

„Valami probiotikumot kérek!”

Dr. Kovács Ákos

házi gyermekorvos, az MGYT Evidencia Bizottságának tagja

A világszerte megjelenő, több mint 15.000 tudományos folyóiratot az ú.n. impact faktoruk alapján rangsorolják. Ez az évente frissülő adat lényegében egy adott folyóiratban megjelenő közlemények idézettségének számát jelöli, ami jól tükrözi az ezekben leírtak fontosságát, hitelességét, és így közvetve az ilyen cikkeket megjelentető folyóirat presztízsét, hatását, befolyását (impact) a tudományos közéletre. A listát egy kizárólag rákutatással foglalkozó elméleti folyóirat vezeti, majd ezt követi a második helyen, messze magasan a többi előtt egy, gyakorlati klinikai vizsgálatok eredményeit, ezek között gyermekgyógyászati vonatkozású, diagnosztikus és terápiás közleményeket is rendszeresen publikáló hetilap, a New England Journal of Medicine, népszerű nevén a NEJM*. Ami tehát a NEJM-ben megjelenik, arra általában érdemes odafigyelni. Tovább fokozza egy-egy terület jelentőségét, ha egy számban több, közel azonos témájú közlemény is megjelenik.

Igy történt ez múlt év novemberében is, amikor egy nemzetközi munkacsoport több, mint 1800, az USA és Kanada tizenhat nagy gyermekkorháza sürgősségi osztályának valamelyikén akut gastroenteritis tüneteivel jelentkező, 3 hónap és 4 év közötti életkorú gyermek kezelésében alkalmazott probiotikum, a Lactobacillus rhamnosus GG, sem a Lactobacillus rhamnosus GG, sem a Lactobacillus rhamnosus R0011 és egy Lactobacillus helveticus nevű törzset tartalmazó kombinált készítmény nem volt semmilyen érdemi hatással a tünetek alakulására, sem a hasmenés és hányásos napok számára, sem a jelentkező mellékhatások gyakoriságára.^{1,2} Az eredmény azért is meglepő, mert a Saccharomyces boulardii és a Lactobacillus reuteri mellett éppen a Lactobacillus rhamnosus GG

volt az a probiotikum, amelyet az ESPGHAN 2014-es ajánlása, bár alacsony minőségű bizonyítékokra hivatkozva, de mégis a gyermekkori akut gastroenteritis kiegészítő kezeléseként javasolt.³

Egy-egy ilyen negatív eredmény közlése azonban korántsem jelentheti azt, hogy egy sommás véleményt alkotva kijelentessük, hogy a probiotikumok, úgy, ahogy vannak, hatástalanok lennének. Ez éppen olyan nevetségesen általánosító vélemény volna, mint azt állítani, hogy az antibiotikumok hatástalanok, mert pl. a penicillinnek nincs látványos hatása az atípusos pneumonia lefolyására. Igen nagy hiba lenne ezen megfontolás alapján pl. azythromycint sem alkalmazni ilyen betegnél. **A modern antibiotikus terápia alapja éppen az a mindannyiunk számára egyértelmű gyakorlat, hogy különböző kórképek esetében, különböző típusos kórokozókra számítva, különböző antibiotikumot választunk. Sajnos ez a gondolkodásmód a probiotikumok esetében még messze nem tekinthető általánosnak, pedig az egyes törzsek teljesen különböző rezisztencia-spektruma pl. ezt maximálisan indokolná.** A nem megfelelően szabályozott, multimilliárdos egészségbiznisz azt eredményezte, hogy mára többszáz, különféle hasznos, vagy annak vélt probiotikum különféle dózisait tartalmazó, vény nélkül kapható készítmény áll rendelkezésre. A gyógyszerárban a beteg „valamilyen probiotikumot” vásárol, általában azt, amire a legutóbbi, „én a bélfőrád hasznos baktériuma vagyok” típusú tévéreklámból emlékszik.

A megfelelően gondos probiotikum-választás fontosságára hívja fel a figyelmet az a tény is, hogy az előzőekben tárgyalt közlemények

megjelenésével közel egyidőben egy másik, igen magas impact faktoral rendelkező tudományos folyóirat, a JAMA Pediatrics hasábjain egy 19 független vizsgálat adatait egyesítő metaanalízis jelent meg. Ez a közlemény a különböző probiotikumok hatását elemezve a funkcionális hasfájás kezelésében hatékonyak találta ezek alkalmazását, bár a rendelkezésre álló bizonyíték itt is alacsony, ill. mérsékelt minőségű (low-quality to moderate-quality evidence) volt.⁴ Ez feltehetően a metaanalízisek egyik legnagyobb hibájára utal, amikor a narancsot az almával keverve igyekszünk értékelni a különféle hasonló, de közel sem teljesen azonos gyümölcsök egyes tulajdonságait.⁵ Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy más-más kórképekben alkalmazva még egy adott probiotikum is különböző hatékonyságú lehet. Az előbbi, antibiotikumokkal kapcsolatos példát folytatva, az atípusos tüdőgyulladásban hatástalan penicillin a skarlátina kezelésében természetesen megfelelő választás lehet. Ezt a tényt igazolják a Lactobacillus reuteri alkalmazásával kapcsolatban a gyermek-gastroenterológia vezető folyóirata, a Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition által nemrégiben publikált két közlemény adatai is. Míg a Lactobacillus reuteri adása visszatérő hasfájás esetén egyaránt eredményesen befolyásolta a fájdalom jelentkezésének gyakoriságát és intenzitását, addig ugyanez a készítmény lactulose mellett funkcionális székrekedéssel küzdő gyermekeknek adva, semmilyen hatással nem volt a székletek állagára és gyakoriságára a csupán lactulose-val kezeltékhez képest.^{6,7} Mellékesen, a két kórkép kialakulásának mechanizmusába belegondolva ez az eredmény nem is annyira meglepő.

Mindezek a példák aláhúzzák a bizonyítékokra alapozott orvoslás gyakor-

latában alkalmazott ú.n. „strukturált klinikai kérdésfelvetés” fontosságát.⁸ Az elérhető legjobb bizonyítékok keresésekor először is magát a problémát kell megfogalmaznunk a természet számára megválaszolható formában. Valójában egy megfelelő mélységben és részletességgel strukturált, tudományosan megválaszolható kérdést kell feltennünk. Ennek megfogalmazásában segítséget jelent a PICO mozaiksó, ami a Patient, Intervention, Comparison, Outcome

angol szavak rövidítése. Vagyis: milyen betegcsoportról van szó, milyen beavatkozás hatására vagyunk kíváncsiak, mivel összehasonlítva, milyen eredmény tekintetében? Arra kérdésre, hogy „milyenek a probiotikumok”, nincs értelmes tudományos válasz. Arra viszont, hogy pl. óvodáskorú gyermekek akut gastroenteritisében (patient) az X készítmény alkalmazása (intervention) az egyéb tüneti szerekhez képest (comparison) csökkenti-e a hasmenéses napok szá-

mát (outcome) már láttuk, hogy van. Éppen ezért a „szedjük-e probiotikumot” általános kérdés is értelmetlen. **Csak akkor tudjuk betegeinket érdemi, hasznos tanáccsal ellátni, ha konkrétan meg tudjuk határozni, hogy melyik betegnek, milyen problémára milyen probiotikumot javasolunk.** Sajnos, ettől ma még igen messze járunk. A bizonyítékokon alapuló ajánlások ismerete és ezek konzekvens alkalmazása segítségünkre lehet a helyes döntésben (1. táblázat).

1. táblázat

Nemzetközi ajánlások a legkutatottabb és leggyakrabban alkalmazott probiotikus törzsek és kombinációk vonatkozásában az alábbi indikációkban^{3,9,10,11}

Indikáció	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	Lactobacillus rhamnosus GG	Lactobacillus reuteri DSM 17938	B. Lactis Bb12	B. clausii	Lactobacillus rhamnosus GG + Bb 12	B. breve BR03+B632	L. Paracasei L. rhamnosus St. Thermophilus L. acidophilus B. breve B. infantis L. bulgaricus
Csecsemőkorú kólika kezelése	-	-	EPA/UNEPSA WGO	-	-	-	-	-
Funkcionális székrekedés kezelése	-	-	WGO	-	-	-	-	-
Funkcionális hasfájás kezelése	-	-	WGO	-	-	-	-	-
Akut gastroenteritis kezelése	ESPGHAN WGO	ESPGHAN WGO	ESPGHAN WGO	-	-	-	-	-
Antibiotikum okozta hasmenés megelőzése	ESPGHAN WGO	ESPGHAN WGO	WGO	-	-	-	-	-
Közösségi fertőzések megelőzése	-	WGO	WGO	-	-	-	-	-
Nozokomiális hasmenés megelőzése	-	WGO	-	-	-	-	-	-

EPA/UNEPSA:

European Paediatric Association / Union of National European Paediatric Societies and Associations. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups, 2018

Európai Gyermekgyógyász Társaság / Nemzeti Gyermekgyógyász Társaságok Szervezete: Irányelv - Probiotikumok alkalmazása a klinikai gyakorlatban gyermekeknél meghatározott klinikai állapotokban és különlegesen sérülékeny csoportokban, 2018.

ESPGHAN:

European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics, 2014.

Európai Gyermekgyógyászati és Táplálkozástudományi Társaság Probiotikumok alkalmazása akut gastroenteritis kezelésében: az ESPGHAN Probiotikum és Prebiotikum Munkacsoportjának irányelve, 2014.

WGO:

World Gastroenterology Organisation - Global Guidelines Probiotics and prebiotics 2017.

Nemzetközi Gasztroenterológiai Társaság - Globális Irányelvek Probiotikumok és prebiotikumok 2017

Javasolt irodalom:

1. Schnadower D, Tarr P, Casper C. et al: Lactobacillus rhamnosus GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. N Engl J Med 2018;379:2002-14.
2. Freedman S, Williamson-Urquhart S, Farion K. et al: Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis. N Engl J Med 2018;379:2015-26.
3. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I. et al: Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2014;58:531-539
4. Newlove-Delgado T, Abbott RA, Martin AE. Probiotics for Children With Recurrent Abdominal Pain. JAMA Pediatr. 2019;173:183-184.
5. Moayyedi P. Meta-analysis: Can We Mix Apples and Oranges? The American Journal of Gastroenterology 2004;99:2297-2301.
6. Jadrešin O, Hojsak I, Mišák Z. et al: Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the Treatment of Functional Abdominal Pain in Children: RCT Study. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017;64:925-929
7. Jadrešin O, Sila S, Trivić I. et al: Lack of Benefit of Lactobacillus reuteri DSM 17938 as an Addition to the Treatment of Functional Constipation. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2018;67:763-766
8. A strukturált klinikai kérdések megfogalmazása. Decsi T.: A bizonyítékokon alapuló orvoslás. Egyetemi tankönyv. Medicina, Budapest 2011.
9. Hojsak I. et al: Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups, Acta Paediatrica 2018;107: 927-937
10. Szajewska H. et al on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics: Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. JPGN 2016;62: 495-506
11. World Gastroenterology Organisation - Global Guidelines Probiotics and prebiotics 2017

* Csupán az érdekesség kedvéért, néhány vezető orvosi és gyermekgyógyászati folyóirat 2018-as impact faktora: NEJM: 79, The Lancet: 53; JAMA: 47; Nature: 42; Science: 41; British Medical Journal: 23; Pediatrics: 5,7; The Journal of Pediatrics: 3,8; Archives of Disease in Childhood: 3,2