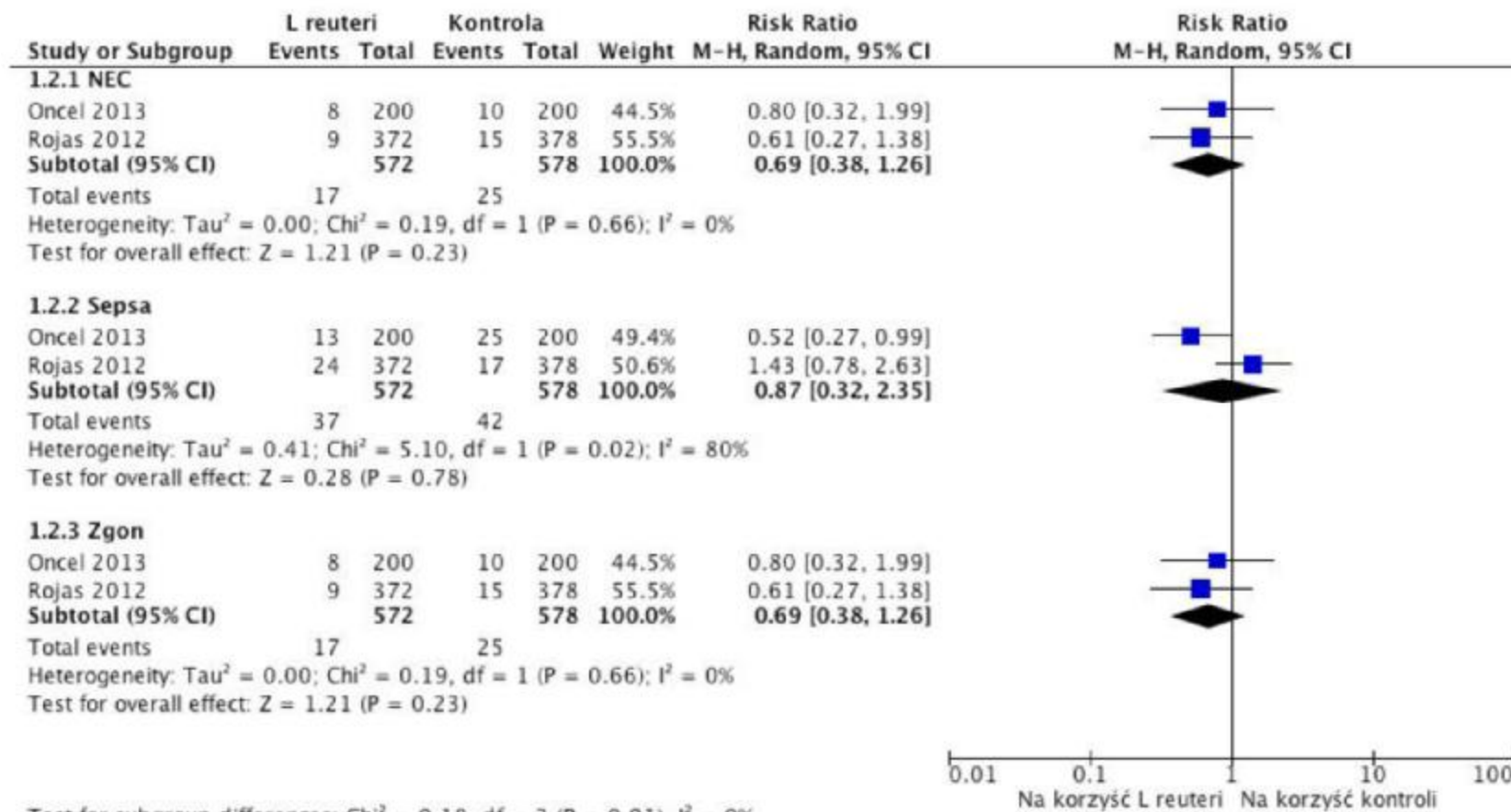
Probiotyki dla wcześniaków: stosować czy nie?

Probiotics for preterm infants: to give or not to give

Hanna Szajewska¹, Iwona Sadowska-Krawczyńska^{1,2}

L. reuteri DSM 17938

2 badania z randomizacją (n = 1150)
nie wpływa na ryzyko NEC, sepsy oraz
zgonu
może poprawiać tolerancję żywienia
enteralnego oraz skrócić czas
hospitalizacji



Pro Infantis 2017

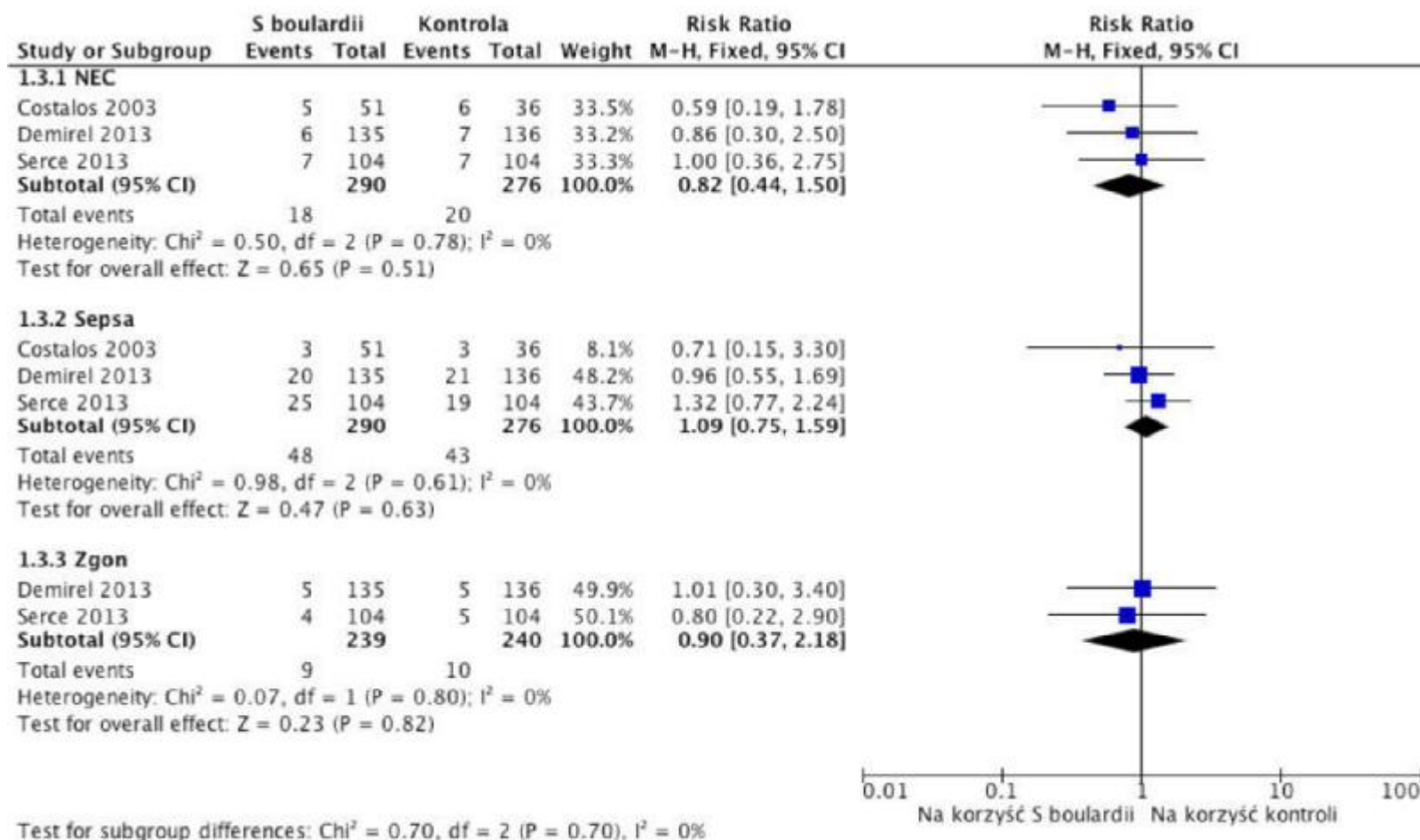
Probiotyki dla wcześniaków: stosować czy nie?

Probiotics for preterm infants: to give or not to give

Hanna Szajewska¹, Iwona Sadowska-Krawczyńska^{1,2}

Saccharomyces boulardii

3 badania z randomizacją (n = 566)
stwierdzono podobne ryzyko NEC,
sepsy lub zgonu



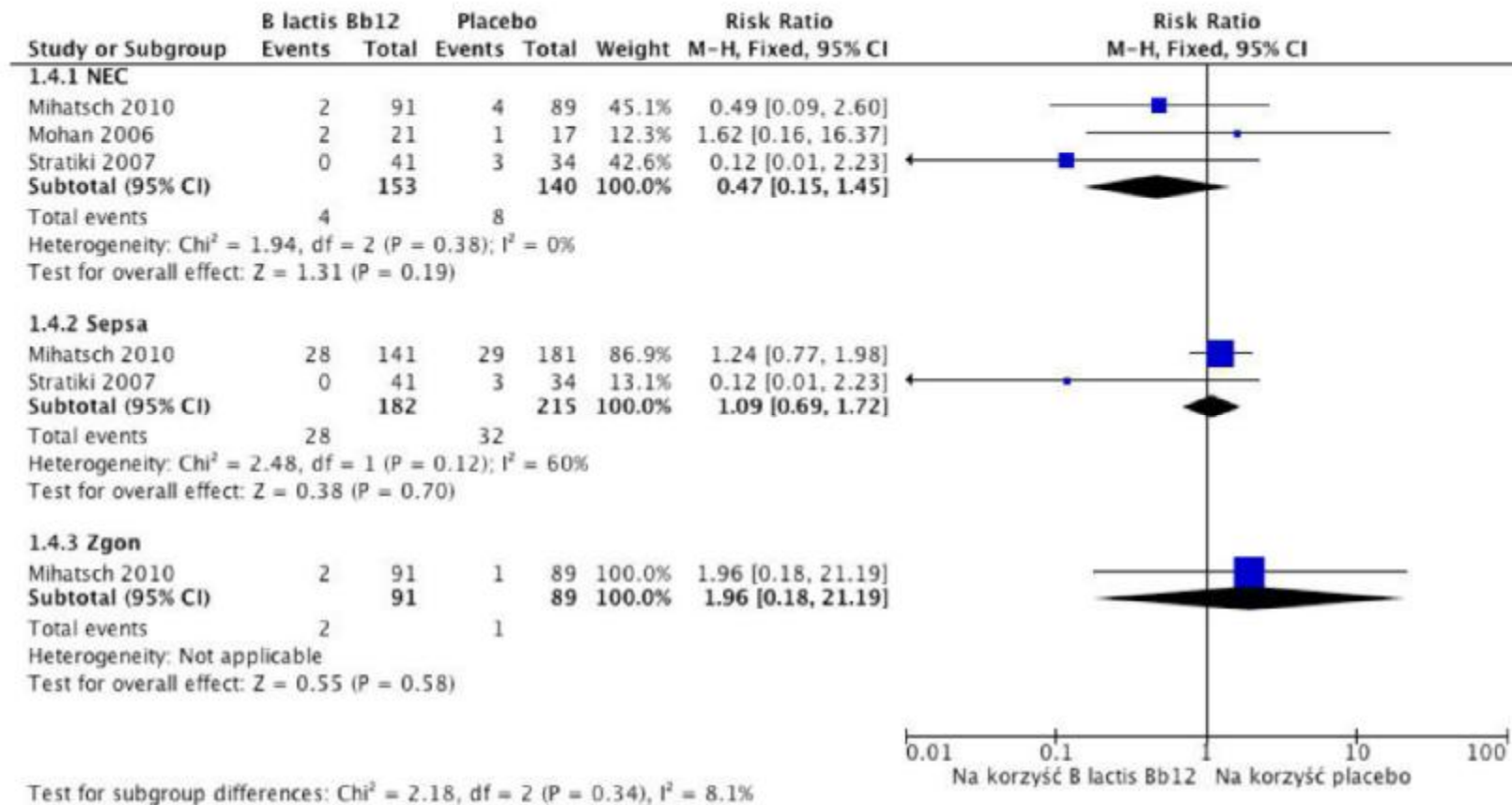
Probiotyki dla wcześniaków: stosować czy nie?

Probiotics for preterm infants: to give or not to give

Hanna Szajewska¹, Iwona Sadowska-Krawczyńska^{1,2}

Bifidobacterium lactis Bb12

trzy badania z randomizacją (n = 293)
stwierdzono podobne ryzyko NEC,
sepsy lub zgonu



Pro Infantis 2017

Propozycja praktycznego protokołu (na podstawie 26. pozycji piśmiennictwa)

Tabela 1. Propozycja praktycznego protokołu podawania probiotyków w zapobieganiu NEC wg badaczy australijskich²⁶

SZCZEGÓŁOWE REKOMENDACJE		STOPIEŃ WIARYGODNOŚCI DANYCH
Wybór szczepu	Preferowana jest kombinacja zawierająca <i>Lactobacillus</i> i przynajmniej jeden szczep <i>Bifidobacterium</i> ; <i>Lactobacillus</i> GG podawany jako jedyny szczep może nie dać efektu.	I-III
Dawka	3×10^9 CFU na dobę, preferowana jest pojedyncza dawka.	I-II
Kiedy zacząć?	Gdy noworodek jest gotowy do żywienia enteralnego, najlepiej w pierwszych 7 dobach życia.	I-III
Jak długo kontynuować?	Przynajmniej do 35 tygodnia wieku skorygowanego lub do dnia wypisu.	II
Suplementacja podczas ostrej choroby	Zaprzestanie suplementacji podczas ciężkich chorób, takich jak sepsa, NEC, niedotlenienie okołoporodowe, wydaje się bezpieczniejsze.	IV

Deshpande GC, Rao SC, Keil AD i wsp. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med* 2011;9:92.

Lactobacillus + Bifidobacterium

**Probiotyki dla wcześniaków:
stosować czy nie?**

Probiotics for preterm infants: to give or not to give

Hanna Szajewska¹, Iwona Sadowska-Krawczyńska^{1,2}

Pro Infantis 2017

Probiotyki dla wcześniaków?

Probiotyki (jako grupa)

- zmniejszają ryzyko NEC oraz zgonu niezależnie od przyczyny,
- wpływają na lepszą tolerancję żywienia jelitowego,
- nie mają natomiast wpływu na występowanie sepsy.

Probiotyki dla wcześniaków?

W sytuacji znacznego podstawowego ryzyka wystąpienia NEC można rozważyć podanie probiotyku (probiotyków), wybierając:

- najlepiej przebadany szczep (szczepy), o potwierdzonym bezpieczeństwie i największej skuteczności,
- pochodzący od producenta gwarantującego wysoką jakość produktu.

Tylko nieliczne z dostępnych w Polsce probiotyków poddane zostały ocenie w wiarygodnych metodologicznie badaniach z randomizacją.

Co na to towarzystwa naukowe i eksperci?

ESPGHAN 2009 NIE

AAP 2010 NIE

ASPEN 2012 NIE

NIEKTÓRZY EKSPERCI.... TAK

LEKARZ PRAKTYK?????

Informacje od Eksperta Profesor Hani Szajewskiej

- Zespół ekspertów pracuje nad nowymi rekomendacjami dotyczącymi stosowania probiotyków u wcześniaków
- Wskazane zostaną szczepy skuteczne, jak i te, które NIE działają
- Wytyczne będą dotyczyć TYLKO wcześniaków
- 08.06.2017



Pro Infantis 2017

Komu probiotyk/probiotyki?

donoszony

wcześnie

Pro Infantis 2017

Możliwe konsekwencje **dysbiozy** dla zdrowia noworodka, niemowlęcia, osoby dorosłej

wczesne

NEC

Posocznica

Śmierć

Słaby przyrost masy ciała

późne

Otyłość

Cukrzyca

Alergia

Nieswoiste zapalenie jelit

Celiakia

Autyzm

Zapobieganie alergii

2015

- Zgodnie z aktualnym (2015) stanowiskiem World Allergy Organisation **można rozważyć** zastosowanie probiotyków w zapobieganiu egzemie w następujących sytuacjach:
 - kobiety ciężarne z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia alergii u dziecka;
 - kobiety karmiące piersią, jeżeli dziecko jest w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia alergii;
 - niemowlęta z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia alergii

Fiocchi et al. World Allergy Organization Journal (2015) 8:4
DOI 10.1186/s40413-015-0055-2

WAO journal
WORLD ALLERGY ORGANIZATION

POSITION ARTICLE AND GUIDELINES

Open Access

World Allergy Organization-McMaster University
Guidelines for Allergic Disease Prevention
(GLAD-P): Probiotics

Zapobieganie cukrzycy typu I

2016

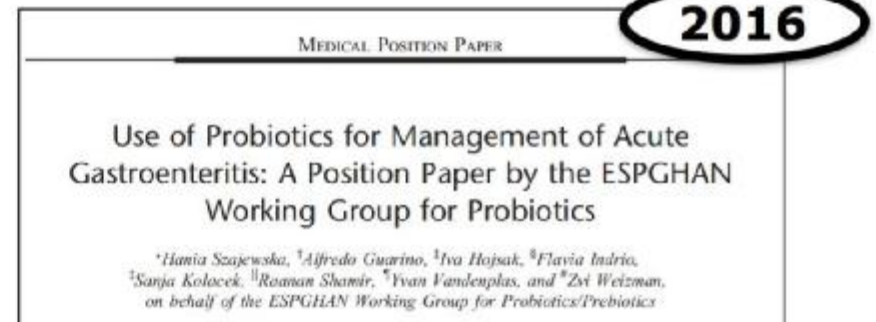
badanie TEDDY

- wykazano, że podanie probiotyków, głównie *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, w ciągu pierwszych 27. dni życia wiązało się z mniejszym ryzykiem autoimmunizacji przeciw komórkom beta wysp trzustkowych, zwłaszcza u dzieci z grupy ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 1, w porównaniu do grupy dzieci, które nie otrzymywały probiotyków lub otrzymały je po 27 dobie życia

Uusitalo U, Liu X, Yang J i wsp. TEDDY Study Group. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. JAMA Pediatr. 2016 Jan;170(1):20-8.

Biegunka związana ze 2016 stosowaniem antybiotyków

- Stosowanie probiotyków zmniejsza o ok. połowę ryzyko wystąpienia biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków
- Najlepiej udokumentowane działanie mają:
 - *Saccharomyces boulardii*
 - *Lactobacillus GG*.



Szajewska et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62:495–506

Pro Infantis 2017

Ostra biegunka infekcyjna

2016

- Wytyczne ESPGHAN (2016) w leczeniu ostrej biegunki można rozważyć zastosowanie następujących probiotyków:
 - Lactobacillus GG
 - Saccharomyces boulardii
 - Lactobacillus reuteri DSM 17938 (słaba rekomendacja)

Szajewska, Guarino, Hojsak, Indrio, Kolacek, Shamir, Vandenplas, Weizman. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:531-9.

Pro Infantis 2017

Kolka niemowlęca

- Zastosowanie **L. reuteri DMS 17938** zwiększa, w porównaniu z placebo, szansę na ustąpienie kolki jelitowej lub złagodzenie jej nasilenia **u niemowląt karmionych wyłącznie piersią.**
- Przedmiotem dyskusji pozostaje rola L reuteri DSM 17938 w leczeniu kolki niemowlęcej u niemowląt karmionych sztucznie

Prof. Hanna Szajewska Zastosowanie probiotyków we wczesnym okresie życia
20.03.2015, Budapeszt Pro Infantis 2017

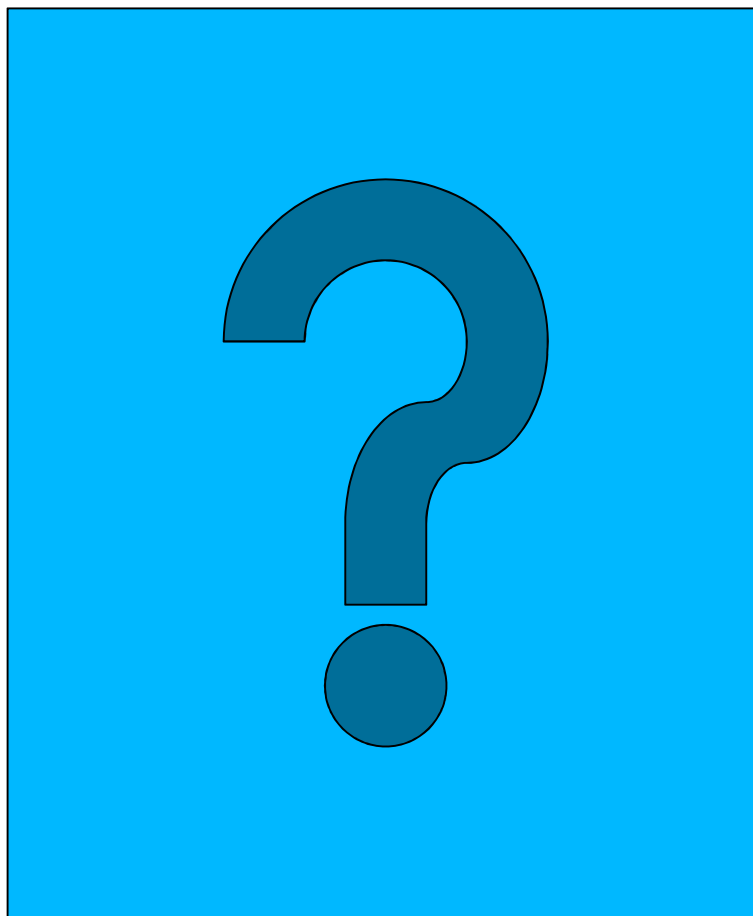
Zapobieganie ostrym zakażeniom układu oddechowego i przewodu pokarmowego

- Dostępne dane dowodzą, że wybrane probiotyki (np. *Lactobacillus* GG, *L. reuteri* DSM 17938) mają wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zakażeń układu oddechowego i/lub przewodu pokarmowego.

*Prof. Hanna Szajewska Zastosowanie probiotyków we wczesnym okresie życia
20.03.2015, Budapeszt*

Pro Infantis 2017

Czy podawanie probiotyków noworodkom
i niemowlętom jest **bezpieczne**?



Pro Infantis 2017

GRAS

generally regarded as safe

Ø Ze względu na wieloletnie zastosowanie w produktach spożywczych oraz udokumentowane bezpieczeństwo stosowania szczepy

ü **Lactobacillus spp.**

ü **Bifidobacterium spp.**

Ø zostały powszechnie uznane za bezpieczne dla ludzi i posiadają status GRAS

Klaenhammer T.R.: Probiotic bacteria: today and tomorrow. J. Nutr. 2000. 130, 415S-416S

Czy probiotyki są bezpieczne dla wszystkich?

Grupy ryzyka:

- Ø Osoby z niedoborem odporności
- Ø Pacjenci OIOM
- Ø Pacjenci z cewnikami do żył centralnych

Whelan & Myers AJCN 2010;91:687-703.

Karpa. Ann Pharmacother 2007;41(7):1284-7.

Pro Infantis 2017

Bezpieczeństwo

Krótkoterminowe

Zakażenia drobnoustrojami probiotycznymi

Torowanie drogi innym drobnoustrojom?

Dla określonej populacji- bezpieczne

Długoterminowe

Choroby z autoagresji?

Alergie?

Potrzeba dalszych badań w tym zakresie

Czy podawanie probiotyków wcześniakom jest bezpieczne?

- Dla jednostki
- Dla populacji oddziału

Bezpieczeństwo dla jednostki

- ø Uważane za bezpieczne
- ø Brak powikłań u noworodków w badaniach objętych metaanalizą
- ø Pojedyncze doniesienia o zakażeniu spowodowanym drobnoustrojem probiotycznym
 - ø neonatal bifidobacterium septicaemia (*Ohisi A et al. 2010, Jenke A et al 2012*)
 - ø lactobacillus septicaemias in children (*Land MH et al. 2005; de Groote MA et al. 2005; Kunz AN et al. 2004; Boriello SP et al. 2003*)

Bezpieczeństwo dla populacji oddziału

- ø Drobnoustroje rozprzestrzeniają się na cały oddział, na innych pacjentów, zmieniają sytuację mikrobiologiczną
- ø Mogą wymienić się materiałem genetycznym z innymi drobnoustrojami bytującymi w jelitach
- ø Mają długofalowy wpływ na florę bakteryjną i na cały układ immunologiczny pacjenta

Jakość probiotyków !!

- Większość preparatów to suplementy diety
- Fakty:
 - Informacje na etykietach są często mylące lub wręcz nieprawdziwe zarówno co do obecności deklarowanych przez producentów szczepów bakterii, jak i liczby bakterii.
 - W niektórych preparatach wykazywano nawet obecność flory patogenicznej.

Szajewska H, Fordymacka A, Badrowski J i wsp. *Microbiological and genetic analysis of probiotic products licensed for medicinal purposes. Med Sci Monit* 2004;10:346-350.

Hamilton-Miller JM, Shah S, Smith CT. "Probiotic" remedies are no what they seem. *Br Med J* 1996;312:55-56.

Marcobal A, Underwood MA, Mills DA. Rapid determination of the bacterial composition of commercial probiotic products by terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:608- 611.

Pro Infantis 2017

Biznes probiotyczny...

2010 \$21 mld

2013 \$27 mld

2018 \$37 mld



Do wyjaśnienia...

- . Jaki produkt (szczepozależność)?
- . Jeden czy kilka szczepów łącznie?
- . Z prebiotykiem? Z laktoferyną?
- . Komu podać?
- . Komu nie podać?
- . Kiedy rozpocząć podaż? Dawka?
- . Jak długo podawać?

Wnioski 1

- Opierając się na aktualnym stanie wiedzy możemy stwierdzić, że:
 - Mikrobiota odgrywa dużą rolę w życiu człowieka, szczególnie noworodka i niemowlęcia
 - Przypuszcza się, że wiele chorób jest związanych z nieprawidłową mikrobiotą

Wnioski 2

- Dbajmy o rozwój prawidłowej mikrobioty naszych pacjentów poprzez:
 - Pomoc w podejmowaniu decyzji o drodze porodu
 - Wspieraniu karmienia piersią
 - Ostrożną antybiotykoterapię

Wnioski 3

- Użycie probiotyków należy rozważyć w grupie:
 - noworodków urodzonych przedwcześnie celem uniknięcia NEC i innych powikłań
 - noworodków donoszonych urodzonych cięciem cesarskim, niekarmionych mlekiem matki i poddanych antybiotykoterapii.

DZIĘKUJĘ

iwonasadowska@cm.umk.pl

Pro Infantis 2017