

lek. Jan Łukasik

Probiotyki w zapobieganiu działaniom niepożądanym antybiotykoterapii u dzieci

**Streszczenie rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o
zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska

Klinika Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Probiotyki w zapobieganiu działaniom niepożądanym antybiotykoterapii u dzieci

Antybiotyki to jedne z najczęściej stosowanych oraz nadużywanych leków w populacji dziecięcej. Ich wpływ na mikrobiom jelitowy może prowadzić do wystąpienia zarówno ostrych, jak i przewlekłych zdarzeń niepożądanych. Jednym z najczęstszych jest biegunka związana z antybiotykoterapią, w zapobieganiu której zastosowanie znajdują probiotyki. W odniesieniu do większości z nich nie udokumentowano jednak korzystnego działania. W celu uzyskania jednoznacznych dowodów skuteczności probiotyków konieczne jest prowadzenie badań klinicznych oceniających przejrzystość zdefiniowane, klinicznie istotne punkty końcowe.

W pierwszym badaniu zawartym w niniejszej rozprawie oceniono skuteczność probiotyku wielogatunkowego składającego się z 8 szczepów bakterii (*Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W51, *Lactobacillus acidophilus* W37, *L. acidophilus* W55, *Lacticaseibacillus paracasei* W20, *Lactiplantibacillus plantarum* W62, *Lacticaseibacillus rhamnosus* W71 oraz *Ligilactobacillus salivarius* W24) w zapobieganiu biegunce związanej z antybiotykoterapią u dzieci. W tym celu, zgodnie z opublikowanym wcześniej protokołem (Łukasik i wsp., BMJ Open, 2018; 8[5]:1-7) przeprowadzono badanie z randomizacją i początkowo ślepą próbą w grupie 350 dzieci w wieku od 3 miesięcy do 18 lat (mediana wieku 28 miesięcy) otrzymujących systemowo antybiotyki o szerokim spektrum działania. Uczestnicy w ciągu 24 h od rozpoczęcia antybiotykoterapii byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej probiotyk (w dobowej dawce 10^{10} jednostek tworzących kolonie) lub placebo przez cały czas antybiotykoterapii oraz przez 7 kolejnych dni. Pierwotnym punktem końcowym była biegunka związana z antybiotykoterapią, zdefiniowana jako co najmniej 3 luźne lub wodniste stolce na dobę w okresie 24 godzin, wywołane przez *Clostridioides difficile* lub o nieustalonej etiologii. W analizie w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem dzieci otrzymujące probiotyk (n = 158) w porównaniu z otrzymującymi placebo (n = 155) miały podobne ryzyko wystąpienia biegunki związanej z antybiotykoterapią (ryzyko względne, *relative risk*, RR 0,81, 95% przedział ufności, *confidence interval*, CI 0,49–1,33) ocenianej według najbardziej konserwatywnej definicji opartej na wykluczeniu etiologii rotawirusowej, norowirusowej i adenowirusowej oraz *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* i *Yersinia spp.* Jednocześnie, w grupie otrzymującej badany probiotyk stwierdzono istotnie mniejsze w porównaniu z grupą otrzymującą placebo całkowite ryzyko biegunki ocenianej niezależnie od etiologii (RR 0,65; 95% CI 0,44–0,94). Nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do większości wtórnych

punktów końcowych. Zdarzenia niepożądane występowały w obu grupach z podobną częstością (Łukasik i wsp., JAMA Pediatrics, 2022; w druku).

W drugim badaniu systematycznie udokumentowano punkty końcowe raportowane w badaniach dotyczących stosowania probiotyków w trakcie antybiotykoterapii u dzieci. W 37 badaniach spełniających kryteria włączenia do przeglądu zidentyfikowano aż 16 różnych definicji biegunki. Kryteria rozpoznania biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków nie były jasno zdefiniowane w 12 spośród 33 badań oceniających ją jako punkt końcowy. Wykluczenie zakaźnej etiologii przyjęto jako warunek diagnozy biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków jedynie w 7 badaniach. Czas trwania biegunki oceniano jedynie w 9, a jej ciężkość w 4 badaniach. Tylko 2 badania oceniały punkty końcowe związane z jakością życia pacjentów (Łukasik i wsp. PLoS One, 2020; 15[5]:e0228824).

Podsumowując, na podstawie wyników przeprowadzonego badania z randomizacją można rozważyć zastosowanie badanego wielogatunkowego probiotyku w trakcie antybiotykoterapii u dzieci. Wyniki przeglądu systematycznego wykazały znaczną heterogenność punktów końcowych oraz ich niedostateczne przełożenie na rzeczywiste funkcjonowanie pacjentów. Wnioski płynące z obu badań demonstrują istotność definicji punktu końcowego dla interpretacji wyników badań klinicznych dotyczących stosowania probiotyków w trakcie antybiotykoterapii.