

# Probiotyki i atopowe zapalenie skóry u dzieci – aktualne dane naukowe

## Probiotics for atopic dermatitis in children

Hanna Szajewska

Klinika Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

Uznanie roli dysbiozy (zaburzeń składu i aktywności mikrobioty) w etiopatogenezie atopowego zapalenia skóry (AZS) sprawia, że zainteresowaniem cieszą się metody modyfikacji mikrobioty, w tym m.in. poprzez stosowanie probiotyków. W artykule podsumowano dane z badań z randomizacją lub ich metaanaliz, w których oceniano skuteczność kliniczną probiotyków w leczeniu i zapobieganiu AZS. W celu identyfikacji badań przeszukano Cochrane Library oraz komputerową bazę piśmiennictwa medycznego MEDLINE (do listopada 2019). Liczba badań (prawie 70, którymi objęto ponad 9500 chorych) wskazuje na ogromne zainteresowanie stosowaniem probiotyków w zapobieganiu i leczeniu AZS. Probiotyki – jako grupa – mogą odgrywać rolę w profilaktyce i leczeniu AZS, chociaż wielkość efektu klinicznego bywa dyskusyjna. Nie wszystkie probiotyki są sobie równe, a rola poszczególnych probiotyków (stosowanych pojedynczo lub w kombinacjach) pozostaje często niejasna. Jeżeli lekarz lub opiekunowie dziecka planują wdrożenie konkretnego probiotyku, warto omówić z rodzicami, czy spodziewane korzyści są zgodne z ich oczekiwaniami i warte poniesionych kosztów.

*Standardy Medyczne/Pediatria* ■ 2020 ■ T. 17 ■ 49-58

**SŁOWA KLUCZOWE:** ■ MIKROBIOTA ■ MIKROBIOM ■ EGZEMA ■ NIEMOWLĘTA ■ DZIECI

### ABSTRACT

An altered gut microbiota composition and/or activity (dysbiosis) contributes to the pathogenesis of atopic dermatitis. Consequently, there is an interest in the interventions targeting gut microbiota, including probiotics. Here, the aim was to systematically evaluate the effectiveness of probiotics for the management and prevention of atopic dermatitis in children. The Cochrane Library and MEDLINE (both up to November 2019) were searched for randomized controlled trials or their meta-analyses relevant to probiotics and atopic dermatitis. The number of trials – almost 70 trials involving over 9,500 subjects – indicates a vast interest in the use of probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis. Data suggest that probiotics (as a class) may be effective in the treatment and prevention of atopic dermatitis, although the effect size may be disputable. The role of specific probiotics (single or in combination) remains unclear. Not all probiotics are equal. The efficacy and safety of each have to be evaluated separately. If a physician and/or care provider is planning to use a specific probiotic, it is worth discussing with parents whether the expected benefits are in line with their expectations and worth the cost.

*Standardy Medyczne/Pediatria* ■ 2020 ■ T. 17 ■ 49-58

**KEY WORDS:** ■ MICROBIOTA ■ MICROBIOME ■ ECZEMA ■ INFANTS ■ CHILDREN

## Wprowadzenie

Skuteczność aktualnie stosowanych interwencji profilaktycznych i terapeutycznych w atopowym zapaleniu skóry (AZS) jest niezadowolająca, dlatego poszukuje się nowych metod. Jedną z nich jest podaż probiotyków. Aby ułatwić lekarzom racjonalne ich stosowanie, w artykule podsumowano dane z badań z randomizacją lub ich metaanaliz, w których oceniano skuteczność kliniczną probiotyków w leczeniu i zapobieganiu AZS u dzieci. W celu identyfikacji badań przeszukano Cochrane Library oraz komputerową bazę piśmiennictwa medycznego MEDLINE (do listopada 2019).

## Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą zapalną chorobą przebiegającą ze świądem. Główną ce-



### GLÓWNE TEZY

- Zaburzenia składu i aktywności mikrobioty skóry i przewodu pokarmowego odgrywają rolę w patogenezie atopowego zapalenia skóry (AZS).
- W leczeniu i zapobieganiu AZS mogą być przydatne interwencje modyfikujące mikrobiotę, w tym probiotyki.
- Potencjalne korzyści dla zdrowia przypisywane probiotykom wymagają potwierdzenia wynikami wiarygodnych badań z randomizacją, z klinicznie istotnymi punktami końcowymi.
- Nie wszystkie probiotyki są sobie równe.
- Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania każdego z nich wymaga oddzielnej oceny.

chą AZS jest suchość skóry spowodowana dysfunkcją bariery skórnej, ze zwiększeniem utraty wody

przez naskórek, czemu zwykle towarzyszy intensywny świąd i stan zapalny<sup>1</sup>. Na etiopatogenezę AZS składają się m.in. czynniki genetyczne, środowiskowe, zaburzenia odpowiedzi immunologicznej oraz uszkodzenie bariery naskórkowej. U ok. 1/3 dzieci z AZS istotną rolę odgrywają alergeny pokarmowe<sup>2</sup>.

### Kryteria diagnostyczne

W diagnostyce zwykle stosowane są kryteria – większe i mniejsze – opracowane przez Hanifina i Rajkę<sup>3</sup>. Do rozpoznania AZS wystarczające jest spełnienie 3 spośród 4 kryteriów większych. Kryteria mniejsze mają znaczenie tylko pomocnicze.

- Kryteria większe to: (1) świąd, (2) typowe umiejscowienie zmian, (3) przewlekły i nawrotowy przebieg choroby oraz (4) atopia u chorego lub innych członków rodziny.
- Kryteria mniejsze to: suchość skóry, rogowacenie przymieszkowe lub rybia łuska, natychmiastowe odczyny skórne, podwyższone stężenie IgE w surowicy, dodatnie wyniki testów skórnych z alergenami, początek w dzieciństwie, skłonność do nawrotowych zakażeń skóry, zaćma, nawrotowe zapalenie spojówek, przebarwienia powiek i skóry wokół oczu, nietolerancja wełny, nietolerancja niektórych pokarmów, zaostrzenia po stresach psychicznych, świąd po spoceniu, biały dermatografizm, pogrubienie fałdów na szyi, rumień twarzy, zapalenie czerwieni wargowej, stożek rogówki, dodatkowy fałd skórny poniżej dolnej powieki (objaw Dennie-Morgana), łupież biały, zapalenie brodawek sutkowych, skłonność do niespecyficznego stanu zapalnego skóry dłoni i stóp.

### Epidemiologia

AZS dotyczy ok. 20% dzieci i 2-8% dorosłych<sup>4</sup>. W większości przypadków choroba rozpoczyna się w okresie wczesnoniemowlęcym. Zazwyczaj ustępuje przed 5. rokiem życia, ale u ok. 20% chorych może utrzymywać się do wieku dorosłego. AZS przebiega z okresami zaostrzeń i remisji.

### Skala SCORAD

Do oceny nasilenia AZS często stosowana jest skala SCORAD (ang. *scoring atopic dermatitis*)<sup>5</sup>. Ocenia ona objawy:

- obiektywne – rozległość zmian skórnych i nasilenie poszczególnych objawów (suchość, rumień, obrzęk, wysięk, nadżerki, lichenifikacja) w skali 4-stopniowej – od 0 (brak zmian) do 3 (najbardziej nasilone zmiany);
- subiektywne – nasilenie świądu i zaburzenia snu na wizualnej skali analogowej (w zakresie od 0 do 10) jako średnia wartość z 3 pełnych dni; u małych dzieci ocenę wykonują rodzice.

Maksymalny całkowity wynik w skali SCORAD to 103 punkty (60% stanowi nasilenie zmian; po 20%

rozległość i objawy subiektywne). Na podstawie skali SCORAD wyróżnia się następujące postaci AZS:

- łagodne (< 25 punktów);
- umiarkowane (25-50 punktów);
- ciężkie (> 50 punktów).

### Leczenie

Jak dotąd nie opracowano metody pozwalającej na całkowite wyleczenie AZS. Uwaga lekarzy skupiona jest więc na łagodzeniu objawów. Szczegółowe omówienie zasad leczenia AZS przekracza ramy tego opracowania, ale dostępne są zarówno europejskie<sup>6,7</sup>, jak i polskie<sup>8</sup> wytyczne. W skrócie w leczeniu odgrywają rolę m.in.: pielęgnacja i natłuszczenie skóry emolientami, rozpoznawanie i unikanie czynników zaostrzających objawy oraz leki immunosupresyjne (kortykosteroidy i inhibitory kalcyneuryny, do których zalicza się takrolimus i pimekrolimus), stosowane miejscowo lub ogólnie (w zależności od nasilenia choroby).

### Rola mikrobioty

Termin „mikrobiota” określa wszystkie mikroorganizmy (przede wszystkim bakterie, ale również jednokomórkowce, grzyby oraz wirusy) zasiedlające organizm człowieka, głównie przewód pokarmowy. Zaburzenia w składzie oraz funkcjach drobnoustrojów określa się terminem „dysbioza”<sup>9</sup>. Etiopatogeneza wielu chorób wiązana jest z zaburzeniami mikrobioty. W przypadku AZS dotyczy to zarówno mikrobioty skóry, jak i przewodu pokarmowego. Wykazano, że mikrobiota skóry u chorych na AZS charakteryzuje się niską różnorodnością bakteryjną (najmniejszą w skórze objętej procesem zapalnym). W kilku badaniach stwierdzono zmniejszenie liczebności drożdżaków z gatunku *Malassezia* i dużą różnorodność drożdżaków innych niż *Malassezia*. Ponadto obserwowano wysoką liczebność *Staphylococcus aureus* (wytwarzane przez nie toksyny stymulują aktywację limfocytów T i makrofagów) i *Staphylococcus epidermidis*, podczas gdy obecność innych gatunków bakterii, w tym *Propionibacterium*, była ograniczona<sup>10</sup>. U dzieci z AZS, w porównaniu ze zdrowymi dziećmi, stwierdza się również zaburzenia mikrobioty przewodu pokarmowego, w tym zmniejszenie proporcji bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*<sup>11,12</sup>. We wszystkich przypadkach dysbiozy można mówić jedynie o powiązaniach, a nie o udokumentowanych związkach przyczynowo-skutkowych. Nie wiadomo, czy dysbioza to przyczyna, czy skutek choroby. Ponadto rzadko (jeśli w ogóle) zaburzenia mikrobioty stanowią jedyny czynnik etiologiczny. Uznanie roli mikrobioty w etiopatogenezie AZS sprawia jednak, że zainteresowaniem cieszą się metody jej modyfikacji, w tym m.in. stosowanie probiotyków<sup>13</sup>.

## Probiotyki

### Definicja

Terminem „probiotyki” określa się żywe drobnoustroje, które podawane w odpowiednich ilościach wywołują korzystny efekt zdrowotny<sup>14</sup>. Do drobnoustrojów o działaniu probiotycznym należą przede wszystkim bakterie wytwarzające kwas mlekowy z rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* oraz drożdżaki *Saccharomyces boulardii*.

### Rodzaj, gatunek i szczep

Każdy szczep probiotyczny powinien być dobrze zidentyfikowany – rodzaj, gatunek, szczep. Dla pełnej charakterystyki szczepu konieczne jest sekwencjonowanie całego genomu. Ponadto ważna jest znajomość kolekcji drobnoustrojów, w której zdeponowany jest dany szczep. Mówią o tym oznaczenia literowo-cyfrowe obok nazwy drobnoustroju (**Tabela 1**). Dla celów marketingowych i handlowych producenci mogą używać dowolnych nazw (nie są one w żaden sposób regulowane)<sup>15</sup>.

### Szczepozależność

Właściwości probiotyków są w znacznej mierze szczepozależne. Każdy ze szczepów wymaga oddzielnych badań w celu określenia jego bezpieczeństwa i skuteczności w ściśle określonej sytuacji klinicznej. Nie należy ekstrapolować danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa określonego szczepu na inne, nawet tego samego rodzaju<sup>16</sup>.

### Znaczenie dawki

Nie ma ustalonego jednego dawkowania dla wszystkich probiotyków. Uzasadnione wydaje się stosowanie takiej dawki, która w badaniu przeprowadzonym u ludzi, z określonym szczepem probiotycznym, wykazała korzystny efekt<sup>16</sup>.

### Preparaty jedno- versus wieloskładnikowe

Na rynku dostępne są jedno- i wieloskładnikowe preparaty probiotyczne. W preparatach wieloskładnikowych efekty mogą być zarówno synergistyczne, jak i antagonistyczne. Aby uzyskać efekt taki jak w badaniu klinicznym, zaleca się stosowanie tych samych drobnoustrojów (lub ich kombinacji) i w takiej samej dawce jak w badaniu dokumentującym ich skuteczność<sup>16</sup>.

### Mechanizm działania

Działanie probiotyków jest w znacznej mierze zależne od szczepu (patrz szczepozależność)<sup>17</sup>. Nie ma jednego, wspólnego dla wszystkich, sposobu działania probiotyków. W kontekście AZS znaczenie mają immunomodulacja, w tym aktywacja limfocytów T regulatorowych, i zwiększone wytwarzanie interleukiny-10, TGF- $\beta$  (cytokin regulujących). Odgrywają one rolę w rozwoju i utrzymaniu tolerancji immunologicznej, wpływając na równowagę cytokinową Th1/Th2<sup>18</sup>. W ostrej postaci egzemy dominuje, a w przewlekłej postaci jest wzmożona odpowiedź typu Th2.

Inne mechanizmy działania probiotyków to m.in.<sup>14</sup>:

- stabilizacja bariery jelitowej;
- konkurencja o receptory lub przyleganie do komórek nabłonka jelitowego;
- wytwarzanie substancji, które hamują wzrost bakterii chorobotwórczych;
- współzawodnictwo z innymi mikroorganizmami o składniki odżywcze;
- zakwaszanie treści jelitowej;
- modyfikacja receptorów dla toksyn bakteryjnych na drodze enzymatycznej;
- modulacja odpowiedzi immunologicznej (m.in. poprzez stymulację fagocytozy);
- pobudzanie syntezy przeciwciał i cytokin;
- zwiększona synteza mucyn.

Tabela 1. Identyfikacja probiotyków (przykłady)

Rodzaj	Gatunek	Symbol szczepu	Nazwa i numer kolekcji, w której przechowywany jest szczep	Nazwa marketingowa*	Preferowane informacje na opakowaniu
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	GG	ATCC 53103	LGG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pełna charakterystyka szczepu</li> <li>• Liczba żywych kolonii pod koniec przydatności do spożycia</li> <li>• Warunki przechowywania</li> <li>• Dawkowanie</li> </ul>
<i>Lactobacillus</i>	<i>reuteri</i>		DSM 17938	<i>L. reuteri</i> Protectis	
<i>Lactobacillus</i>	<i>sakei</i>		KCTC 10755BP	<i>L. sakei</i> Probio 65	
<i>Saccharomyces</i>	<i>boulardii</i>		CNCM I-745		

\*Nazwy marketingowe nie są regulowane

ATCC – American Type Culture Collection; CNCM – Collection Nationale de Cultures de Microorganismes; DSM – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen; KCTC – Korean Collection for Type Cultures

## Ocena skuteczności klinicznej probiotyków

Najbardziej wiarygodne, obarczone najmniejszym ryzykiem błędu są wyniki badań z randomizacją i ich metaanalizy<sup>19</sup>. Metaanaliza jest to ilościowa synteza wyników wszystkich wiarygodnych badań klinicznych dotyczących tego samego pytania klinicznego. Metaanalizę obejmującą różne probiotyki należy interpretować ostrożnie. Przedstawia ona zbiorczą analizę wszystkich ocenianych szczepów probiotycznych. Bardziej przydatne są metaanalizy dotyczące konkretnego, dobrze scharakteryzowanego szczepu probiotycznego<sup>20</sup>. W **Tabeli 2** przedstawiono wartości używane do oszacowania wielkości efektu klinicznego w badaniach naukowych<sup>21</sup>.

## Probiotyki w zapobieganiu AZS

### Metaanalizy badań z randomizacją

Skuteczność probiotyków w zapobieganiu AZS oceniano w kilku przeglądach systematycznych i metaanalizach<sup>22-25</sup>. Poniżej przedstawiono wyniki najbardziej aktualnego przeglądu 28 badań (data przeszukiwania baz danych: marzec 2018)<sup>24</sup>. Badaniami objęto 6907 chorych (w tym 3595 otrzymało probiotyki; grupa kontrolna liczyła 3312 badanych). W grupie otrzymującej probiotyki *in utero* lub po urodzeniu (zwykle przez pierwsze 4-6 miesięcy), w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono mniejsze ryzyko AZS (28 badań, OR 0,69, 95% CI 0,58-0,82). Ponadto w grupie otrzymującej probiotyki odnotowano:

- mniejsze ryzyko AZS, jeżeli probiotyki były podawane zarówno w okresie prenatalnym, jak i postnatalnym (19 badań, OR 0,67, 95% CI 0,54-0,82);
- podobne ryzyko AZS, jeżeli probiotyki były podawane wyłącznie prenatalnie (1 badanie, OR 0,66, 95% CI 0,37-1,15);
- podobne ryzyko AZS, jeżeli probiotyki były podawane wyłącznie postnatalnie (8 badań, OR 0,77, 95% CI 0,59-1,01).

Ważniejsze są jednak wyniki badań dotyczących poszczególnych gatunków probiotyków. W porównaniu z grupą kontrolną, mniejsze ryzyko AZS stwierdzono u pacjentów otrzymujących:

- *L. rhamnosus* (6 badań, OR 0,65, 95% CI 0,50-0,86;  $p = 0,0002$ );
- *L. paracasei* (2 badania, OR 0,50, 95% CI 0,26-0,96;  $p = 0,04$ ).

Nie zaobserwowano efektu podawania:

- *L. reuteri* (2 badania, OR 1,12, 95% CI 0,71-1,78;  $p = 0,62$ );
- *L. acidophilus* (1 badanie, OR 2,31, 95% CI 0,94-5,64;  $p = 0,07$ ).

Mniejsze ryzyko AZS stwierdzono w grupach otrzymujących wieloskładnikowe probiotyki zawierające bakterie z rodzaju:

- *Lactobacillus* (15 badań, > 4600 badanych, OR 0,64, 95% CI 0,51-0,81;  $p = 0,0002$ );
- *Bifidobacterium* (16 badań, > 4760 badanych, OR 0,63, 95% CI 0,50-0,79;  $p < 0,0001$ );
- *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS (3 badania, > 1900 badanych, OR 0,80, 95% CI 0,66-0,96;  $p = 0,02$ ).

Tabela 2. Wartości stosowane do oceny skuteczności klinicznej interwencji<sup>21</sup>

Wartość	Definicja	Interpretacja
Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> , RR)	Definiuje zmniejszenie lub zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia po interwencji.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● RR = 1 oznacza brak różnicy</li> <li>● RR &lt; 1 oznacza zmniejszenie ryzyka</li> <li>● RR &gt; 1 oznacza zwiększenie ryzyka</li> </ul>
Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> , OR)	Definiuje szansę wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie interwencyjnej i szansę wystąpienia tego stanu w grupie kontrolnej.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● OR = 1 oznacza brak różnicy</li> <li>● OR &lt; 1 oznacza zmniejszenie szansy</li> <li>● OR &gt; 1 oznacza zwiększenie szansy</li> </ul>
Średnia różnic (ang. <i>mean difference</i> , MD)	Służy do oszacowania efektu danej interwencji w badaniach, w których efekt mierzono w skali ciągłej (np. czas trwania choroby).	<ul style="list-style-type: none"> <li>● MD = 0 oznacza brak różnicy</li> <li>● MD &lt; 1 oznacza zmniejszenie efektu</li> <li>● MD &gt; 1 oznacza zwiększenie efektu</li> </ul>
Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> , CI)	Zwykle raportowany jest 95% CI. Jest to zakres wartości, pomiędzy którymi z 95% pewnością mieści się rzeczywista wartość.	Dla RR: jeżeli 95% CI obejmuje swoim zakresem 1 (np. 95% CI 0,5-1,5), oznacza to brak istotności statystycznej. Dla MD: jeżeli 95% CI obejmuje swoim zakresem 0 (np. 95% CI -0,5 do 3,0), oznacza to brak istotności statystycznej.

Tabela 3. Probiotyki w leczeniu AZS u dzieci<sup>33</sup>

Autor badania	Probiotyk	Efekt	Dostępność w Polsce
Brouwer <sup>38</sup>	<i>L. rhamnosus</i> , LGG	Brak	+
Cukrowska <sup>50</sup>	<i>L. casei</i> LOCK 0900, <i>L. casei</i> LOCK 08, <i>L. paracasei</i> LOCK 0919	?	+
Flinterman <sup>56</sup>	<i>L. acidophilus</i> W55, <i>L. casei</i> W56, <i>L. salivarius</i> W57, <i>L. lactis</i> W58, <i>B. infantis</i> W52, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51	Brak	
Folster-Holst <sup>39</sup>	LGG	Brak	+
Gore <sup>57</sup>	<i>L. paracasei</i> CNCM I-2116, <i>B. lactis</i> CNCM I-3446	Brak	
Gruber <sup>40</sup>	LGG	Brak	+
Han <sup>49</sup>	<i>L. plantarum</i> CJLP 133	+ (patrz tekst)	
Hattori <sup>58</sup>	<i>B. breve</i> M-16V	?	
Hol <sup>59</sup>	<i>L. casei</i> CRL431 & <i>B. lactis</i> Bb-12	Brak	
Isolauri <sup>37</sup>	LGG; <i>B. lactis</i> Bb-12	+	+
Ivankhnenko <sup>60</sup>	<i>B. lactis</i> BB-12 & <i>Str. thermophilus</i> TH-4	+	
Kirjavainen <sup>43</sup>	LGG; inaktywowany wysoką temperaturą LGG	Ocena w obrębie grup: obniżenie SCORAD. W grupie otrzymującej inaktywowane LGG – objawy niepożądane; badanie przerwano.	+
Larsen <sup>69</sup>	<i>L. acidophilus</i> NCFM, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> ( <i>B. lactis</i> Bi-07)	Brak	
Lin <sup>61</sup>	<i>B. bifidum</i>	+	
Majamaa <sup>42</sup>	LGG	+ (ocena tylko w obrębie grup)	+
Nermes <sup>62</sup>	LGG	Brak	+
Rosenfeldt <sup>63</sup>	<i>L. rhamnosus</i> 19070-2 & <i>L. reuteri</i> DSM12246	+	
Sistek <sup>64</sup>	<i>L. rhamnosus</i> & <i>B. lactis</i>	Tylko u dzieci z alergią na pokarm	
Viljanen <sup>41</sup>	LGG; <i>B. breve</i> Bbi 99, <i>L. rhamnosus</i> LC705; <i>Propionibacterium</i> JS 4	Tylko w grupie LGG w IgE-zależnym AZS	+ (LGG)
Wang <sup>65</sup>	<i>L. paracasei</i> GMNL-133 (LP); <i>L. fermentum</i> GM-090 (LF); <i>L. paracasei</i> GMNL-133 (LP) & <i>L. fermentum</i> GM-090	+	
Weston <sup>48</sup>	<i>L. fermentum</i> VR1-003PCC	+	
Woo <sup>47</sup>	<i>L. sakei</i> KCTC 10755BP	+ (patrz tekst)	+
Wu <sup>66</sup>	<i>L. rhamnosus</i> (MP108)	+	
Yang <sup>67</sup>	<i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. lactis</i>	?	
Yesilova <sup>68</sup>	<i>B. bifidum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. salivarius</i>	+	

Wyniki tego przeglądu systematycznego wskazują na skuteczność niektórych gatunków drobnoustrojów probiotycznych w zmniejszeniu ryzyka AZS. Niestety autorzy podali jedynie nazwy gatunków, a nie szczepów. Brak dokładnej identyfikacji taksonomicznej utrudnia zastosowanie tej metody w prakty-

ce klinicznej. Wpływ na zmniejszenie ryzyka AZS obserwowano zarówno w populacji ogólnej, jak i w grupach zwiększonego ryzyka wystąpienia atopii. Autorzy przeglądu systematycznego wskazali na znaczną heterogenność badań oraz różne definicje AZS stosowane przez autorów oryginalnych publikacji. Na-



kazuje to ostrożność przy formułowaniu wniosków. Imponująca jest natomiast liczba badań oraz objętych nimi uczestników, co wskazuje na olbrzymie zainteresowanie probiotykami w zapobieganiu AZS.

### Metaanaliza badań oceniających *L. rhamnosus* GG (LGG)

Probiotyk ten jest jednym z najbardziej znanych i przebadanych szczepów probiotycznych. Jest też dostępny w Polsce. Przegląd systematyczny i metaanaliza badań z randomizacją (data przeszukiwania baz danych: sierpień 2018) wykazały w grupie otrzymującej LGG w porównaniu z grupą otrzymującą placebo lub brakiem interwencji<sup>25</sup>:

- podobne ryzyko AZS w 2. roku życia w jedynym badaniu, w którym oceniano podaż LGG wyłącznie w czasie ciąży (RR 0,88, 95% CI 0,63-1,22);
- podobne ryzyko w badaniach AZS oceniających pre- i postnatalne podawanie LGG, we wszystkich badanych przedziałach czasowych (18-24 m.ż., 3 badania, n = 352; RR 0,83, 95% CI 0,49-1,76); 36-48 m.ż., 2 badania, n = 236; RR 0,74, 95% CI 0,43-1,26);
- mniejsze ryzyko AZS w 7. r.ż. (1 badanie, n = 115; RR 0,66, 95% CI 0,46-0,94);
- podobne ryzyko AZS w badaniach oceniających podawanie LGG wyłącznie niemowlętom (1 badanie, n = 184; RR 0,93, 95% CI 0,59-1,45).

Reasumując, nie ma podstaw naukowych do stosowania LGG w zapobieganiu AZS.

### Ocena wybranych probiotyków

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników badań dotyczących poszczególnych probiotyków. Zmniejszenie ryzyka AZS w grupie otrzymującej probiotyk, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo lub bez interwencji, stwierdzono w badaniach z następującymi szczepami:

- *B. breve* M-16V & *B. longum* BB536 (OR 0,3, 95% CI 0,11-0,88)<sup>26</sup>;
- *L. rhamnosus* HN001 w 2. r.ż. (OR 0,46, 95% CI 0,26-0,81)<sup>27</sup> oraz w 4. r.ż. (OR 0,58, 95% CI 0,4-0,86)<sup>28</sup>;
- *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* La-5 & *B. animalis* subsp. *lactis* Bb-12 (OR 0,51, 95% CI 0,3-0,87)<sup>29</sup>;
- *B. bifidum* BGN4, *B. lactis* AD011 & *L. acidophilus* AD031 (OR 0,34, 95% CI 0,13-0,91)<sup>30</sup>;
- *L. rhamnosus* GG & *L. rhamnosus* LC705 & *B. breve* Bb99 & *Propionibacterium freudenreichii* ssp. (OR 0,74, 95% CI 0,55-0,98)<sup>31</sup>;
- *L. rhamnosus* GG & *B. animalis* subsp. *lactis* Bb12 (RR 0,37, 95% CI 0,14-0,98)<sup>32</sup>.

### Probiotyki w leczeniu AZS

Skuteczność probiotyków w leczeniu AZS oceniano w kilku przeglądach systematycznych<sup>33-36</sup>. Poniżej podsumowano wyniki najbardziej aktualnego z nich.

### Przegląd systematyczny Cochrane

Autorzy aktualnego (2018) przeglądu systematycznego Cochrane<sup>33</sup> zidentyfikowali 39 badań z randomizacją, którymi objętych było 2599 pacjentów od 1. do 55. roku życia z umiarkowaną lub ciężką egzemą. Oceniono skuteczność probiotyków w porównaniu z placebo. Większość badań (33/39) przeprowadzono u dzieci. Jako probiotyki zastosowano bakterie z gatunku *Lactobacillus* i *Bifidobacteria*, przyjmowane pojedynczo lub w połączeniu z innymi probiotykami (lub prebiotykami) przez okres od 4 tygodni do 6 miesięcy. Czas obserwacji po zakończeniu interwencji wynosił od 0 do 36 miesięcy. Analiza zbiorcza wykazała w grupie otrzymującej probiotyki w porównaniu z grupą kontrolną:

- podobne nasilenie AZS oceniane przez uczestnika badania lub rodzica (średnia różnica w skali SCORAD oceniającej świąd oraz utratę snu pod koniec leczenia) (13 badań, n = 754; MD -0,44, 95% CI -1,22 do 0,33);
- podobną jakość życia pacjentów z egzemą ocenianą przez uczestników lub rodziców (6 badań, n = 552; SMD 0,03, 95% CI -0,36 do 0,42; niska jakość danych);
- niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia wyprysku ocenianego w skali SCORAD od 0 do 103 punktów (24 badania, n = 1596; MD -3,91, 95% CI -5,86 do -1,96). Za minimalną klinicznie istotną różnicę uznano 8,7 punktu;
- podobne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (7 badań, n = 402; RR 1,54, 95% CI 0,90 do 2,63).

Autorzy przeglądu zwrócili uwagę na niejednorodność badań, wynikającą m.in. z różnic badanych populacji, w tym kryteriów AZS, interwencji (różne probiotyki; w niektórych badaniach dodatkowo stosowano prebiotyki, czyli synbiotyki) oraz punktów końcowych (w tym metod ich oceny), a także zróżnicowanie metodologiczne.

### Ocena wybranych probiotyków

Podsumowanie danych dotyczących wybranych probiotyków w leczeniu AZS przedstawiono w **Tabeli 3**. Poniżej szerzej omówione zostały niektóre z nich.

#### *L. rhamnosus* GG (LGG)

Jak wspomniano wcześniej, probiotyk ten jest dostępny w Polsce. Skuteczność LGG w leczeniu AZS oceniono w kilku badaniach z randomizacją<sup>37-43</sup>. Tylko w części z tych badań dokonano porównania skuteczności leczenia w grupie otrzymującej LGG z grupą kontrolną, nie wykazując jednak różnic pomiędzy badanymi grupami. Podsumowując, LGG nie ma potwierdzonej skuteczności w leczeniu AZS.

*L. sakei* KCTC 10755BP

Probiotykiem od niedawna dostępnym w Polsce jest *L. sakei* KCTC 10755BP (*L. sakei* Probio65), dalej *L. sakei*. W badaniach doświadczalnych probiotyk ten wykazał działanie hamujące wobec *Staphylococcus aureus*. W piśmiennictwie sugeruje się, że nasilenie AZS koreluje z ilością *S. aureus* w obrębie zmian skórnych<sup>44-46</sup>. Woo i wsp.<sup>47</sup> w badaniu z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, ocenili skuteczność *L. sakei* w leczeniu dzieci (w wieku 2-10 lat) z zespołem atopowego wyprysku/zapalenia skóry, zdefiniowanym jako świadome przewlekłe lub przewlekłe nawracające niezakaźne zapalenie skóry z cechami i rozmieszczeniem zgodnie z kryteriami Hanifina, objawami utrzymującymi się co najmniej od 6 miesięcy, SCORAD  $\geq 25$  i zmianami SCORAD w ciągu pierwszych 2 tygodni obserwacji nie większymi niż 10%. Dzieci spełniające kryteria włączenia losowo kwalifikowano do grupy otrzymującej *L. sakei* w dawce  $5 \times 10^9$  CFU ( $n = 45$ ) lub placebo ( $n = 43$ ). W obu grupach interwencja trwała 12 tygodni. U wszystkich dzieci stosowano standardowe leczenie miejscowe (kapiel w ciepłej wodzie przez 5-10 minut, emolienty bezpośrednio po kąpieli). W razie potrzeby dopuszczone było aplikowanie miejscowo kortykosteroidu. Analizą objęto 75 (85%) dzieci. Po zakończeniu interwencji (w 12. tygodniu) w grupie otrzymującej *L. sakei*, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono w skali SCORAD:

- zmniejszenie całkowitego SCORAD (odpowiednio 28,8 (25,1-32,4) versus 35,8 (31,9-39,8), MD -7 punktów (-12,2 do -1,8);  $p = 0,01$ );
  - zmniejszenie zakresu i nasilenia AZS (odpowiednio 22,7 (19,8-25,6) versus 27,8 (24,7-31,0);  $p = 0,02$ );
  - podobne nasilenie świada i zaburzeń snu (odpowiednio 6,1 (4,9-7,4) versus 7,9 (6,5-9,3);  $p = 0,07$ ).
- Według autorów, u dzieci spełniających kryteria włączenia stosowanie *L. sakei* korzystnie wpłynęło na zakres i nasilenie AZS. Powyższe badanie jest jednym z nielicznych przeprowadzonych również u starszych dzieci.

*L. fermentum* VRI-003PCC

Weston i wsp.<sup>48</sup> przeprowadzili badanie z randomizacją, którym objęto dzieci w wieku 6-18 miesięcy z umiarkowanym lub ciężkim AZS. Badanie ukończyło 53/56 dzieci. W grupie otrzymującej *L. fermentum* ( $1 \times 10^9$  CFU, dwa razy dziennie, przez 8 tygodni), w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, stwierdzono w 16. tygodniu obserwacji:

- znamienne zmniejszenie indeksu SCORAD ( $p = 0,03$ );
- większy odsetek dzieci, u których odnotowano poprawę indeksu SCORAD w 16. tygodniu w porównaniu do stanu wyjściowego (24 (92%) versus 17 (63%),  $p = 0,01$ );
- większą liczbę dzieci z łagodnym atopowym zapaleniem skóry (14 (54%) versus 8 (30%)).

W opinii autorów, u dzieci z umiarkowanym lub ciężkim AZS stosowanie *L. fermentum* VRI-003 PCC korzystnie wpływa na zakres i nasilenie AZS.

*L. plantarum* CJLP133

Hani i wsp.<sup>49</sup> w badaniu z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym dzieci w wieku 12 miesięcy – 13 lat, w grupie otrzymującej *L. plantarum* CJLP133 (w dawce  $0,5 \times 10^{10}$  CFU, dwa razy dziennie, przez 12 tygodni), w porównaniu z grupą placebo, stwierdzili:

- zmniejszenie SCORAD w 14. tygodniu ( $p = 0,044$ );
- większą średnią zmianę SCORAD pomiędzy 2. a 14. tygodniem badania (9,1 versus 1,8,  $p = 0,004$ );
- podobną częstość stosowania miejscowych steroïdów ( $p = 0,815$ ).

Wprawdzie autorzy wnioskowali, że suplementacja *L. plantarum* CJLP133 jest korzystna, ale analizą objęto tylko 83/118 (70%) dzieci zakwalifikowanych do badania, co zwiększa ryzyko błędu związanego z utratą badanych i nie daje podstaw do uznania skuteczności badanego probiotyku.

*L. casei* LOCK 0900, *L. casei* LOCK 08, *L. paracasei* LOCK 0919

Kombinacja ww. probiotyków jest dostępna w Polsce. Cukrowska i wsp.<sup>50</sup> przeprowadzili badanie z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, którym objęto 60 dzieci w wieku do 24 miesięcy, z AZS (kryteria Hanifina i Rajki) i objawami alergii na białka mleka krowiego. W grupie otrzymującej probiotyki (w dawce  $10^9$  CFU, przez 3 miesiące), w porównaniu z grupą kontrolną, po zakończeniu interwencji stwierdzili:

- brak różnicy pomiędzy grupami w całkowitym SCORAD w całej badanej populacji;
- obniżenie SCORAD w grupie z IgE-zależnym AZS ( $9,8 \pm 16,4$  versus  $30,6 \pm 19,4$ );
- podobny SCORAD w grupie z IgE-niezależnym AZS ( $14,9 \pm 13,3$  versus  $12,9 \pm 14,0$ ).

Autorzy dokonali również oceny po 5 i 21 miesiącach od zakończenia interwencji, ale obserwacją objęto tylko część badanych poddanych randomizacji (odpowiednio 73% i 66%), co zwiększa ryzyko błędu systematycznego związanego z utratą badanej populacji i nie daje podstaw do ostatecznego wnioskowania o skuteczności tej metody leczenia.

**Probiotyki podawane miejscowo lub zabite mikroorganizmy**

Wyniki kilku badań sugerują, że w leczeniu AZS pomocne mogą być probiotyki podawane miejscowo (liżat *Vitreoscilla filiformis*<sup>51</sup> lub zabite drobnoustroje<sup>52,53</sup>). Z formalnego punktu widzenia zabite drobnoustroje nie są jednak probiotykami (zgodnie z definicją są nimi żywe mikroorganizmy).

## Synbiotyki

W kilku badaniach oceniano skuteczność probiotyków stosowanych łącznie z prebiotykami (synbiotyków). Ich szczegółowe omówienie wykracza poza ramy tego opracowania, ale zostały one podsumowane w metaanalizie Chang i wsp.<sup>54</sup> W grupie otrzymującej synbiotyki, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono znamienne zmniejszenie SCORAD w 8. tygodniu leczenia (MD -6,56, 95% CI, -11,43 do -1,68;  $p = 0,008$ ). Efekt taki obserwowano jedynie w przypadku stosowania kombinacji kilku szczepów probiotycznych ( $p = 0,03$ ) oraz u dzieci poniżej 1 roku życia ( $p = 0,048$ ). Jednym z ograniczeń powyższej metaanalizy jest łączenie wszystkich synbiotyków. W każdym z badań zastosowano synbiotyki składające się z różnych probiotyków i prebiotyków. Wyniki metaanalizy potwierdzają zatem słuszność koncepcji (ang. *proof of concept*). Wskazują na zasadność dalszych badań w tym kierunku, ale nie pozwalają na rekomendowanie żadnego z synbiotyków.

## Wytyczne towarzystw naukowych

### Zapobieganie AZS

Według World Allergy Organization (WAO)<sup>55</sup> dane naukowe wskazują na istnienie korzyści ze stosowania probiotyków w celu zmniejszenia ryzyka wyprysku (AZS). W związku z tym WAO zaleca je:

- kobietom ciężarnym, jeżeli dziecko jest w grupie ryzyka wystąpienia alergii (tzn. atopię udokumentowano u rodziców lub rodzeństwa);
- kobietom karmiącym piersią dzieci z grupy ryzyka alergii;
- dzieciom z grupy ryzyka alergii.

Istotnym ograniczeniem wytycznych WAO jest zbiorcze potraktowanie probiotyków, które – oceniane jako grupa – faktycznie zmniejszają ryzyko wystąpienia egzemy. Potwierdzają to wyniki zarówno wcześniejszej<sup>23</sup>, jak i aktualnej (2018)<sup>24</sup> metaanalizy badań z randomizacją. Brakuje jednak precyzyjnych zaleceń, który probiotyk należy zastosować<sup>20</sup>.

### Leczenie AZS

Zgodnie z aktualnymi (2018) wytycznymi europejskimi<sup>6,7</sup>, dane dotyczące skuteczności probiotyków w leczeniu AZS są sprzeczne i nie zaleca się ich rutynowego stosowania w leczeniu AZS. Podobne są zalecenia ekspertów polskich<sup>8</sup>. Wytyczne odnoszą się do probiotyków jako klasy, a nie analizują poszczególnych szczepów. Biorąc pod uwagę szczepozależność probiotyków, oddzielne omawianie każdego probiotyku powinno być preferowane.

## Podsumowanie

Liczba badań (zgodnie z najbardziej aktualnymi przeglądami systematycznymi jest to prawie 70 badań z randomizacją, którymi objęto ponad 9500 chorych)



## DO ZAPAMIĘTANIA

- Dysbioza (zaburzenia składu i aktywności mikrobioty) odgrywa rolę w patogenezie atopowego zapalenia skóry (AZS).
- Do wyjaśnienia pozostaje, czy dysbioza to przyczyna, czy skutek AZS.
- Fakt, że opublikowano prawie 70 badań z randomizacją, którymi objęto ponad 9500 pacjentów, wskazuje na ogromne zainteresowanie stosowaniem probiotyków w AZS.
- Probiotyki – jako grupa – mogą odgrywać rolę w zapobieganiu lub leczeniu AZS, ale wielkość efektu klinicznego bywa dyskusyjna.
- Nie wszystkie probiotyki są sobie równe. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania każdego probiotyku wymagają indywidualnej oceny.
- Rola poszczególnych probiotyków (stosowanych pojedynczo lub w kombinacjach) pozostaje niejasna, jednak niektóre z nich – zwykle w pojedynczych badaniach – wykazywały korzystny efekt.
- Podejmując decyzję o zastosowaniu konkretnego probiotyku w leczeniu lub zapobieganiu AZS warto omówić z pacjentem lub jego opiekunami, czy spodziewane korzyści są zgodne z ich oczekiwaniami i warte poniesionych kosztów.

wskazuje na ogromne zainteresowanie stosowaniem probiotyków w zapobieganiu i leczeniu AZS. Wynika to z roli zaburzeń mikrobioty w patogenezie AZS. Znaczenie ma również niezadowolająca skuteczność aktualnie wdrażanych interwencji profilaktycznych i terapeutycznych. Probiotyki – jako grupa – mogą odgrywać rolę w zapobieganiu lub leczeniu AZS, ale wielkość efektu klinicznego bywa dyskusyjna. Sporadycznie analizy dotyczą poszczególnych probiotyków (stosowanych pojedynczo lub w kombinacjach), a tylko takie analizy pozwolą odpowiedzieć na pytanie, czy i kiedy stosować konkretny probiotyk. Jeżeli pomimo braku jednoznacznych wytycznych lekarz lub opiekunowie dziecka planują zastosowanie probiotyku, należy wybrać szczep o udokumentowanym działaniu przynajmniej w jednym wiarygodnym metodologicznie badaniu z randomizacją. Ponadto warto omówić z rodzicami, czy spodziewane korzyści są zgodne z ich oczekiwaniami i warte poniesionych kosztów. Omówienie przedstawionych badań powinno ułatwić taką rozmowę. W miarę pojawiania się wyników nowych badań wytyczne stosowania probiotyków w AZS niewątpliwie będą ulegać zmianom.

prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska

✉ Klinika Pediatrii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
02-091 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63A

hanna.szajewska@wum.edu.pl



## PIŚMIENNICTWO

- 1 Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-1122.
- 2 Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA i wsp. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:8.
- 3 Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980;92:44-47.
- 4 Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR i wsp. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol* 2005;22:192-199.
- 5 Kunz B, Oranje AP, Labreze L i wsp. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997;195:10-19.
- 6 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T i wsp. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-682.
- 7 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T i wsp. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850-878.
- 8 Nowicki R, Trzeciak M, Kaczmarek M i wsp. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 2019;106:354-374.
- 9 Valdes AM, Walter J, Segal E i wsp. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* 2018;361:k2179.
- 10 Bjerre RD, Bandier J, Skov L i wsp. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2017;177:1272-1278.
- 11 Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K i wsp. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-1025.
- 12 Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E i wsp. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001;107:129-134.
- 13 Yu Y, Dunaway S, Champer J i wsp. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *Br J Dermatol* 2019;doi:10.1111/bjd.18088.
- 14 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. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology* 2014;11:506-514.
- 15 Guarner F, Khan AG, Garisch J i wsp. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2012;46:468-481.
- 16 Sanders ME, Merenstein D, Merrifield CA i wsp. Probiotics for human use. *Nutrition Bulletin* 2018;43:212-225.
- 17 Malik K, Heitmiller KD, Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin* 2017;35:317-326.
- 18 Vitaliti G, Pavone P, Guglielmo F i wsp. The immunomodulatory effect of probiotics beyond atopy: an update. *J Asthma* 2014;51:320-332.
- 19 Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002;359:57-61.
- 20 Szajewska H, Shamir R, Turck D i wsp. Recommendations on probiotics in allergy prevention should not be based on pooling data from different strains. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;136:1422.
- 21 Na stronie <https://www.mp.pl/artykuly/14087> s-e.
- 22 Mansfield JA, Bergin SW, Cooper JR i wsp. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Mil Med* 2014;179:580-592.
- 23 Cuello-García CA, Brozek JL, Fiocchi A i wsp. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;136:952-961.
- 24 Li L, Han Z, Niu X i wsp. Probiotic Supplementation for Prevention of Atopic Dermatitis in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2019;20:367-377.
- 25 Szajewska H, Horvath A. Lactobacillus rhamnosus GG in the Primary Prevention of Eczema in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018;10(9).
- 26 Enomoto T, Sowa M, Nishimori K i wsp. Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota. *Allergol Int* 2014;63:575-585.
- 27 Wickens K, Black PN, Stanley TV i wsp. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;122:788-794.
- 28 Wickens K, Black P, Stanley TV i wsp. A protective effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2012;42:1071-1079.
- 29 Dotterud CK, Storro O, Johnsen R i wsp. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 2010;163:616-623.
- 30 Kim JY, Kwon JH, Ahn SH i wsp. Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2010;21:386-393.
- 31 Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T i wsp. Probiotics and prebiotic galactooligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;119:192-198.
- 32 Schmidt RM, Pilmann Laursen R, Bruun S i wsp. Probiotics in late infancy reduce the incidence of eczema: A randomized controlled trial. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2019;30:335-340.
- 33 Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ i wsp. Probiotics for treating eczema. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;11:Cd006135.
- 34 Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:626-634.
- 35 Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;121:116-121.
- 36 Michail SK, Stolfi A, Johnson T i wsp. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:508-516.
- 37 Isolauri E, Arvola T, Sutas Y i wsp. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2000;30:1604-1610.
- 38 Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE i wsp. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2006;36:899-906.

- 39 Folster-Holst R, Muller F, Schnopp N i wsp. Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2006;155:1256-1261.
- 40 Gruber C, Wendt M, Sulser C i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy* 2007;62:1270-1276.
- 41 Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T i wsp. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005;60:494-500.
- 42 Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1997;99:179-185.
- 43 Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *JPGN* 2003;36:223-227.
- 44 David TJ, Cambridge GC. Bacterial infection and atopic eczema. *Archives of disease in childhood* 1986;61:20-23.
- 45 Hoeger PH, Lenz W, Boutonnier A i wsp. Staphylococcal skin colonization in children with atopic dermatitis: prevalence, persistence, and transmission of toxigenic and nontoxigenic strains. *J Infect Dis* 1992;165:1064-1068.
- 46 Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol* 2018;26:484-497.
- 47 Woo SI, Kim JY, Lee YJ i wsp. Effect of *Lactobacillus sakei* supplementation in children with atopic eczema-dermatitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:343-348.
- 48 Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood* 2005;90:892-897.
- 49 Han Y, Kim B, Ban J i wsp. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2012;23:667-673.
- 50 Cukrowska B, Klewicka E, Śliżewska K i wsp. Probiotyczne szczepy *Lactobacillus casei* i *Lactobacillus paracasei* w leczeniu alergii pokarmowej u dzieci. *Przegląd Pediatryczny* 2010;40:21-25.
- 51 Gueniche A, Knautt B, Schuck E i wsp. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 2008;159:1357-1363.
- 52 Moroi M, Uchi S, Nakamura K i wsp. Beneficial effect of a diet containing heat-killed *Lactobacillus paracasei* K71 on adult type atopic dermatitis. *J Dermatol* 2011;38:131-139.
- 53 Torii S, Torii A, Itoh K i wsp. Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum markers of atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:236-245.
- 54 Chang YS, Trivedi MK, Jha A i wsp. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatr* 2016;170:236-242.
- 55 Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H i wsp. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(Suppl. 21):1-125.
- 56 Flinterman AE, Knol EF, van Leperen-van Dijk AG i wsp. Probiotics have a different immunomodulatory potential in vitro versus ex vivo upon oral administration in children with food allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:237-244.
- 57 Gore C, Custovic A, Tannock GW i wsp. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2012;42:112-122.
- 58 Hattori K, Yamamoto A, Sasai M i wsp. Effects of administration of bifidobacteria on fecal microflora and clinical symptoms in infants with atopic dermatitis. *Alerugi* 2003;52:20-30.
- 59 Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE i wsp. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;121:1448-1454.
- 60 Ivakhnenko O, Niankovskyy S. Clinical effectiveness of probiotics in complex treatment of infants with cow's milk allergy. *Georgian Med News* 2013;216:39-45.
- 61 Lin RJ, Qiu LH, Guan RZ i wsp. Protective effect of probiotics in the treatment of infantile eczema. *Exp Ther Med* 2015;9:1593-1596.
- 62 Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ i wsp. Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2011;41:370-377.
- 63 Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD i wsp. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003;111:389-395.
- 64 Sistek D, Kelly R, Wickens K i wsp. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2006;36:629-633.
- 65 Wang LJ, Wang JY. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2015;45:779-787.
- 66 Wu YJ, Wu WF, Hung CW i wsp. Evaluation of efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* in children aged 4-48 months with atopic dermatitis: An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Microbiol Immunol Infect* 2017;50:684-692.
- 67 Yang HJ, Min TK, Lee HW i wsp. Efficacy of Probiotic Therapy on Atopic Dermatitis in Children: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:208-215.
- 68 Yesilova Y, Calka O, Akdeniz N i wsp. Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2012;24:189-193.
- 69 Larsen N, Vogensen FK, Gøbel R i wsp. Predominant genera of fecal microbiota in children with atopic dermatitis are not altered by intake of probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi-07. *FEMS Microbiol Ecol* 2011;75:482-496.