

# Rola modyfikacji mikrobioty w zapobieganiu chorobom alergicznym i ich leczeniu

The role of microbiota modifications in the prevention and treatment of allergic diseases

Hanna Szajewska<sup>1</sup>, Andrea Horvath<sup>1</sup>, Łukasz Błazowski<sup>2,3</sup>, Bożena Cukrowska<sup>4</sup>, Wojciech Feleszko<sup>5</sup>, Elżbieta Jarocka-Cyrta<sup>6</sup>, Ryszard Kurzawa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup> Kliniki Alergologii i Pneumonologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc OT w Rabce-Zdroju

<sup>3</sup> Katedra Patofizjologii Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

<sup>4</sup> Zakład Patologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

<sup>5</sup> Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>6</sup> Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywności, Wydział Lekarski Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

## STRESZCZENIE

Zaburzenia składu i aktywności mikrobioty przewodu pokarmowego (dysbioza) odgrywają rolę w chorobach alergicznych. Modyfikacja mikrobioty poprzez podawanie probiotyków, prebiotyków lub synbiotyków może mieć znaczenie w zapobieganiu alergii i jej leczeniu. W artykule podsumowano dane z badań z randomizacją lub ich metaanaliz, w których oceniano skuteczność kliniczną probiotyków, prebiotyków oraz synbiotyków w wybranych chorobach alergicznych. W celu identyfikacji badań przeszukano komputerową bazę piśmiennictwa medycznego MEDLINE (do lipca 2020). Artykuł stanowi część techniczną stanowiska ekspertów dotyczącego roli modyfikacji mikrobioty w zapobieganiu chorobom alergicznym i ich leczeniu.

*Standardy Medyczne/Pediatria* ■ 2020 ■ T. 17 ■ 737-751

**SŁOWA KLUCZOWE:** ■ PROBIOTYKI ■ PREBIOTYKI ■ SYNBIOTYKI ■ MIKROBIOTA ■ ALERGIA

## ABSTRACT

Altered gut microbiota composition and/or activity (dysbiosis) plays a role in the pathogenesis of allergic diseases. Targeting the gut microbiome with probiotics, prebiotics, or synbiotics may contribute to the prevention and/or treatment of allergic diseases. This article summarizes data from randomized controlled trials or their meta-analyses that assessed the clinical effectiveness of probiotics, prebiotics, and synbiotics in the prevention and treatment of select allergic diseases. The MEDLINE database was searched (up to July 2020) to identify relevant studies. The purpose of this technical review is to provide support for an expert position paper on the role of microbiota modification in the prevention and treatment of allergic diseases.

*Standardy Medyczne/Pediatria* ■ 2020 ■ T. 17 ■ 737-751

**KEY WORDS:** ■ PROBIOTICS ■ PREBIOTICS ■ SYNBIOTICS ■ MICROBIOTA ■ ALLERGY

## Wprowadzenie

W ostatnich latach wzrasta częstość występowania chorób alergicznych<sup>1</sup>. Dotyczy to zwłaszcza krajów dobrze rozwiniętych, w tym Polski<sup>2</sup>. Główną rolę w rozwoju astmy, alergicznego nieżytu nosa (ANN), alergii na pokarm i atopowego zapalenia skóry (AZS) odgrywają zaburzenia czynności immunologicznej komórek nabłonka/naskórka, czego efektem jest m.in. przewlekły proces zapalny leżący u podłoża objawów klinicznych chorób alergicznych. Wzorce odpowiedzi immunologicznej kształtują się we wczesnym okresie życia<sup>3</sup>. W jej programowaniu



## GŁÓWNE TEZY

- Zaburzenia składu i aktywności mikrobioty przewodu pokarmowego odgrywają rolę w patogenezie chorób alergicznych.
- W leczeniu chorób alergicznych i zapobieganiu im mogą odgrywać rolę interwencje modyfikujące mikrobiotę.
- Potencjalne korzyści dla zdrowia przypisywane probiotykom, prebiotykom i synbiotykom wymagają potwierdzenia wynikami wiarygodnych badań z randomizacją, z klinicznie istotnymi punktami końcowymi.

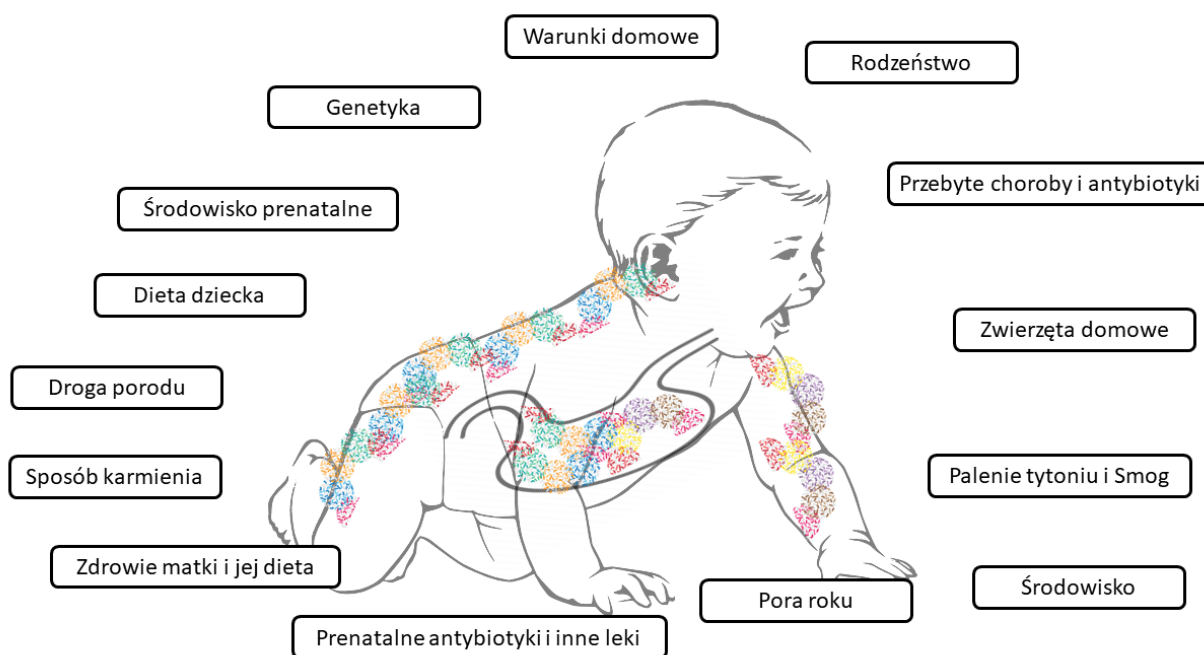
istotną rolę odgrywa mikrobiota<sup>4</sup>. Termin ten określa wszystkie mikroorganizmy (przede wszystkim bakterie, ale także jednokomórkowce, grzyby oraz wirusy) zasiedlające organizm człowieka, w tym głównie, ale nie wyłącznie, przewód pokarmowy. Zamienne bywa stosowany termin: mikrobiom, który może oznaczać również zbiór genów tworzonych przez mikrobiotę<sup>4</sup>.

Przegląd systematyczny 21 badań (2016) wykazał, że mikrobiom dzieci, które rozwiną w przyszłości choroby alergiczne, w porównaniu z mikrobiomem zdrowych rówieśników, charakteryzuje się mniejszą bioróżnorodnością, dominacją *Firmicutes*, większą liczebnością *Bacteroidaceae* oraz takich gatunków jak *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Clostridioides* (dawniej sklasyfikowane jako *Clostridium*) *difficile*, *Bifidobacterium catenulatum* i *Bifidobacterium longum* oraz mniejszą liczebnością *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum*, a także bakterii z rodzaju *Lactobacillus*<sup>5</sup>. Natomiast mikrobiota dzieci we wczesnej fazie choroby alergicznej, w porównaniu z mikrobiotą dzieci zdrowych, wykazuje mniejszą bioróżnorodność oraz liczebność ga-

tunków *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* i *Clostridium*<sup>5</sup>.

Wiele czynników, działających zwłaszcza w okresie pre- i postnatalnym (pierwszych 1000 dni), wpływa na sposób i czas kolonizacji przez mikrobiotę w każdym miejscu ustroju. Mikrobiota oddziałuje zaś na układ odpornościowy i rozwój tolerancji immunologicznej, zapobiegając lub sprzyjając rozwojowi alergii i astmy (**Rycina 1**)<sup>6</sup>.

Do czynników wpływających na mikrobiotę należą m.in.: wiek ciążowy; rodzaj porodu (naturalny *vs* cięcie cesarskie); sposób żywienia dziecka (karmienie piersią *vs* mieszanki i późniejsza dieta); antybiotykoterapia stosowana przez matkę w ciąży oraz u dziecka we wczesnym dzieciństwie, ale również inne leki (np. inhibitory pompy protonowej); stan zdrowia i odżywianie się matki w okresie ciąży i laktacji; czynniki środowiskowe oddziałujące we wczesnym okresie życia (np. pobyt w oddziale intensywnej opieki medycznej, rodzeństwo, zwierzęta w domu, bliskość zwierząt gospodarskich, tereny zielone *vs* uprzemysłowione)<sup>7,8</sup>. Uznanie roli mikrobioty w utrzymaniu zdrowia i dysbiozie (zaburzeniach ilościowych i jakości-



**RYCINA 1.** Wczesny okres niemowlęcy jest okienkiem możliwości dla kształtowania i stabilizacji mikrobiomu oraz dojrzewania odporności

Mikrobiom kształtuje mechanizmy odporności wrodzonej (nieswoistej) oraz nabytej, toteż prawidłowa kolonizacja odbywająca się we właściwym czasie i przy udziale odpowiednich szczepów bakteryjnych jest kluczowa dla tworzenia tolerancji immunologicznej. Panuje zgodność poglądów co do tego, że stan zdrowia matki, dieta i ekspozycja okresu prenatalnego wpływają na stan zdrowia noworodka oraz jego układ odpornościowy. Kolonizacja skóry i przewodu pokarmowego przez mikroorganizmy probiotyczne, na które z kolei wpływa droga porodu i sposób karmienia (karmienie piersią), wiąże się z mniejszym ryzykiem alergii i astmy. Inne środowiskowe czynniki ryzyka, takie jak dieta, środowisko domowe, zanieczyszczenia powietrza, obecność rodzeństwa i zwierząt domowych, w dwojaki sposób wpływają na skład mikrobiomu

wych mikrobioty) w etiopatogenezie wielu chorób, w tym alergii, sprawia, że interwencje modyfikujące mikrobiotę cieszą się ogromnym zainteresowaniem. Na skład mikrobioty wpływają m.in.:

- probiotyki – żywe drobnoustroje, które podane w odpowiednich ilościach wywierają korzystny wpływ na organizm gospodarza<sup>9</sup>;
- prebiotyki – substraty, które są wybiórczo wykorzystywane przez drobnoustroje gospodarza, korzystnie wpływając w ten sposób na stan zdrowia człowieka<sup>10</sup>;
- synbiotyki – mieszanina składająca się z żywych drobnoustrojów i substratów selektywnie wykorzystywanych przez drobnoustroje gospodarza, korzystnie oddziałujących na jego organizm (działanie komplementarne lub synergistyczne)<sup>11</sup>.

Celem artykułu – stanowiącego część techniczną niezależnie opublikowanego stanowiska ekspertów<sup>12</sup> – jest podsumowanie danych dotyczących roli modyfikacji mikrobioty w profilaktyce i leczeniu wybranych chorób alergicznych.

## Metodyka

Analizą objęto przeglądy systematyczne i metaanalizy badań z randomizacją, w których oceniano skuteczność kliniczną probiotyków, prebiotyków oraz synbiotyków podawanych doustnie w zapobieganiu alergii u dzieci i jej leczeniu. W tym celu przeszukano (do czerwca 2020) komputerową bazę piśmiennictwa medycznego MEDLINE, korzystając ze słów kluczowych dotyczących probiotyków, prebiotyków, synbiotyków oraz alergii. Dodatkowo podsumowano dane dotyczące wpływu ww. interwencji na mikrobiotę oraz parametry immunologiczne. Tabele zawierające podsumowanie badań dostępne są *on-line* na stronie [www.standardy.pl](http://www.standardy.pl).

W przypadku probiotyków każdy drobnoustrój musi być dobrze scharakteryzowany [rodzaj, gatunek oraz szczep (dla pełnej charakterystyki szczepu optymalne jest sekwencjonowanie całego geno-

mu)]<sup>13</sup>. Ponadto ważna jest znajomość kolekcji drobnoustrojów, w której zdeponowany jest dany szczep. Mówią o tym oznaczenia literowo-cyfrowe obok nazwy. W kwietniu 2020 r. zmieniła się taksonomia drobnoustrojów historycznie przynależących do rodzaju *Lactobacillus*<sup>14</sup>. W celu zgodności z oryginalnymi publikacjami w artykule użyto nazw stosowanych przez autorów prac. Aktualnie obowiązujące nazwy zebrano w **Tabeli 1**.

## Probiotyki

### Wpływ probiotyków na mikrobiotę

Zidentyfikowaliśmy 4 badania z randomizacją, w których analizowano zmiany mikrobioty pod wpływem doustnej suplementacji probiotykami w grupie ryzyka rozwoju alergii<sup>13-16</sup>.

W 2 badaniach oceniano wpływ suplementacji *Lactobacillus rhamnosus* GG<sup>15,16</sup>. W pierwszym z nich (Ismail i wsp.<sup>15</sup>) *L. rhamnosus* GG podawano tylko prenatalnie, w drugim (Durack i wsp.<sup>16</sup>) – również postnatalnie. *L. rhamnosus* GG podany kobietom w ciąży, a następnie niemowlętom wpływał w rocznej obserwacji na wzrost bioróżnorodności mikrobioty porównywalny z dziećmi zdrowymi oraz indukował zmiany metabolomu w kierunku dzieci zdrowych<sup>16</sup>. Interwencja prenatalna skutkowałą zwiększeniem liczby bifidobakterii; nie obserwowano natomiast wpływu suplementacji na bioróżnorodność mikrobioty jelitowej. Należy jednak podkreślić, że okres obserwacji w interwencji ograniczonej do życia płodowego był bardzo krótki – zaledwie 1-tygodniowy.

W badaniu prospektywnym oceniającym mikrobiom jelitowy u dzieci do 6. roku po prenatalnej, a następnie postnatalnej suplementacji wieloszczepowym probiotykiem zawierającym *B. bifidum*, *B. lactis* i *Lactococcus lactis* obserwowano jedynie niewielkie i krótkotrwałe zmiany mikrobioty w porównaniu z grupą kontrolną, w tym wzrost bifidobak-

Tabela 1. Nowe nazwy niektórych drobnoustrojów wcześniej klasyfikowanych jako *Lactobacillus*

Wcześniejsza nazwa	Aktualna nazwa <sup>14</sup>
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Lacticaseibacillus casei</i>
<i>Lactobacillus paracasei</i>	<i>Lacticaseibacillus paracasei</i>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i>
<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>
<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Levilactobacillus brevis</i>
<i>Lactobacillus salivarius</i>	<i>Ligilactobacillus salivarius</i>
<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>
<i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>Limosilactobacillus reuteri</i>

terii po 2 tygodniach interwencji i wzrost *Lactococcus* po 2 i 4 tygodniach oraz w 2. roku życia, a także większą bioróżnorodność *Bacteroidetes* w 2. tygodniu życia<sup>17</sup>. Suplementacja szczepem *L. rhamnosus* H001 w okresie pre- i postnatalnym, która klinicznie skutkowała obniżeniem ryzyka egzemy u niemowląt, nie wpływała na bioróżnorodność i skład mikrobiomu jelitowego, miała natomiast wpływ na metaboliczne funkcje mikrobioty – w grupie z interwencją znamienne zwiększała aktywność szlaków transportujących glicerolo-3-fosforany<sup>18</sup>. Zwiększona zdolność do transportu glicerolo-3-fosforanu była dodatnio skorelowana z liczebnością *L. rhamnosus* H001.

#### Wniosek

**Poddane ocenie probiotyki podawane prewencyjnie w grupie ryzyka rozwoju alergii mogą modyfikować skład i aktywność funkcjonalną mikrobioty jelitowej. Wpływ był szczeppozależny.**

#### Wpływ probiotyków na parametry immunologiczne

Immunologiczne efekty doustnej suplementacji probiotykami zostały opisane i scharakteryzowane w kilku badaniach z randomizacją na grupie niemowląt, u których badano możliwość profilaktyki alergii<sup>19</sup>. Odnotowano opisane poniżej znaczące zmiany w funkcjonowaniu układu odpornościowego.

- **Efekt wspierający dojrzewanie odpowiedzi immunologicznej typu Th1.** Obserwowano wzrost ekspresji mRNA dla stosunku cytokin IFN- $\gamma$ /IL-4 u dzieci otrzymujących *L. paracasei* subsp. *paracasei* F19 w porównaniu z placebo<sup>20</sup>. Ponadto poporodowa suplementacja mieszaniną *B. bifidum* W23, *B. lactis* W52 (wcześniej sklasyfikowany jako *B. infantis*) i *Lactococcus lactis* W58 skutkowała obniżeniem stężenia cytokin typu Th2 w krwi pełnej, w szczególności IL-5 i IL-13, po 3 miesiącach stosowania probiotyków<sup>21</sup>. Mniejsze wydzielanie cytokin typu Th2, IL-5 i IL-13 przez komórki jednojądrzaste stymulowane alergenem kota odnotowano również u 6-miesięcznych dzieci otrzymujących suplementację *L. reuteri* ATCC 55730, przed urodzeniem i po, w porównaniu z grupą placebo<sup>22</sup>. W tej samej grupie niemowląt wykrycie *L. reuteri* w próbce kału pobranej w 1. t.ż. wiązało się z niższym stężeniem chemokiny typu Th2 w krążeniu (CCL22 oraz CCL17), a także wyższym stężeniem chemokiny typu Th1 (CXCL11), nawet po 6 miesiącach obserwacji<sup>23</sup>. Różnice te nie były jednak znamienne statystycznie, co sugeruje, że potencjalne działanie immunomodulacyjne zależy nie tyle od przyjętej dawki, ile od skutecznej kolonizacji<sup>23</sup>. W kolejnym badaniu z randomizacją, porównującym 2 różne szczepy probiotyczne, suplementacja *L. rham-*

*nosus* HN001 przez 2-5 tygodni przed porodem, w porównaniu z placebo, wiązała się ze zwiększonym stężeniem IFN- $\gamma$  w krwi pępowinowej, podczas gdy suplementacja *B. lactis* HN019 nie wykazywała takiego efektu<sup>24</sup>.

- **Wpływ na barierę śluzówkową.** Pośredni efekt immunomodulacyjny wyraża się zwiększonym wydzielaniem IL-22, która poprawia funkcję i integralność bariery śluzówkowej, indukuje proliferację komórek nabłonka oraz zwiększa wytwarzanie śluzu i peptydów przeciwbakteryjnych. Efekt ten obserwowano w badaniu 3-miesięcznych niemowląt, których matki otrzymywały suplementację przed- i poporodową mieszaniną *L. rhamnosus* GG, *B. animalis* subsp. *lactis* Bb-12 (Bb-12) oraz *L. acidophilus* La-5 w porównaniu z placebo<sup>25</sup>.
- **Wzmocniona sekrecja wydzielniczej IgA (sIgA).** Przeciwciała sIgA znajdujące się w mleku matki karmiącej odgrywają ważną rolę we wzmacnianiu bariery śluzówkowej niemowlęcia. Wykazano, że suplementacja matek karmiących mieszaniną probiotyków *L. rhamnosus* HN001 oraz *B. lactis* HN019 skutkowała zwiększonym stężeniem sIgA w sianie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo<sup>24</sup>.
- **Wpływ na aktywność komórek regulatorowych (Treg).** Komórki Treg mogą wpływać na zahamowanie niekorzystnych zjawisk immunologicznych oraz na procesy przełączania klas na sIgA, głównie poprzez wydzielanie IL-10 i TGF- $\beta$ . Przyjmowanie *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* ATCC 11842 przez pacjentów z AZS zwiększało np. wydzielanie cytokin produkowanych przez komórki Treg<sup>26</sup>. Ponadto odnotowano zmniejszoną reaktywność na alergeny i ligandy TLR2 *ex vivo* w badaniu klinicznym oceniającym skutek suplementacji *L. reuteri* ATCC 55730 przed urodzeniem i po, co może pośrednio wskazywać na wzmocnienie zjawisk regulatorowych<sup>19</sup>.

#### Wniosek

**Niektóre szczepy probiotyczne wykazują efekt immunomodulacyjny (obniżenie wydzielania cytokin typu Th2, zwiększenie aktywności odpowiedzi Th1, uszczelnianie bariery śluzówkowej, zwiększenie sekrecji IgA oraz stymulację mechanizmów regulatorowych). Efekty są w znacznej mierze szczeppozależne.**

### Probiotyki w zapobieganiu AZS

#### Metaanalizy badań z randomizacją

Skuteczność probiotyków w zapobieganiu AZS oceniano w kilku przeglądach systematycznych i metaanalizach<sup>27-30</sup>. Poniżej przedstawiono wyniki najbardziej aktualnego przeglądu 28 badań (data przeszukiwania baz danych: marzec 2018)<sup>29</sup>. Badania-



mi z randomizacją objęto 6907 uczestników (w tym 3595 otrzymało probiotyki; grupa kontrolna liczyła 3312 osób).

W grupie otrzymującej probiotyki *in utero* i/lub po urodzeniu (zwykle przez pierwsze 4-6 miesięcy), w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono mniejsze ryzyko AZS [28 badań, iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR): 0,69; 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*, CI): 0,58-0,82]. Ponadto w grupie otrzymującej probiotyki odnotowano:

- mniejsze ryzyko AZS, jeżeli probiotyki były podawane zarówno w okresie pre-, 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 wyniki badań dotyczących poszczególnych gatunków probiotyków. W porównaniu z grupą kontrolną mniejsze ryzyko AZS stwierdzono w grupach otrzymujących:

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

Nie stwierdzono efektu podawania:

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

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

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

### Metaanaliza badań oceniających *L. rhamnosus* GG

Przegląd systematyczny i metaanaliza badań z randomizacją (data przeszukiwania baz danych: sierpień 2018) wykazały w grupie otrzymującej *L. rhamnosus* GG w porównaniu z grupą otrzymującą placebo lub brakiem interwencji<sup>30</sup>:

- podobne ryzyko AZS w 2. r.ż. w jedynym badaniu, w którym oceniano *L. rhamnosus* GG wyłącznie w czasie ciąży [ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR): 0,88; 95% CI: 0,63-1,22];
- podobne ryzyko w badaniach AZS oceniających pre- i postnatalne podawanie *L. rhamnosus* GG, we wszystkich badanych przedziałach czasowych

[(18.-24. miesiąc życia; 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 *L. rhamnosus* GG wyłącznie niemowlętom (1 badanie; n = 184; RR: 0,93; 95% CI: 0,59-1,45).

Reasumując, nie ma podstaw naukowych do stosowania *L. rhamnosus* GG w zapobieganiu AZS.

### Ocena wybranych indywidualnych probiotyków

Zmniejszenie ryzyka AZS w grupie otrzymującej probiotyk, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo lub brakiem interwencji, stwierdzono w badaniach z następującymi szczepami:

- *B. breve* M-16V i *B. longum* BB536 (OR: 0,3; 95% CI: 0,11-0,88)<sup>31</sup>;
- *L. rhamnosus* HN001 w 2. r.ż. (OR: 0,46; 95% CI: 0,26-0,81) oraz 4. r.ż. (OR: 0,58; 95% CI: 0,4-0,86)<sup>32,33</sup>;
- *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* La-5 i *B. animalis* subsp. *lactis* Bb-12 (OR: 0,51; 95% CI: 0,3-0,87)<sup>34</sup>;
- *B. bifidum* BGN4, *B. lactis* AD011 i *L. acidophilus* AD031 (OR: 0,34; 95% CI: 0,13-0,91)<sup>35</sup>;
- *L. rhamnosus* GG i *L. rhamnosus* LC705 i *B. breve* Bb99 i *Propionibacterium freudenreichii* ssp. (z prebiotykiem) (OR: 0,74; 95% CI: 0,55-0,98)<sup>36</sup>;
- *L. rhamnosus* GG i *B. animalis* subsp. *lactis* Bb12 (interwencja u dzieci w średnim wieku 9 miesięcy) (RR: 0,37; 95% CI: 0,14-0,98)<sup>37</sup>.

### Wniosek

**Probiotyki – jako grupa – potencjalnie mogą odgrywać rolę w zapobieganiu AZS, ale wielkość efektu klinicznego bywa dyskusyjna. Nie wszystkie probiotyki są sobie równe. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania każdego z nich wymagają indywidualnej oceny. Rola poszczególnych probiotyków (stosowanych pojedynczo lub w kombinacjach) pozostaje niejasna, jednak niektóre – zwykle w pojedynczych badaniach – wykazywały korzystny efekt.**

### Probiotyki w zapobieganiu astmie

#### Metaanalizy badań z randomizacją

Autorzy najnowszego (2019) przeglądu systematycznego włączyli 17 badań z randomizacją (łącznie 5264 uczestników) opublikowanych w latach 2000-2018. Prowadzone były one zarówno w grupach o wyższym ryzyku wystąpienia alergii (14 badań), jak i wśród dzieci z ryzykiem populacyjnym (3 badania)<sup>38</sup>.

Wśród 14 badań (n = 4138) zakwalifikowanych do metaanalizy ryzyko rozwoju astmy w grupie suple-

mentowanej probiotykami oraz grupie kontrolnej było podobne [RR: 0,86 (95% CI: 0,73-1,01)]. Także ryzyko wystąpienia obturacji (wtórny punkt końcowy) było porównywalne pomiędzy obiema grupami [9 badań; n = 1997; RR: 0,94 (95% CI: 0,81-1,08)]<sup>38</sup>. Analiza badań, w których interwencja była stosowana zarówno w okresie pre-, jak i postnatalnym wykazała w grupie otrzymującej probiotyki i grupie kontrolnej podobne ryzyko astmy [9 RCT; n = 3316; RR: 0,91 (95% CI: 0,77-1,08)]. Natomiast analiza badań obejmujących interwencję różnymi szczepami probiotycznymi jedynie w okresie postnatalnym wykazała zmniejszenie tego ryzyka [5 badań; n = 822; RR: 0,63 (95% CI: 0,42-0,96)]<sup>38</sup>.

Największe znaczenie ma zawsze analiza podsumowująca skuteczność konkretnego szczepu probiotycznego (lub ich kombinacji). W zbiorczym podsumowaniu badań oceniających skuteczność różnych szczepów *Lactobacillus* (mylnie przez autorów zakwalifikowanych jako *L. rhamnosus* GG) wykazano w grupie otrzymującej probiotyki, w porównaniu z grupą kontrolną, znamiennej redukcję ryzyka astmy [8 badań; n = 1341; RR: 0,75 (95% CI: 0,57-0,99)]<sup>38</sup>. Na podstawie tej metaanalizy autorzy publikacji wysunęli wniosek, że suplementacja probiotykami w okresie pre- i postnatalnym w celu zmniejszenia ryzyka astmy może mieć znaczenie, ale efekt jest szczepozależny. Ze względu na mylną kwalifikację probiotyków wniosek ten nie jest jednak miarodajny.

### Metaanaliza badań oceniających *L. rhamnosus* GG

Przegląd systematyczny i metaanaliza badań z randomizacją (data przeszukiwania baz danych: sierpień 2018) nie wykazały różnicy w ryzyku wystąpienia świzzczącego oddechu/astmy (wtórny punkt końcowy) w grupie otrzymującej *L. rhamnosus* GG w porównaniu z grupą otrzymującą placebo lub brakiem interwencji<sup>30</sup>. Wprawdzie w 1 badaniu (Kalliomäki i wsp.<sup>39</sup>) odnotowano w 7. r.ż. wzrost takiego ryzyka z pogranicza istotności statystycznej w grupie otrzymującej *L. rhamnosus* GG, jednak biorąc pod uwagę wysoki odsetek pacjentów, od których nie uzyskano danych (28%), oraz szeroki przedział ufności [RR: 3,51 (95% CI: 1,00-12,30)], wynik ten należy interpretować ostrożnie.

#### Wniosek

**Probiotyki nie odgrywają roli w zapobieganiu astmie.**

## Probiotyki w zapobieganiu alergicznemu nieżytowi nosa

### Metaanaliza badań z randomizacją

Du i wsp. w metaanalizie (2019) oceniali ryzyko wystąpienia alergicznego nieżyty nosa (ANN). W zbiorczym podsumowaniu wykazali podobne ry-

zyko w grupie otrzymującej probiotyki oraz grupie kontrolnej [6 badań; n = 1897; RR: 1,03 (95% CI: 0,77-1,39)]<sup>38</sup>.

#### Wniosek

**Probiotyki nie odgrywają roli w zapobieganiu ANN.**

## Probiotyki w zapobieganiu IgE-zależnej alergii na pokarm

### Metaanaliza badań z randomizacją

Autorzy aktualnego (2020) przeglądu badań z randomizacją (data przeszukiwania baz danych: październik 2019) dotyczącego wpływu różnych interwencji w okresie ciąży, laktacji, niemowlęcym i wczesnym dzieciństwie na ryzyko wystąpienia IgE-zależnej alergii na pokarm, zidentyfikowali tylko 5 badań odnoszących się wyłącznie do probiotyków<sup>40</sup>. Trzy z nich oceniały szczepy probiotyczne podawane wyłącznie niemowlętom z różnym ryzykiem wystąpienia alergii:

- *L. acidophilus* – suplementacja przez 6 miesięcy niemowląt z ryzykiem populacyjnym alergii<sup>41</sup>;
- *B. infantis* (BB-02), *Streptococcus thermophilus* (TH-4) i *B. lactis* (BB-12) – suplementacja dzieci urodzonych przedwcześnie do czasu wypisania ze szpitala, z ryzykiem populacyjnym alergii<sup>42</sup>;
- *Bifidobacterium breve* C50 i *S. thermophilus* (TH-4) – suplementacja niemowląt do końca 1. r.ż. z grupy ryzyka wystąpienia alergii<sup>43</sup>.

W 2 badaniach oceniano suplementację w czasie ciąży oraz po urodzeniu dziecka:

- *L. rhamnosus* GG, który był podawany kobietom w ciąży, a następnie kontynuowany przez 6 miesięcy w trakcie laktacji lub bezpośrednio podawany niemowlętom z grupy wyższego ryzyka; badanie nie wykazało skuteczności takiej suplementacji [skumulowana częstość (0-2. r.ż.) RR: 1,87; 95% CI: 0,74-4,69] w odniesieniu do ryzyka alergii na białka mleka krowiego (ABMK)<sup>44</sup>;
- *B. bifidum* W23, *B. lactis* W52, i *Lactococcus lactis* W58 – kombinacja była stosowana u kobiet ciężarnych (6 tyg.), a następnie kontynuowana przez rok u niemowląt; wykazano niewielki wpływ na zmniejszenie ryzyka alergii na pokarm ( $p > 0,05$ ), autorzy badania nie podali jednak szczegółowych danych<sup>21</sup>.

Z uwagi na ograniczone dane autorzy tego przeglądu ocenili, że skuteczność probiotyków w zapobieganiu IgE-zależnej alergii na pokarm jest niska lub żadna.

#### Wniosek

**Dowody na skuteczność doustnej suplementacji probiotykami w okresie pre- i/lub postnatalnym w IgE-zależnej alergii na pokarm są ograniczone. Wykazywany pozytywny efekt był szczepozależny.**

## Probiotyki w leczeniu AZS

Skuteczność probiotyków w leczeniu AZS oceniano w kilku przeglądach systematycznych<sup>45-48</sup>. Autorzy najbardziej aktualnego (2018) przeglądu *Cochrane* zidentyfikowali 39 badań z randomizacją, którym objęto 2599 pacjentów od 1. do 55. r.ż. z umiarkowaną lub ciężką egzemą<sup>45</sup>. Oceniono skuteczność probiotyków w porównaniu z placebo. Większość badań (33/39) przeprowadzono u dzieci. Jako probiotyki zastosowano bakterie z gatunku *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, 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 wg uczestników lub rodziców w skali *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) (oceniającej świąd oraz utratę snu pod koniec leczenia) [13 badań; n = 754, różnica średnich (ang. *mean difference*, MD): -0,44; 95% CI: -1,22-0,33];
- podobną jakość życia pacjentów z egzemą ocenianą przez uczestników lub rodziców [6 badań; n = 552; standaryzowana różnica średnich (ang. *standardized mean difference*, SMD): 0,03; 95% CI: -0,36-0,42; niska jakość danych];
- niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia wyprysku ocenianego w skali SCORAD od 0 do 103 pkt (24 badania; n = 1596; MD: -3,91, 95% CI: od -5,86 do -1,96); za minimalną klinicznie istotną różnicę przyjęto 8,7 pkt;
- podobne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (7 badań; n = 402; RR: 1,54; 95% CI: 0,90-2,63).

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 probiotyki wraz z prebiotykami, czyli synbiotyki) oraz punktów końcowych (w tym metod ich oceny), oraz na zróżnicowanie metodologiczne.

### Ocena wybranych probiotyków

#### *L. rhamnosus* GG

Skuteczność *L. rhamnosus* GG w leczeniu AZS oceniono w kilku badaniach z randomizacją<sup>49-55</sup>. Tylko w części dokonano porównania skuteczności leczenia w grupie otrzymującej *L. rhamnosus* GG z grupą kontrolną, nie wykazując jednak różnic między badanymi grupami. Podsumowując, w przypadku *L. rhamnosus* GG nie potwierdzono skuteczności w leczeniu AZS.

#### *L. sakei* KCTC 10755BP

Woo i wsp.<sup>56</sup> w badaniu z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby ocenili skuteczność *L. sakei*

w leczeniu dzieci (w wieku 2.-10. r.ż.) z zespołem atopowego wyprysku/zapalenia skóry. Analizą objęto 75 (85%) pacjentów. 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) vs 35,8 (31,9-39,8); MD: -7 pkt (od -12,2 do -1,8);  $p = 0,01$ ];
- zmniejszenie zakresu i nasilenia AZS [odpowiednio: 22,7 (19,8-25,6) vs 27,8 (24,7-31,0);  $p = 0,02$ ];
- podobne nasilenie świądu i zaburzenia snu [odpowiednio: 6,1 (4,9-7,4) vs 7,9 (6,5-9,3);  $p = 0,07$ ].

#### *L. fermentum* VR1-003PCC

Weston i wsp.<sup>57</sup> przeprowadzili badanie z randomizacją, którym objęto dzieci w wieku od 6. do 18. m.ż. z umiarkowanym lub ciężkim AZS. Badanie ukończyło 53/56 dzieci. W grupie otrzymującej *L. fermentum* ( $1 \times 10^9$  CFU 2 razy dziennie przez 8 tygodni), w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono w 16. tygodniu obserwacji:

- znamienne zmniejszenie indeksu SCORAD w grupie otrzymującej *L. fermentum* ( $p = 0,03$ ), ale nie w grupie placebo;
- większy odsetek dzieci, u których stwierdzono poprawę indeksu SCORAD w 16. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym [24 (92%) vs 17 (63%),  $p = 0,01$ ];
- większą liczbę dzieci z łagodnym AZS [14 (54%) vs 8 (30%)];

#### *L. plantarum* CJLP133 (*L. plantarum*)

Hani i wsp.<sup>58</sup> w badaniu z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym dzieci w wieku od 12 miesięcy do 13. r.ż., w grupie otrzymującej *L. plantarum* (w dawce  $0,5 \times 10^{10}$  CFU 2 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 vs 1,8;  $p = 0,004$ );
- podobną częstość stosowania miejscowych steroidów ( $p = 0,815$ ).

Wprawdzie autorzy wnioskowali, że suplementacja *L. plantarum* 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 wnioskowania o skuteczności badanego probiotyku.

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

Cukrowska i wsp.<sup>59</sup> w badaniu z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby, którym objęto 60 dzieci do 24. m.ż. z AZS (kryteria Hanifina i Rajki) i objawami ABMK, stwierdzili w grupie otrzymującej probiotyki (w dawce  $10^9$  CFU przez 3 miesiące),



w porównaniu z grupą kontrolną, po zakończeniu interwencji:

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

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

#### Wniosek

**Probiotyki – jako grupa – potencjalnie mogą odgrywać rolę w leczeniu AZS, ale wielkość efektu klinicznego bywa dyskusyjna. Nie wszystkie probiotyki są sobie równe. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania każdego z nich wymagają indywidualnej oceny. Rola poszczególnych probiotyków (stosowanych pojedynczo lub w kombinacjach) pozostaje niejasna, jednak niektóre – zwykle w pojedynczych badaniach – wykazywały korzystny efekt.**

## Probiotyki w leczeniu astmy

### Metaanaliza badań z randomizacją

Najbardziej aktualny przegląd systematyczny (2018), do którego zakwalifikowano 11 badań z randomizacją ( $n = 910$  dzieci), opublikowanych do listopada 2017 r., sugeruje pewną skuteczność probiotyków w prewencji astmy<sup>60</sup>. Zbiorcza analiza 3 z 11 włączonych badań wykazała w grupie otrzymującej probiotyki, w porównaniu z grupą kontrolną, większy odsetek dzieci z mniejszą liczbą epizodów napadów astmy [(3 badania;  $n = 215$ ; RR: 1,3 (95% CI: 1,06-1,59)]. Nie wykazano natomiast różnicy w: teście kontroli astmy u dzieci (2 badania;  $n = 143$ ); objawach astmy w ciągu dnia i w nocy (2 badania;  $n = 150$ ); liczbie dni bezobjawowych (2 badania;  $n = 221$ ); badaniach czynnościowych płuc (2 badania).

Włączone do tej analizy badania znacząco różniły się jednak w zakresie: badanych populacji w (6. m.ż.-16. r.ż.); rozpoznania astmy; rodzaju i długości interwencji (różne szczepy pojedyncze i mieszane) oraz oceny punktów końcowych. Dlatego wyniki i wnioski tej metaanalizy powinny być interpretowane z dużą ostrożnością.

#### Wniosek

**Probiotyki – jako grupa – potencjalnie mogą odgrywać rolę w leczeniu astmy, ale wielkość efektu klinicznego bywa dyskusyjna. Efekt kliniczny jest szczepozależny.**

## Probiotyki w leczeniu ANN

### Metaanaliza badań z randomizacją

Dokonano przeglądu systematycznego z metaanalizą badań z randomizacją (2016) (baza danych przeszukana do września 2015), którymi objęto 22 badania ( $n = 2242$ , w tym dzieci i dorosłych w wieku 2.-65. r.ż.)<sup>61</sup>. Analizowano probiotyki z rodzaju *Lactobacillus* (16 badań), w tym *L. paracasei* (5 badań) oraz *L. rhamnosus* GG (2 badania); z rodzaju *Bifidobacterium* (3 badania) oraz *E. coli* Nissle 1917 (1 badanie), a także kombinacje szczepów (2 badania). W 17 z zakwalifikowanych do analizy badań obserwowano w grupie otrzymującej probiotyki, w porównaniu z grupą kontrolną, pozytywne efekty kliniczne (poprawa w objawach ocznych i ze strony nosa).

#### Wniosek

**Probiotyki – jako grupa – potencjalnie mogą odgrywać rolę w leczeniu ANN, ale wielkość efektu klinicznego bywa dyskusyjna. Efekt kliniczny jest szczepozależny.**

## Probiotyki w leczeniu alergii na pokarm

### Metaanaliza badań z randomizacją

Przegląd systematyczny (2019) z metaanalizą ocenił skuteczność interwencji probiotycznych u dzieci z podejrzeniem i/lub potwierdzeniem ABMK. Autorzy zidentyfikowali 10 badań (opublikowanych do sierpnia 2018), którymi objęto 845 dzieci<sup>62</sup>.

Metaanaliza wykazała brak wpływu suplementacji probiotykami na wcześniejsze ustąpienie krwawienia z przewodu pokarmowego u dzieci z podejrzeniem ABMK [2 badania;  $n = 87$ ; RR: 1,45 (95% CI: 0,96-2,18)]. Natomiast w grupie z potwierdzoną ABMK stwierdzono wyższą częstość nabywania tolerancji na mleko w 3. r.ż. wśród dzieci suplementowanych probiotykami [4 badania;  $n = 493$ ; RR: 1,47; 95% CI: (1,17-1,84)]. Analizowane badania obejmowały także dzieci, które otrzymywały *L. rhamnosus* GG wraz z hydrolizatem kazeiny, zatem efekt kliniczny może być wynikiem tej złożonej interwencji.

#### Wniosek

**Dowody na skuteczność probiotyków w leczeniu ABMK są ograniczone.**

## Prebiotyki

### Wpływ prebiotyków na mikrobiotę

Zidentyfikowano zaledwie 1 badanie z randomizacją oceniające wpływ podawania hydrolizatu o nieznacznym stopniu hydrolizy białka wzbogaconego prebiotykami [galaktooligosacharydami (GOS) i fruktooligosacharydami (FOS) w stężeniu 0,68 g/100 ml w stosunku 9:1 oraz oligosacharydami pektynowymi w stężeniu 0,12 g/100 ml] na skład i aktywność mikrobioty



jelitowej u niemowląt z grupy ryzyka rozwoju alergii<sup>63</sup>. Do analizy losowo wybrano dzieci włączone do wieloosrodkowego badania (PATCH trial<sup>64</sup>). Grupę kontrolną stanowiły niemowlęta otrzymujące mieszankę bez prebiotyku oraz niemowlęta karmione piersią. Mikrobiotę badano w 4. i 26. t.ż. Wykazano, że mieszanka z prebiotykami indukowała zmiany składu i aktywności mikrobioty jelitowej w kierunku dzieci karmionych piersią (wzrost bifidobakterii, spadek gatunków *Clostridium* i *Lachnospiraceae*, obniżenie pH kału).

#### Wniosek

**Ograniczone dane wskazują, że oceniane prebiotyki mogą korzystnie wpływać na skład i aktywność mikrobioty jelitowej w grupach ryzyka rozwoju alergii.**

#### Wpływ prebiotyków na parametry immunologiczne

W jednym z badań z randomizacją, kontrolowanym placebo, z zastosowaniem prebiotyków (80 niemowląt otrzymujących mleko modyfikowane zawierające GOS/FOS), wykazano zwiększone wydzielanie sIgA oraz  $\alpha$ -1-3 defensyny w ślinie, a także lizozymu w stolcu niemowląt w zależności od rodzaju żywienia<sup>65</sup>. W kolejnym badaniu, z udziałem 862 dzieci z grupy ryzyka alergii<sup>64</sup>, ochotnicy otrzymali hydrolyzaty o nieznacznym stopniu hydrolizy wzbogacony prebiotykami (GOS i FOS w stosunku 9:1 z oligosacharydami pektynowymi pAOS). Stwierdzono znamienne niższe stężenia swoistej IgG1 dla mleka krowiego w grupie z interwencją oraz podwyższony odsetek plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych o fenotypie CD11c<sup>lo</sup>CD123w<sup>hi</sup> przy braku różnic w całkowitych populacjach komórek dendrytycznych (mDC). Niemowlęta w grupie aktywnej miały także istotnie wyższy odsetek komórek regulatorowych CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>Foxp3<sup>hi</sup> Treg. Grupy z interwencją i placebo wykazywały różnice w stężeniach cytokin (wyższe stężenie IL-4, IL-13, IFN- $\gamma$  i TNF w grupie z interwencją)<sup>64</sup>. Gruber i wsp. nie stwierdzili różnic w stężeniu IgE specyficznych dla mleka krowiego i jaja kurzego w 12. m.ż. pomiędzy niemowlętami karmionymi mlekiem modyfikowanym suplementowanym GOS/FOS i pAOS (85:15) a niemowlętami bez interwencji<sup>66</sup>.

#### Wniosek

**Prebiotyki potencjalnie mogą mieć efekt immunomodulacyjny, ale dotychczasowe dane są zbyt skąpe, by można było formułować mocne rekomendacje kliniczne.**

#### Prebiotyki w zapobieganiu chorobom alergicznym

##### Metaanalizy badań z randomizacją

Wyniki przeglądu *Cochrane* (2013), do którego zakwalifikowano 13 badań z randomizacją, wykazały,

że doustna suplementacja prebiotykami zmniejsza ryzyko wystąpienia egzemy<sup>67</sup>. Nie analizowano poszczególnych prebiotyków.

W 2017 r. opublikowano przegląd systematyczny z metaanalizą obejmujący 22 badania z randomizacją, z okresem obserwacji od 4 tygodni do 2 lat<sup>68</sup>. Sześć badań oceniało efekt prebiotyków w prewencji AZS<sup>64,66,69-72</sup>. Względne ryzyko wystąpienia AZS w grupie otrzymującej prebiotyki i w grupie kontrolnej było podobne (RR: 0,68; 95% CI: 0,40-1,15). W 2 badaniach oceniających ryzyko wystąpienia astmy/świszczącego oddechu stosowanie prebiotyków obniżało ryzyko astmy i świszczącego oddechu w stosunku do grupy kontrolnej (RR: 0,37; 95% CI: 0,17-0,90)<sup>66,69</sup>. Zastrzeżenia budzi mała liczebność badanych grup, brak precyzyjnej definicji „świszczącego oddechu” oraz fakt, iż nie zawsze odzwierciedla on ryzyko wystąpienia astmy. Nie stwierdzono wpływu suplementacji 0,8 g/100 ml GOS/FOS w 1. półroczu życia na występowanie astmy w 5. r.ż.<sup>68</sup>. Wpływ prebiotyku na wystąpienie alergii na pokarm oceniono w 1 badaniu<sup>69</sup>. W grupie otrzymującej 0,8 g / 100 ml GOS i FOS w stosunku 9:1, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono mniejsze ryzyko wystąpienia alergii na pokarm, ale różnica była z pogranicza istotności statystycznej (RR: 0,28; 95% CI: 0,08-1,0). Autorzy przeglądu stwierdzają, że aktualnie dostępne dane dotyczące zmniejszenia ryzyka rozwoju schorzeń alergicznych pod wpływem suplementacji prebiotykami są bardzo niepewne. Nie analizowano poszczególnych prebiotyków.

##### Dodatkowe badania z randomizacją

Trzy prace oceniające rolę prebiotyków w prewencji chorób alergicznych nie znalazły się w ww. metaanalizie<sup>73-75</sup>.

Bozensky i wsp. w badaniu niemowląt z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku alergii nie stwierdzili różnic w punktacji SCORAD pomiędzy grupą otrzymującą hydrolyzaty białka o nieznacznym stopniu hydrolizy (HA) z 0,5 g/100 ml GOS a grupą kontrolną otrzymującą taką samą mieszankę bez prebiotyku<sup>73</sup>.

Rannuci i wsp. nie stwierdzili różnic w częstości występowania AZS u dzieci z rodzinnym ryzykiem wystąpienia alergii w grupie otrzymującej mleko modyfikowane suplementowane GOS i polidekstrozą (GOS/PDX) 0,4 g/100 ml (1:1) ani w grupie kontrolnej, która otrzymywała mleko modyfikowane niesuplementowane<sup>74</sup>.

Oceniając wpływ prebiotyku na wystąpienie jakiegokolwiek alergii, Sierra i wsp. nie stwierdzili różnic pomiędzy grupą otrzymującą mleko modyfikowane z GOS w dawce 0,44 g/100 ml w mleku początkowym i 0,5 g/100 ml w mleku następnym a gru-

pą kontrolną otrzymującą mleko modyfikowane bez suplementacji (RR: 1,39; 95% CI: 0,91-2,12)<sup>75</sup>.

#### Wniosek

**Brak jest pewnych dowodów na korzystny efekt doustnej suplementacji prebiotykami u niemowląt w prewencji chorób alergicznych.**

## Synbiotyki

### Wpływ synbiotyków na mikrobiotę

Autorzy tego przeglądu zidentyfikowali 4 badania z randomizacją oceniające wpływ synbiotyków na mikrobiotę jelitową u dzieci z grup ryzyka rozwoju alergii oraz u dzieci leczonych z powodu alergii<sup>34,74,76,77</sup>.

W 2 pracach oceniano efekty synbiotyku o tym samym składzie w grupach ryzyka<sup>36,76</sup>. W pierwszej z nich synbiotyk zawierający *B. breve* Bb99, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS, *L. rhamnosus* Lc705 i *L. rhamnosus* GG oraz prebiotyczny GOS aplikowany postnatalnie przez 6 miesięcy oraz prenatalnie w ostatnim trymestrze ciąży (ale tylko probiotyk, bez dodatku GOS), wpływał na wzrost *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* i *Propionibacterium* w próbkach kału niemowląt jedynie w czasie podawania synbiotyku, tj. po 3 i 6 miesiącach suplementacji<sup>36</sup>. Nie stwierdzono różnic w składzie mikrobioty jelitowej w 24. m.ż.<sup>36</sup>.

W drugim badaniu analizowano wpływ synbiotyków w połączeniu z innymi czynnikami mającymi znaczenie w kształtowaniu mikrobioty<sup>76</sup>. Wyodrębniono grupę niemowląt urodzonych drogą cięcia cesarskiego (tylko w tej grupie obserwowano w innym badaniu zmniejszenie ryzyka rozwoju alergii po prenatalnej aplikacji mieszaniny probiotyków) i leczonych antybiotykami<sup>77</sup>. U dzieci urodzonych naturalnie i karmionych piersią w grupie z synbiotykiem obserwowano wzrost bifidobakterii z dominacją gatunku *B. breve*<sup>74</sup>. U dzieci z dysbiozą spowodowaną cięciem cesarskim synbiotyk indukował wzrost *Bifidobacterium* i *Bacteroidetes* porównywalny z dziećmi urodzonymi naturalnie, głównie w grupie karmionej piersią. Podobny efekt obserwowano u dzieci leczonych antybiotykami.

U dzieci leczonych z powodu IgE-niezależnej ABMK oceniano wpływ mieszanki aminokwasowej wzbogaconej w synbiotyki (*B. breve* M16V + FOS z inuliną) na mikrobiom jelitowy w porównaniu z grupą kontrolną leczoną niewzbogaconą mieszaną aminokwasową<sup>78</sup>. Mieszanka synbiotyczna indukowała znamienne statystycznie wzrost procentowy bifidobakterii i spadek odsetka *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides*. Zmiany składu mikrobioty osiągały wartości obserwowane u dzieci zdrowych karmionych piersią. U niemowląt z AZS leczonych hydrolyzatem serwatki wzbogaconym w ten sam syn-

biotyk (*B. breve* M16V + GOS/FOS) obserwowano, w porównaniu z grupą kontrolną leczoną hydrolyzatem serwatki, wzrost procentowy bifidobakterii i spadek *Clostridium lituseburense/Clostridium histolyticum* i *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides*<sup>79</sup>.

#### Wniosek

**Poddane ocenie synbiotyki podawane w zapobieganiu chorobom alergicznym mogą korzystnie wpływać na skład i aktywność mikrobioty jelitowej, szczególnie w grupie dzieci urodzonych przez cięcie cesarskie i leczonych antybiotykami. Badane synbiotyki mogą również modulować skład mikrobioty u niemowląt leczonych z powodu alergii.**

### Wpływ synbiotyków na parametry immunologiczne

Suplementacja synbiotykiem złożonym z *L. rhamnosus* GG i LC705 oraz *B. breve* Bb99 i *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermani* JS połączonych z prebiotycznymi GOS podawanymi w okresie przed urodzeniem i po urodzeniu wpływała na wzrost stężenia sIgA w kale u 3-miesięcznych niemowląt oraz wzrost tych samych przeciwciał w osoczu u niemowląt w wieku 6 miesięcy<sup>80,81</sup>. W innym badaniu, w grupie 20 irańskich (10/10) pacjentów w wieku od 9 do 53 lat z rozpoznaniem ANN, stosowanie synbiotyków (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *B. longum*, *L. bulgaricus* + FOS) przez 2 miesiące wiązało się ze znamienne mniejszą ( $p = 0,0001$ ) ekspresją genu dla IL-17 (jako jedynego spośród 6 innych genów dla cytokin: IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-17, TGF- $\beta$  oraz FoxP3) w 6. miesiącu od początku interwencji<sup>82</sup>.

#### Wniosek

**Dotychczasowe dane z badań z randomizacją są zbyt skąpe, żeby można było na ich podstawie formułować wnioski dotyczące wpływu badanych synbiotyków na parametry immunologiczne.**

## Synbiotyki w zapobieganiu AZS

### Metaanaliza badań z randomizacją

Do sierpnia 2020 r. opublikowano 1 przegląd systematyczny z metaanalizą badań z randomizacją (Chang 2016<sup>83</sup>) dotyczący stosowania synbiotyków w prewencji AZS. Analizą objęto 2 badania<sup>84,85</sup>, do których zakwalifikowano 1320 dzieci w wieku 0-6 miesięcy. W 1 badaniu oceniano *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103), LC705 (DSM 7061), *B. breve* Bb99 (DSM 13692), *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS (DSM 7076) + GOS; w drugim – *L. rhamnosus* LCS-742, *B. longum* subsp. *infantis* M63 + GOS (96%) + FOS (4%). Ryzyko wystąpienia AZS w grupie dzieci otrzymujących synbiotyki w porównaniu z dziećmi z grupy placebo było podobne [RR: 0,44 (95% CI: 0,11-1,83)]<sup>83</sup>.

### Dodatkowe badania z randomizacją

Synbiotyki w profilaktyce rozwoju AZS, alergii na pokarm oraz uczulenia na alergeny wziewne i pokarmowe były oceniane w 1 dodatkowym badaniu z randomizacją<sup>86</sup>. Uczestniczyło w nim 549 (274/275) noworodków urodzonych o czasie. Grupę aktywną podzielono na 2 podgrupy – w pierwszej podawano *B. bifidum* + FOS i stosowano emolient do nawilżania skóry (n = 137), w grupie drugiej podawano wyłącznie *B. bifidum* + FOS (n = 137). Grupę kontrolną również podzielono na 2 podgrupy – w pierwszej stosowano wyłącznie emolient do nawilżania skóry (n = 138), w drugiej nie stosowano żadnych interwencji (n = 137). Badanie prowadzono przez 6 miesięcy. Nie uzyskano statystycznie znaczących różnic pomiędzy podgrupami w prewencji AZS, alergii pokarmowej, oraz częstości uczuleń na alergeny wziewne i pokarmowe.

#### Wniosek

**Nie wykazano prewencyjnej roli ocenianych w badaniach synbiotyków w stosunku do rozwoju AZS.**

### Synbiotyki w zapobieganiu astmie

Synbiotyki w profilaktyce rozwoju astmy u dzieci z AZS oceniano w 1 badaniu z randomizacją<sup>79</sup>. Włączono do niego 90 (46/44) niemowląt poniżej 7. m.ż. z rozpoznaniem AZS (SCORAD < 15). W grupie aktywnej podawano mieszanek białek serwatkowych o wysokim stopniu hydrolizy wraz z *B. breve* M-16V oraz GOS (90%)/FOS (10%). W grupie kontrolnej podawano wyłącznie mieszanek białek serwatkowych o znacznym stopniu hydrolizy. Badanie prowadzono przez 12 tygodni. W grupie, której podawano synbiotyki, uzyskano znacząco niższą częstość epizodów świszczącego i/lub głośnego oddechu występujących poza infekcjami dróg oddechowych, w okresie 12 miesięcy od początku interwencji [odpowiednio: 2,8% vs 30,8%; bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ang. *absolute risk reduction*, ARR): 28%; 95% CI: 12,5-43,3%]. Ponadto w tym samym okresie w grupie aktywnej, w porównaniu z kontrolną, stwierdzono znacząco niższą częstość stosowania leków przeciwastmatycznych (odpowiednio: 5,6% vs 25,6%; ARR: 20,1%; 95% CI: 4,5 do 35,7%).

#### Wniosek

**Wyniki pojedynczego badania wskazują, że badany synbiotyk zmniejszał ryzyko rozwoju astmy u niemowląt i dzieci do 2. r.ż. z AZS.**

### Synbiotyki w leczeniu AZS

#### Metaanaliza badań z randomizacją

Chang i wsp.<sup>83</sup> zidentyfikowali 6 badań<sup>36,79,87-90</sup> oceniających wpływ synbiotyków na leczenie AZS (369 dzieci w wieku 0-14 lat). Obserwowano zmianę indeksu SCORAD w grupie dzieci leczonych synbio-

tykami, w porównaniu z grupą kontrolną, w 8. tygodniu interwencji [ważona różnica średnich (ang. *weighted mean difference*, WMD): -6,65 (95% CI: -11,43 do -1,68)<sup>83</sup>. Analiza w podgrupach wykazała, że znamienne efekt uzyskano wyłącznie w przypadku równoczesnego stosowania kilku szczepów bakteryjnych (WMD: -7,32; 95% CI: od -13,98 do -0,66) oraz kiedy podawano je dzieciom w wieku 12 miesięcy lub starszym (WMD: -7,37; 95% CI: od -14,66 do -0,07)<sup>83</sup>.

#### Dodatkowe badanie z randomizacją

Zidentyfikowano 1 badanie z randomizacją, do którego włączono 54 dzieci (27/27) w wieku od 1 do 24 miesięcy<sup>91</sup>. W grupie aktywnej podawano *L. rhamnosus* CBT LR5, *L. reuteri* CBT LR3, *B. infantis* CBT BI3 + FOS. W grupie kontrolnej podawano placebo. Badanie prowadzono przez 2 miesiące. Uzyskano znamienne obniżenie SCORAD w grupie aktywnej w stosunku do grupy kontrolnej (-13,9;  $p < 0,001$ ).

#### Wniosek

**Synbiotyki mogą obniżyć stopień ciężkości AZS u dzieci w pierwszych 2 latach życia. Efekt ten wykazano wyłącznie w przypadku równoczesnego stosowania kilku szczepów bakteryjnych.**

### Synbiotyki w leczeniu astmy

Zidentyfikowano 1 badanie z randomizacją<sup>92</sup>, do którego włączono 72 dzieci (36/36) w wieku 6-12 lat. W grupie aktywnej podawano *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus* + FOS, w grupie kontrolnej zaś placebo. Badanie trwało 2 miesiące. W grupie, w której podawano synbiotyki, liczba infekcji wirusowych układu oddechowego była znacząco mniejsza niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: 0,60 vs 0,92;  $p < 0,046$ ). Ponadto w grupie aktywnej obserwowano znacząco mniejszą częstość stosowania salbutamolu ( $p = 0,017$ ).

#### Wniosek

**Wyniki pojedynczego badania wskazują, że badany synbiotyk korzystnie wpływał na kontrolę astmy u dzieci szkolnych.**

### Podsumowanie

W pracy podsumowano dane z badań z randomizacją lub ich metaanaliz, w których oceniano skuteczność kliniczną probiotyków, prebiotyków oraz synbiotyków w wybranych chorobach alergicznych. Analizowano wyniki badań z randomizacją opublikowanych do lipca 2020 r.

- Poddane ocenie probiotyki podawane prewencyjnie w grupie ryzyka rozwoju alergii mogą modyfikować skład i aktywność funkcjonalną mikrobioty jelitowej. Wpływ był szczepozależny.



- Niektóre szczepy probiotyczne wykazują efekt immunomodulacyjny (obniżenie wydzielania cytokin typu Th2, zwiększenie aktywności odpowiedzi Th1, uszczelnianie bariery śluzówkowej, zwiększenie sekrecji IgA oraz stymulacja mechanizmów regulatorowych). Efekty są w znacznej mierze szczepozależne.
- Probiotyki – jako grupa – potencjalnie mogą odgrywać rolę w zapobieganiu AZS, ale wielkość efektu klinicznego bywa dyskusyjna. Nie wszystkie probiotyki są sobie równe. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania każdego z nich wymagają indywidualnej oceny. Rola poszczególnych probiotyków (stosowanych pojedynczo lub w kombinacjach) pozostaje niejasna, jednak niektóre – zwykle w pojedynczych badaniach – wykazywały korzystny efekt.
- Probiotyki nie odgrywają roli w zapobieganiu astmie.
- Probiotyki nie odgrywają roli w zapobieganiu ANN.
- Dowody na skuteczność doustnej suplementacji probiotykami w okresie pre- i/lub postnatalnym w IgE-zależnej alergii na pokarm są ograniczone. Wykazywany pozytywny efekt był szczepozależny.
- Probiotyki – jako grupa – potencjalnie mogą odgrywać rolę w leczeniu AZS, ale wielkość efektu klinicznego bywa dyskusyjna. Nie wszystkie probiotyki są sobie równe. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania każdego z nich wymagają indywidualnej oceny. Rola poszczególnych probiotyków (stosowanych pojedynczo lub w kombinacjach) pozostaje niejasna, jednak niektóre – zwykle w pojedynczych badaniach – wykazywały korzystny efekt.
- Probiotyki – jako grupa – potencjalnie mogą odgrywać rolę w leczeniu astmy, ale wielkość efektu klinicznego bywa dyskusyjna. Efekt kliniczny jest szczepozależny.
- Probiotyki – jako grupa – potencjalnie mogą odgrywać rolę w leczeniu ANN, ale wielkość efektu klinicznego bywa dyskusyjna. Efekt kliniczny jest szczepozależny.
- Dowody na skuteczność probiotyków w leczeniu ABMK są ograniczone.
- Ograniczone dane wskazują, że oceniane prebiotyki mogą korzystnie wpływać na skład i aktywność mikrobioty jelitowej w grupach ryzyka rozwoju alergii.
- Prebiotyki potencjalnie mogą wywierać efekt immunomodulacyjny, ale dane są ograniczone.
- Brak jest pewnych dowodów na korzystny efekt doustnej suplementacji prebiotykami u niemowląt w prewencji chorób alergicznych.
- Poddane ocenie synbiotyki podawane w zapobieganiu chorobom alergicznym mogą korzystnie wpływać na skład i aktywność mikrobioty jelitowej, szczególnie w grupie dzieci urodzonych przez cięcie



## DO ZAPAMIĘTANIA

- Modyfikacje mikrobioty przewodu pokarmowego poprzez zastosowanie probiotyków, prebiotyków lub synbiotyków są obiecującym, nowoczesnym podejściem zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu chorób alergicznych.
- Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki potencjalnie mogą odgrywać rolę w zapobieganiu lub leczeniu alergii, choć wielkość efektu klinicznego bywa dyskusyjna.
- Nie wszystkie probiotyki, prebiotyki i synbiotyki są sobie równe.
- Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania każdego z nich wymagają oddzielnej oceny.

cesarskie i leczonych antybiotykami. Badane synbiotyki mogą również modulować skład mikrobioty u niemowląt leczonych z powodu alergii.

- Dotychczasowe dane z badań z randomizacją są zbyt skąpe, żeby można było na ich podstawie formułować wnioski dotyczące wpływu badanych synbiotyków na parametry immunologiczne.
- Nie wykazano prewencyjnej roli ocenianych w badaniach synbiotyków w stosunku do rozwoju AZS.
- Wyniki pojedynczego badania wskazują, że badany synbiotyk zmniejszał ryzyko rozwoju astmy u niemowląt i dzieci do 2. r.ż. z AZS.
- Synbiotyki mogą obniżyć stopień ciężkości AZS u dzieci w pierwszych 2 latach życia. Efekt ten wykazano wyłącznie w przypadku równoczesnego stosowania kilku szczepów bakteryjnych.
- Wyniki pojedynczego badania wskazują, że badany synbiotyk korzystnie wpływał na kontrolę astmy u dzieci szkolnych.

Wykaz tabel (dostępne *on-line* na [www.standardy.pl](http://www.standardy.pl))

- Probiotyki. Wpływ na mikrobiotę. Podsumowanie badań z randomizacją
- Probiotyki w profilaktyce alergii
- Probiotyki w leczeniu egzemy, alergicznego nieżytu nosa (ANN), astmy, alergii na pokarm
- Prebiotyki. Wpływ na parametry immunologiczne
- Prebiotyki. Wpływ suplementacji na kliniczne punkty końcowe
- Probiotyki. Profilaktyka i leczenie alergii
- Synbiotyki. Wpływ na mikrobiotę. Podsumowanie badań z randomizacją
- Synbiotyki. Profilaktyka alergii
- Synbiotyki. Leczenie alergii

prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska

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

[hanna.szajewska@wum.edu.pl](mailto:hanna.szajewska@wum.edu.pl)



**Deklaracja potencjalnych konfliktów interesów**

**Hanna Szajewska** – brała udział jako badacz i/lub konsultant i/lub prelegent Arla, Bayer, Biogaia, Biocodex, Ch. Hansen, Danone, Nestlé, Nestlé Nutrition Institute, Nutricia.

**Andrea Horvath** – brała udział jako badacz i/lub konsultant i/lub prelegent Nestlé Nutrition Institute, Mead Johnson Nutrition, Nutricia.

**Łukasz Błażowski** – otrzymywał honoraria wykładowe od Nutricia, Mead Johnson Nutrition, Biomed.

**Bożena Cukrowska** – brała udział jako badacz i/lub konsultant i/lub prelegent Danone, Nutricia, Polpharma, Biomed, Apotex.

**Wojciech Feleszko** – otrzymywał honoraria wykładowe od Danone, Nutricia i Bayer.

**Elżbieta Jarocka-Cyrta** – brała udział jako konsultant i/lub prelegent Nutricia, Mead Johnson Nutrition.

**Ryszard Kurzawa** – otrzymywał honoraria wykładowe od Nutricia, Mead Johnson Nutrition, Biomed.

**PIŚMIENNICTWO**

- 1 Rona RJ, Keil T, Summers C i wsp. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638-646.
- 2 Lyons SA, Clausen M, Knulst AC i wsp. Prevalence of Food Sensitization and Food Allergy in Children Across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2736-2746.e2739.
- 3 Hanson M, Gluckman P. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications. *Am J Clin Nutr* 2011;94(Suppl. 6):1754-1758.
- 4 Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ* 2017;356:j831.
- 5 Melli LC, do Carmo-Rodrigues MS, Araújo-Filho HB i wsp. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;44:177-188.
- 6 Sokolowska M, Frei R, Lunjani N i wsp. Microbiome and asthma. *Asthma Res Pract* 2018;4:1.
- 7 Vandenplas Y, Carnielli VP, Książyk J i wsp. Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition* 2020;78:110812.
- 8 Renz H, Skevaki C. Early life microbial exposures and allergy risks: opportunities for prevention. *Nat Rev Immunol* 2020.
- 9 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.
- 10 Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME i wsp. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2017;14:491-502.
- 11 Swanson KS. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2020.
- 12 Szajewska H, Horvath A, Błażowski Ł i wsp. Probiotyki, prebiotyki, synbiotyki w zapobieganiu chorobom alergicznym i ich leczeniu – stanowisko Grupy Ekspertów. *Stand Med Pediatr* 2020;17:733-735
- 13 Binda S, Hill C, Johansen E i wsp. Criteria to Qualify Microorganisms as “Probiotic” in Foods and Dietary Supplements. *Front Microbiol* 2020;11:1662.
- 14 Zheng J, Wittouck S, Salvetti E i wsp. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2020;70:2782-2858.
- 15 Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ i wsp. Prenatal administration of *Lactobacillus rhamnosus* has no effect on the diversity of the early infant gut microbiota. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2012;23:255-258.
- 16 Durack J, Kimes NE, Lin DL i wsp. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Nat Commun* 2018;9:707.
- 17 Rutten NB, Gorissen DM, Eck A i wsp. Long Term Development of Gut Microbiota Composition in Atopic Children: Impact of Probiotics. *PLoS one* 2015;10:e0137681.
- 18 Murphy R, Morgan XC, Wang XY i wsp. Eczema-protective probiotic alters infant gut microbiome functional capacity but not composition: sub-sample analysis from a RCT. *Beneficial microbes* 2019;10:5-17.
- 19 West CE, Dzidic M, Prescott SL i wsp. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int* 2017;66:529-538.
- 20 West CE, Hammarstrom ML, Hernell O. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:430-437.
- 21 Niers L, Martin R, Rijkers G i wsp. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy* 2009;64:1349-1358.
- 22 Forsberg A, Abrahamsson TR, Bjorksten B i wsp. Pre- and post-natal *Lactobacillus reuteri* supplementation decreases allergen responsiveness in infancy. *Clin Exp Allergy* 2013;43:434-442.
- 23 Abrahamsson TR, Sandberg Abenius M, Forsberg A i wsp. A Th1/Th2-associated chemokine imbalance during infancy in children developing eczema, wheeze and sensitization. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1729-1739.
- 24 Prescott SL, Wickens K, Westcott L i wsp. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* or *Bifidobacterium lactis* probiotics in pregnancy increases cord blood interferon- $\gamma$  and breast milk transforming growth factor- $\beta$  and immunoglobulin A detection. *Clinical & Experimental Allergy* 2008;38:1606-1614.
- 25 Ro ADB, Simpson MR, Ro TB i wsp. Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1014-1021.
- 26 Sheikh A, Giti H, Heibor MR i wsp. *Lactobacillus Delbrueckii* subsp. *Bulgarius* Modulates the Secretion of Th1/Th2 and Treg Cell-Related Cytokines by PBMCs from Patients with Atopic Dermatitis. *Drug Res (Stuttg)* 2017;67:724-729.
- 27 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.
- 28 Cuello-Garcia 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.
- 29 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.
- 30 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).
- 31 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.
- 32 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.

- <sup>33</sup> 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.
- <sup>34</sup> 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.
- <sup>35</sup> 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.
- <sup>36</sup> Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T i wsp. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:192-198.
- <sup>37</sup> 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.
- <sup>38</sup> Du X, Wang L, Wu S i wsp. Efficacy of probiotic supplementary therapy for asthma, allergic rhinitis, and wheeze: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:250-260.
- <sup>39</sup> Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T i wsp. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;119:1019-1021.
- <sup>40</sup> de Silva D, Halken S, Singh C i wsp. Preventing immediate-onset food allergy in infants, children and adults: Systematic review protocol. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2020;31:243-249.
- <sup>41</sup> Prescott SL, Wiltschut J, Taylor A i wsp. Early markers of allergic disease in a primary prevention study using probiotics: 2.5-year follow-up phase. *Allergy* 2008;63:1481-1490.
- <sup>42</sup> Plummer EL, Chebar Lozinsky A, Tobin JM i wsp. Postnatal probiotics and allergic disease in very preterm infants: Sub-study to the ProPremis randomized trial. *Allergy* 2020;75:127-136.
- <sup>43</sup> Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaïnes P i wsp. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:175-183.
- <sup>44</sup> Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T i wsp. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869-1871.
- <sup>45</sup> Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ i wsp. Probiotics for treating eczema. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;11:Cd006135.
- <sup>46</sup> Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:626-634.
- <sup>47</sup> 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.e111.
- <sup>48</sup> 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.
- <sup>49</sup> 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.
- <sup>50</sup> 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.
- <sup>51</sup> 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.
- <sup>52</sup> 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.
- <sup>53</sup> 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.
- <sup>54</sup> 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.
- <sup>55</sup> Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2003;36:223-227.
- <sup>56</sup> 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.
- <sup>57</sup> Weston S, Halbert A, Richmond P i wsp. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood* 2005;90:892-897.
- <sup>58</sup> 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.
- <sup>59</sup> 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.
- <sup>60</sup> Lin J, Zhang Y, He C i wsp. Probiotics supplementation in children with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of paediatrics and child health* 2018;54:953-961.
- <sup>61</sup> Güvenç IA, Muluk NB, Mutlu F i wsp. Do probiotics have a role in the treatment of allergic rhinitis? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:157-175.
- <sup>62</sup> Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr* 2019;178:1139-1149.
- <sup>63</sup> Wopereis H, Sim K, Shaw A i wsp. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: Effects of prebiotics and role in eczema development. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2018;141:1334-1342.e1335.
- <sup>64</sup> Boyle RJ, Tang ML, Chiang WC i wsp. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy* 2016;71:701-710.
- <sup>65</sup> Ivakhnenko OS, Nyankovskyy SL. Effect of the specific infant formula mixture of oligosaccharides on local immunity and development of allergic and infectious disease in young children: randomized study. *Pediatrica Polska* 2013;88:398-404.
- <sup>66</sup> Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F i wsp. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;126:791-797.
- <sup>67</sup> Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013(3):cd006474.

- <sup>68</sup> Cuello-Garcia C, Fiocchi A, Pawankar R i wsp. Prebiotics for the prevention of allergies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2017;47:1468-1477.
- <sup>69</sup> Moro G, Arslanoglu S, Stahl B i wsp. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Archives of disease in childhood* 2006;91:814-819.
- <sup>70</sup> Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J i wsp. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr* 2008;138:1091-1095.
- <sup>71</sup> Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G i wsp. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012;26(Suppl. 3):49-59.
- <sup>72</sup> Ivakhnenko SO NSEotsifmooliadaoaidiycRsPP.
- <sup>73</sup> Boženský J, Hill M, Zelenka R i wsp. Prebiotics Do Not Influence the Severity of Atopic Dermatitis in Infants: A Randomised Controlled Trial. *PLoS one* 2015;10:e0142897.
- <sup>74</sup> Ranucci G, Buccigrossi V, Borgia E i wsp. Galacto-Oligosaccharide/Polidextrose Enriched Formula Protects against Respiratory Infections in Infants at High Risk of Atopy: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 2018;10(3).
- <sup>75</sup> Sierra C, Bernal MJ, Blasco J i wsp. Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2015;54:89-99.
- <sup>76</sup> Korpela K, Salonen A, Vepsäläinen O i wsp. Probiotic supplementation restores normal microbiota composition and function in antibiotic-treated and in caesarean-born infants. *Microbiome* 2018;6:182.
- <sup>77</sup> Kallio S, Kukkonen AK, Savilahti E i wsp. Perinatal probiotic intervention prevented allergic disease in a Caesarean-delivered subgroup at 13-year follow-up. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2019;49:506-515.
- <sup>78</sup> Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM i wsp. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatric research* 2018;83:677-686.
- <sup>79</sup> van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM i wsp. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2010;40:795-804.
- <sup>80</sup> Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T i wsp. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:67-73.
- <sup>81</sup> Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K i wsp. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin Exp Allergy* 2008;38:611-618.
- <sup>82</sup> Dehnavi S, Azad FJ, Hoseini RF i wsp. A significant decrease in the gene expression of interleukin-17 following the administration of synbiotic in patients with allergic rhinitis who underwent immunotherapy: A placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci* 2019;24:51.
- <sup>83</sup> 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.
- <sup>84</sup> Farid R, Ahanchian H, Jabbari F i wsp. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in children: a randomized-controlled trial. *Iran J Pediatr* 2011;21:225-230.
- <sup>85</sup> Wu KG, Li TH, Peng HJ. Lactobacillus salivarius plus fructo-oligosaccharide is superior to fructo-oligosaccharide alone for treating children with moderate to severe atopic dermatitis: a double-blind, randomized, clinical trial of efficacy and safety. *Br J Dermatol* 2012;166:129-136.
- <sup>86</sup> Dissanayake E, Tani Y, Nagai K i wsp. Skin Care and Synbiotics for Prevention of Atopic Dermatitis or Food Allergy in Newborn Infants: A 2 x 2 Factorial, Randomized, Non-Treatment Controlled Trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180:202-211.
- <sup>87</sup> Rozé JC, Barbarot S, Butel MJ i wsp. An α-lactalbumin-enriched and synbiotic-supplemented v. a standard infant formula: a multicentre, double-blind, randomised trial. *The British journal of nutrition* 2012;107:1616-1622.
- <sup>88</sup> Passeron T, Lacour JP, Fontas E i wsp. Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. *Allergy* 2006;61:431-437.
- <sup>89</sup> Gerasimov SV, Vasjuta VV, Myhovych OO i wsp. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Am J Clin Dermatol* 2010;11:351-361.
- <sup>90</sup> Shafei A, Moin M, Pourpak Z i wsp. Synbiotics could not reduce the scoring of childhood atopic dermatitis (SCORAD): a randomized double blind placebo-controlled trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2011;10:21-28.
- <sup>91</sup> Aldaghi M, Tehrani H, Karrabi M i wsp. The effect of multistrain synbiotic and vitamin D3 supplements on the severity of atopic dermatitis among infants under 1 year of age: a double-blind, randomized clinical trial study. *J Dermatol Treat* 2020;1-6.
- <sup>92</sup> Ahanchian H, Jafari SA, Ansari E i wsp. A multi-strain Synbiotic may reduce viral respiratory infections in asthmatic children: a randomized controlled trial. *Electron Physician* 2016;8:2833-2839.