

Alergie a mikrobióm

Mikrobióm hrá dôležitú úlohu pri regulácii imunitného systému, probiotiká predstavujú zaujímavú terapeutickú možnosť



2 KLINICKÉ ŠTÚDIE

- 8-týždňové
- paralelné
- randomizované
- dvojito zaslepené
- placebom kontrolované
- na súboroch 40 detských a 40 dospelých pacientov

Cielená kombinácia 6 imuno-modulačných probiotických kmeňov

Alergie sa celosvetovo vyskytujú čoraz častejšie a predstavujú významný zdravotný problém.(1)
U dojčiat a malých detí je ekzém často prvým príznakom alergie. Predispozícia na alergiu sa potom môže vyvinúť z miernej kožnej poruchy do potravinovej alergie, alergickej nádchy alebo astmy.



V prvej štúdii výskumníci na dvoch univerzitách skúmali vplyv tejto cielenej kombinácie probiotických kmeňov na atopický ekzém.(24)

Deťom v intervenčnej skupine vo veku od 1 do 13 rokov sa významne obmedzili prejavy atopickej dermatitídy pri porovnaní s placebo skupinou. Navyše sa výrazne zredukoval výskyt prozápalových ukazovateľov.

Druhá štúdia, uskutočnená na Griffith University, Austrália, skúmala účinok tejto cielenej kombinácie probiotických kmeňov na alergickú nádchu.(14)

Táto štúdia fázy II na 40 dospelých osobách preukázala významnosť intervenčného prístupu, keďže došlo k obmedzeniu symptómov a zvýšeniu kvality života u väčšiny osôb.

Mikrobióm riadi imunitu

Alergie môžu mať vážny vplyv na kvalitu života pacienta v dôsledku problémov so spánkom, znemožnenia každodenných a/alebo športových aktivít a častých absencií v škole či práci.(2)

Najčastejšími alergiami v západných krajinách sú **ekzémy, senná nádcha (alergická) a astma**.

V posledných rokoch sa zaznamenal obzvlášť rýchly nárast prevalence alergických porúch.(3)

Celosvetovo má **atopický ekzém 15 – 30 % detí a 2 – 10 % dospelých**, zatiaľ čo **alergická nádcha sa vyskytuje u 10 – 20 % populácie**. (5)

Dostupné možnosti liečby alergických stavov sú však obmedzené a liečba je vo všeobecnosti zameraná na tlmenie symptómov.

V posledných rokoch vedci vynaložili úsilie na identifikáciu nových spôsobov liečby a prevencie alergických stavov. Keďže črevný **mikrobióm hrá dôležitú úlohu pri regulácii imunitného systému, probiotiká predstavujú zaujímavú terapeutickú možnosť**.

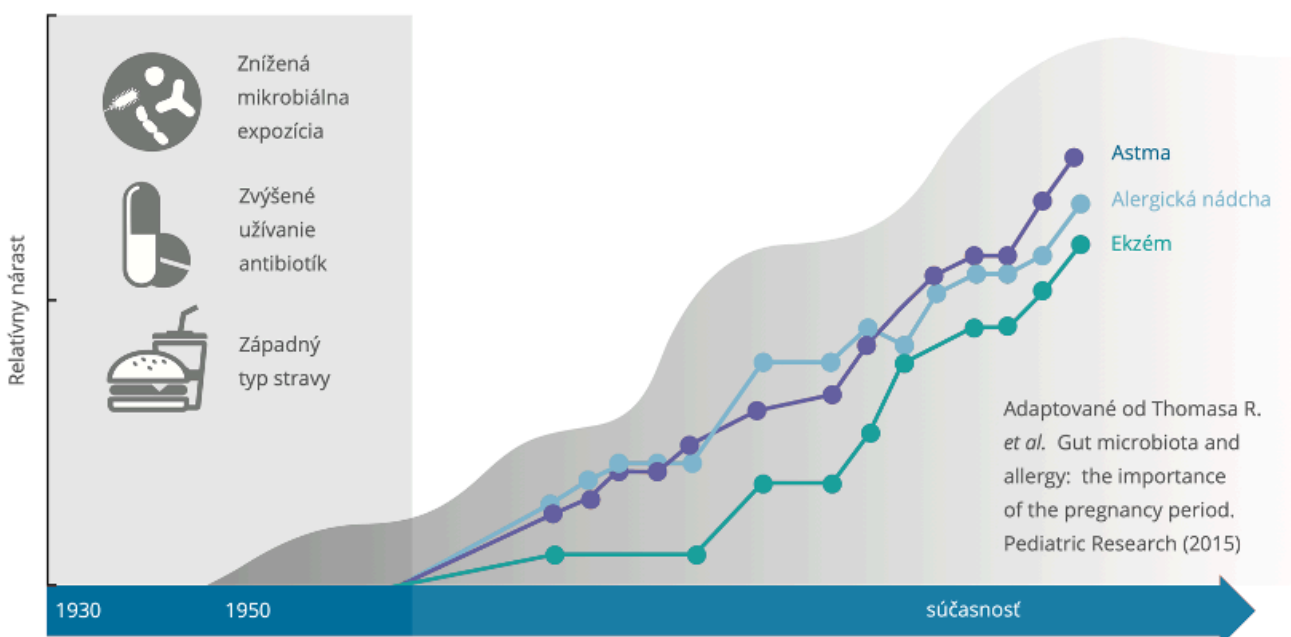
Nedávne vedecké štúdie preukázali pozitívne výsledky použitia probiotík ako doplnkovej terapie alergických stavov, ako sú ekzémy a senná nádcha.

Alergia a imunitný systém

Pokiaľ imunitný systém tela prejaví precitlivenú reakciu na inak neškodný materiál (potravina, peľ, pleseň, roztoče atď...) - alergén, hovoríme o alergii. Keď sa telo prvýkrát stretne s alergénom, vo všeobecnosti to nevedie k nadmernej reakcii; vo väčšine prípadov to spôsobuje tvorbu imunoglobulínu E (IgE). Tento proces sa nazýva alergická senzibilizácia.

Pri každej ďalšej príležitosti, kedy sa telo dostane do kontaktu s alergénom, produkcia IgE spôsobí, že žirné bunky začnú produkovať histamín. Tento histamín spôsobuje príznaky alergickej reakcie. Čím viac histamínu sa uvoľní, tým nastávajú závažnejšie príznaky. Množstvo alergénu, frekvencia a doba expozície sú taktiež dôležitými faktormi pri vzniku alergie.(6)

Predpokladá sa, že výrazné zmeny v mikrobiálnej expozícii v druhej polovici 20. storočia spúšťajú zrýchľujúci sa nárast alergických ochorení.



Obrázok 1. Nárast alergických ochorení v druhej polovici 20. storočia

Narušená rovnováha

Do alergickej reakcie sa zapájajú **rôzne typy bielych krviniek, ktoré sú súčasťou imunitného systému**.

Jedným z týchto typov buniek je pomocná T-bunka (Th), ktorá hrá kľúčovú úlohu pri alergii. Existuje niekoľko typov pomocných T-buniek, vrátane buniek Th1 a Th2, ktoré produkujú určité cytokíny (vrátane interleukínov) počas imunitnej reakcie, akou je alergia.

Telo za normálnych podmienok udržiava určitú **rovnováhu medzi hladinami Th1 a Th2 buniek**.

Počas alergickej reakcie je však táto rovnováha narušená, čo vedie k nadmerným hladinám Th2 buniek. To následne spôsobuje **zvýšenú produkciu prozápalových cytokínov** IL-4, IL-5 a IL-13, ktoré následne stimulujú produkciu IgE. IgE ďalej spôsobuje **uvoľňovanie histamínu žírnyimi bunkami**. Takto sa Th bunky a cytokíny, ktoré vylučujú, podieľajú na alergickej reakcii (7,8).



Postup alergie v priebehu života

Existujú rôzne prejavy alergie v závislosti od veku osoby, ktoré po sebe nasledujú určitým spôsobom. Ide o tzv. „**alergický pochod**“. **U dojčiat a detí sa alergia zvyčajne prejavuje ako ekzém**. U detí s ekzémom je v neskoršom veku väčšia šanca, že sa u nich rozvinú ďalšie alergické ochorenia, ako je **alergická nádcha a astma**.

Pri alergickej nádche prebieha zápalová reakcia na slizniciach nosa, čo má za následok **výtok z nosa, svrbenie a kýchanie**. Rovnako je možné pociťovať **svrbenie a pálenie očí** (7). Približne pri polovici týchto prípadov sa alergická nádcha prejavuje ako **„senná nádcha“**, teda **alergia je sezónnou reakciou** na peľ stromov a rastlín. Pri druhej polovici predstavuje alergická nádcha **alergiu nesúvisiacu so sezónou** napr. alergia na roztoče z prachu alebo šupinky kože z mačky, psa alebo hlodavcov (4).

Alergická nádcha úzko súvisí s astmou: asi 40 % pacientov s alergickou nádchou má aj astmu(9) a 80 – 90 % pacientov s alergickou astmou má taktiež alergickú nádchu. Ťažkosti môžu byť rôzne, od miernych až po vážne, a môžu byť náhodné, občasné alebo trvalé.

Úloha črevného mikrobiómu

Rôzne teórie uvádzajú ako možné príčiny vzniku alergií **západný životný štýl, environmentálne faktory a zvýšenú hygienu**.

Hygienická hypotéza naznačuje, že v posledných desaťročiach sa objavilo viac alergií, pretože ľudia boli v obmedzenom kontakte s rôznymi mikróbmami.(10) Táto hypotéza je v súčasnosti vytláčaná novým poznaním, kde práve zloženie a aktivita črevného mikrobiómu od narodenia výrazne prispieva k výskytu alergií. Tento fakt poukazuje na **podstatnú úlohu črevného mikrobiómu v rozvoji imunity**.

Pre optimálnu funkciu imunitného systému je životne dôležitá **veľká rozmanitosť črevných baktérií**. Zdá sa, že nepriaznivé zloženie črevného mikrobiómu zohráva úlohu pri náraste hyperreaktivity a zápalových ochorení vrátane alergických porúch.(9,11) Viaceré štúdie ukázali, že **znižovaná diverzita (dysbióza) v črevnom mikrobióme zvyšuje riziko atopického ekzému**.(12)

Úloha črevného mikrobiómu

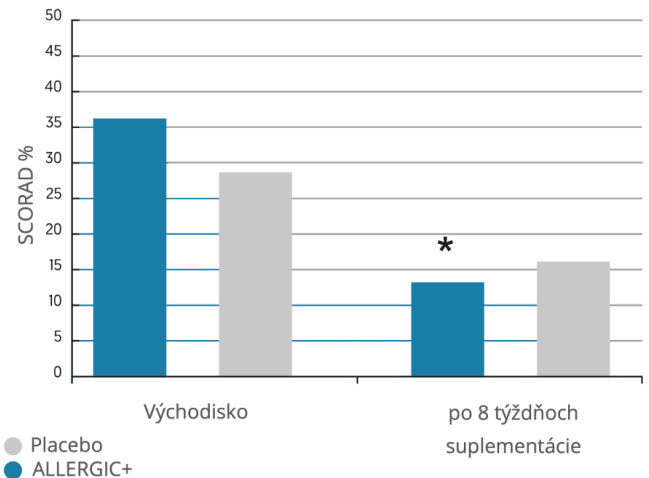
Vo všeobecnosti nie je možné úplne sa vyhnúť alergénom a možnosti liečby alergií sú obmedzené. Väčšina liečebných postupov sa zameriava na kontrolu a zvládanie symptómov. **Liečba pomocou kortikosteroidných krémov, antihistaminík alebo iných liekov je drahá, často znižuje len časť symptómov a môže mať nežiaduce vedľajšie účinky.**

V posledných rokoch sa stále viac pozornosti venuje probiotikám ako novej terapii pri alergiách. (13)

Probiotiká zohrávajú úlohu pri regulácii imunitného systému a zdá sa, že majú priaznivý vplyv na symptómy alergie. (14) Tento účinok prebieha na niekoľkých úrovniach, a to v rámci čreva i celého organizmu. (15,16) Hoci presné mechanizmy ešte nie sú úplne objasnené, na vysvetlenie tohto účinku bolo predložených niekoľko hypotéz. Množstvo štúdií ukázalo, že terapia špecifickými probiotickými kmeňmi vedie k zlepšenej rovnováhe medzi Th1 a Th2 bunkami, čo **odďaľuje nástup zápalovej reakcie po styku s alergénom.** (17,18)

Dva systematické prehľady s metaanalýzami (19,20) poskytli prehľad existujúcich štúdií (randomizované kontrolované štúdie) o účinkoch probiotík na ľudí s alergickou nádchou, v ktorých výskumníci porovnávali rôzne probiotiká s placebom. Autori oboch recenzií dospeli k záveru, že napriek heterogenite používaných probiotík existuje dostatok dôkazov na podporu názoru, že **probiotiká môžu znížiť závažnosť ťažkostí a symptómov u ľudí s alergickou nádchou a môžu zlepšiť kvalitu ich života.**

Probiotiká boli taktiež dobre tolerované účastníkmi výskumu. Dva ďalšie systematické prehľady s metaanalýzami (21, 22) tiež ukázali, že **probiotiká môžu výrazne znížiť riziko vzniku ekzému, najmä u malých detí.**



Obrázok 2. Zmeny v indexe SCORAD pred a po intervencii.

* Významný pokles, $p=0,005$

Atopický ekzém

V randomizovanej kontrolovanej štúdii výskumníci na dvoch tureckých univerzitách skúmali vplyv tohto prípravku na atopický ekzém. (24)

Štyridsiatim deťom vo veku od 1 do 13 rokov trpiacim atopickým ekzémom boli podané 2 g cieleného probiotika (4 x 10 mld. CFU/deň) alebo placebo dvakrát denne. Vedci okrem hodnotenia kvality ich života a závažnosti symptómov vykonali testy na meranie hladín cytokínov a IgE v krvi.

Po ôsmich týždňoch deti, ktoré dostávali cielené probiotikum, vykazovali **výrazne znížené symptómy atopickej dermatitídy** v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala placebo, pozri obrázok 2.

Skupina s probiotikami tiež vykazovala významné **zníženie hladín IL-5, IL-6 a IFN-alfa**, látok, ktorých prítomnosť naznačuje, že prebieha zápalová odpoveď. To isté sa týkalo hladín IgE: deti, ktoré dostávali cielené probiotikum, vykazovali výrazne nižšie hladiny v krvi ako tie, ktoré dostávali placebo.

Alergická nádcha

Druhá štúdia, uskutočnená na Griffith University, Austrália, skúmala účinok cieleného probiotika na alergickú nádchu.(14) Táto štúdia fázy II bola zostavená v súlade so Simon dvojstupňovým plánom.(13)

Cieľom dvojstupňového plánu je určiť, či má liečba dostatočnú biologickú aktivitu, aby sa odôvodnil ďalší vývoj.

Počas štúdie užívalo 40 dospelých s alergickou rinitídou 2 gramy cieleného probiotika dvakrát denne (4 x 10 mld. CFU/deň) počas ôsmich týždňov. Počas štúdie účastníci hlásili kvalitu svojho života, **symptómy sennej nádchy** a užívanie iných liekov.

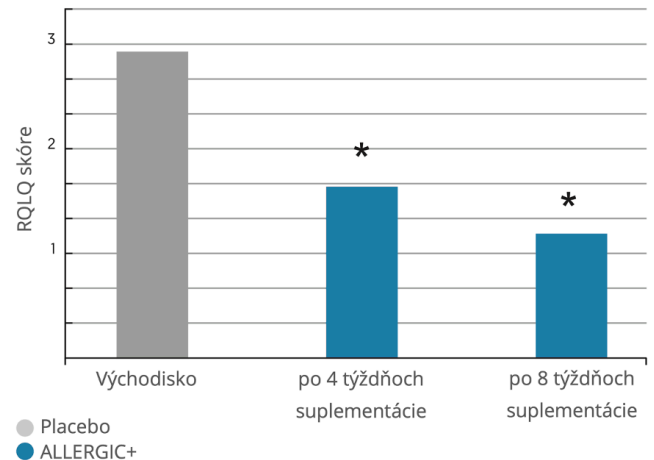
Po štyroch týždňoch 50 % účastníkov uviedlo, že majú zlepšenú kvalitu života, meranú pomocou „dotazníka kvality života mini-rinokonjunktivitídy“ (mRQLQ). Po ôsmich týždňoch sa toto percento zvýšilo na 63 %, čo predstavuje štatisticky významné a **klinicky relevantné zlepšenie kvality života**, pozri obrázok 3.

Došlo tiež k významnému zníženiu celkového individuálneho skóre mRQLQ, ako aj **symptómov postihujúcich oči a nos** účastníkov. **Znížilo sa aj používanie iných liekov.** Prevažná väčšina pacientov dobre znášala cielené probiotikum.

Cielené probiotikum

-  znižuje riziko vzniku ekzému
-  znižuje príznaky sennej nádchy
-  zlepšuje kvalitu života

Tieto informácie neboli vyhodnotené Úradom verejného zdravotníctva SR. Ani informácie, ani žiadne uvedené vzorce nie sú určené na diagnostiku, liečbu, liečenie alebo prevenciu akejkoľvek choroby.



Obrázok 3. RQLQ skóre pred a po intervencii.

* Významný pokles, $p=0,005$

U pacientov trpiacich alergickou nádchou závažnosť symptómov len mierne koreluje s tým, ako sa pacienti cítia. Terapia by sa teda mala zameriavať **nielen na redukciu symptómov, ale aj na redukciu porúch, ktoré pacienti považujú za dôležité** (napr. zvýšenie kvality života).

V súčasnej štúdii sa ukázalo, že cielené probiotikum nielenže **znižuje príznaky sennej nádchy**, ale čo je dôležitejšie, spôsobuje klinicky významné **zlepšenie kvality života**. Osobné bremeno choroby, ako ju vnímajú pacienti so sennou nádchou, tak môže byť užívaním cieleného probiotika pozitívne ovplyvnené.



ALLERGIC+ obsahuje probiotické kmene cielené vybrané na základe vedeckých výskumov a klinických štúdií zameraných na sledovanie symptómov alergie, astmy a ekzému. (reklama)

Referencie

1. Steerenberg PA, van Loveren H, Vandebriel RJ, Vos JG, Opperhuizen A, van Amsterdam JGC. The prevalence of asthma and allergy increases: a worldwide problem. RIVM rapport, juli 2000.
2. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Allergische en nietallergische rinitis. 2018. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhgstandaard-allergische-en-niet-allergische-rinitis>.
3. Pawankar R, Holgate ST, et al. WAO White Book on Allergy 2013 Update. World Allergy Organization 2013.
4. Weissenbruch R. Allergische Rinitis. FTO, mei 2010.
5. van Dijk C, Verheij R, Schellevis F. Hooikoorts in de huisartsenpraktijk: kosten en verleende zorg. Utrecht: NIVEL 2010.
6. Wageningen University & Research. Allergie. Allergieconsortium. <https://www.wur.nl/nl/Onderzoek-Resultaten/Projecten/Allergieconsortium/Allergie/Allergische-klachten.htm>
7. Drago L, De Vecchi E, Gabrieli A, De Grandi R, Toscano M. Immunomodulatory Effects of Lactobacillus salivarius LS01 and Bifidobacterium breve BR03, Alone and in Combination, on Peripheral Blood Mononuclear Cells of Allergic Asthmatics. Allergy Asthma Immunol Res. 2015 Jul;7(4):409-13.
8. Deo SS, Mistry KJ, Kakade AM, Niphadkar PV. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma. Lung India: Official Organ of Indian Chest Society. 2010 Apr;27(2):66.
9. Ramakrishnan VR, Frank DN. Microbiome in Upper Airway Disease: Moving from taxonomic findings to mechanisms and causality. J Allergy Clin Immunol. 2018 May 24
10. Kramer A, Bekeschus S, et al. Maintaining health by balancing microbial exposure and prevention of infection: the hygiene hypothesis versus the hypothesis of early immune challenge. The Journal of hospital infection 2013;83 Suppl 1:S29-34
11. Haahtela T, Holgate S, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. World Allergy Organization Journal 2013;6:3
12. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. Allergol Int. 2017 Oct;66(4):529-538.
13. Watts AM, West NP, Smith PK, Cripps AW, Cox AJ. Probiotics and Allergic Rinitis: A Simon Two-Stage Design to Determine Effectiveness. J Altern Complement Med. 2016 Dec;22(12):1007-1012.
14. Watts AM, Cox AJ, Smith PK, Besseling-van der Vaart I, Cripps AW, West NP. A Specifically Designed Multispecies Probiotic Supplement Relieves Seasonal Allergic Rinitis Symptoms. J Altern Complement Med. 2018 May 21.
15. Isolauri E, Salminen S; Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. Probiotics: use in allergic disorders: a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. J Clin Gastroenterol 2008;42 Suppl 2:S91-6
16. Servin AL, Coconnier MH. Adhesion of probiotic strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003;17:741-754
17. Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. Am J Clin Dermatol 2008;9:93-103. 1
18. Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. J Leukoc Biol 2011;89:685-95
19. Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rinitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2015 Jun;5(6):524-32.
20. Güvenç IA, Muluk NB, Mutlu FŞ, Eşki E, Altıntoprak N, Oktmer T, Cingi C. Do probiotics have a role in the treatment of allergic rinitis? A comprehensive systematic review and meta-analysis. Am J Rhinol Allergy. 2016 Sep 1;30(5):157-175.
21. Mansfield, J. A., Bergin, S. W., Cooper, J. R., & Olsen, C. H. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis. Military medicine 2014;179(6), 580-592.
22. Zuccotti, G., et.al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. Allergy. 2015;70(11), 1356-1371.
23. Yeşilova Y, Çalka Ö, Akdeniz N, Berktaş M. Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. Ann Dermatol. 2012 May;24(2):189-93
24. Winclove Probiotics. Management of allergic symptoms. 2018. https://www.wincloveprobiotics.com/sites/default/files/productsheets/sheet_ecol_allergycare_2018.pdf