

Alergie a mikrobiom

Mikrobiom hraje důležitou roli při regulaci imunitního systému,
probiotika představují zajímavou terapeutickou možnost



2 KLINICKÉ STUDIE

- 8-týdenní
- paralelní
- randomizované
- dvojitě zaslepené
- placebem kontrolováno
- na souborech 40 dětských a 40 dospělých pacientů

Cílená kombinace 6 imuno-modulačních probiotických kmenů

Alergie se celosvětově vyskytují stále častěji a představují významný zdravotní problém(1).

U kojenců a malých dětí je ekzém často prvním příznakem alergie. Predispozice k alergii se pak může vyvinout z mírné kožní poruchy do potravinové alergie, alergické rýmy nebo astmatu.



V první studii výzkumníci na dvou univerzitách zkoumali vliv této cílené kombinace probiotických kmenů na atopický ekzém.(24)

Dětem v intervenční skupině ve věku od 1 do 13 let se významně omezily projevy atopické dermatitidy při srovnávání s placebo skupinou. Navíc se výrazně zredukoval výskyt prozánětlivých ukazatelů.

Druhá studie, provedená na Griffith University, Austrálie, zkoumala účinek této cílené kombinace probiotických kmenů na alergickou rýmu.(14)

Tato studie fáze II na 40 dospělých osobách prokázala významnost intervenčního přístupu, protože došlo k omezení symptomů a zvýšení kvality života u většiny osob.

Mikrobiom řídí imunitu

Alergie mohou mít vážný vliv na kvalitu života pacienta v důsledku problémů se spánkem, znemožnění každodenních a/nebo sportovních aktivit a častých absencí ve škole či práci(2).

Nejčastějšími alergiemi v západních zemích jsou **ekzémy, senná rýma (alergická) a astma**.

V posledních letech byl zaznamenán obzvláště rychlý nárůst prevalence alergických poruch(3).

Celosvětově má **atopický ekzém 15 – 30 % dětí a 2–10 % dospělých**, zatímco **alergická rýma** se vyskytuje u **10–20 % populace**. (5)

Dostupné možnosti léčby alergických stavů jsou však omezené a léčba je obecně zaměřena na tlumení symptomů.

V posledních letech vědci vynaložili úsilí na identifikaci nových způsobů léčby a prevence alergických stavů. Jelikož střevní **mikrobiom hraje důležitou roli při regulaci imunitního systému, probiotika představují zajímavou terapeutickou možnost**.

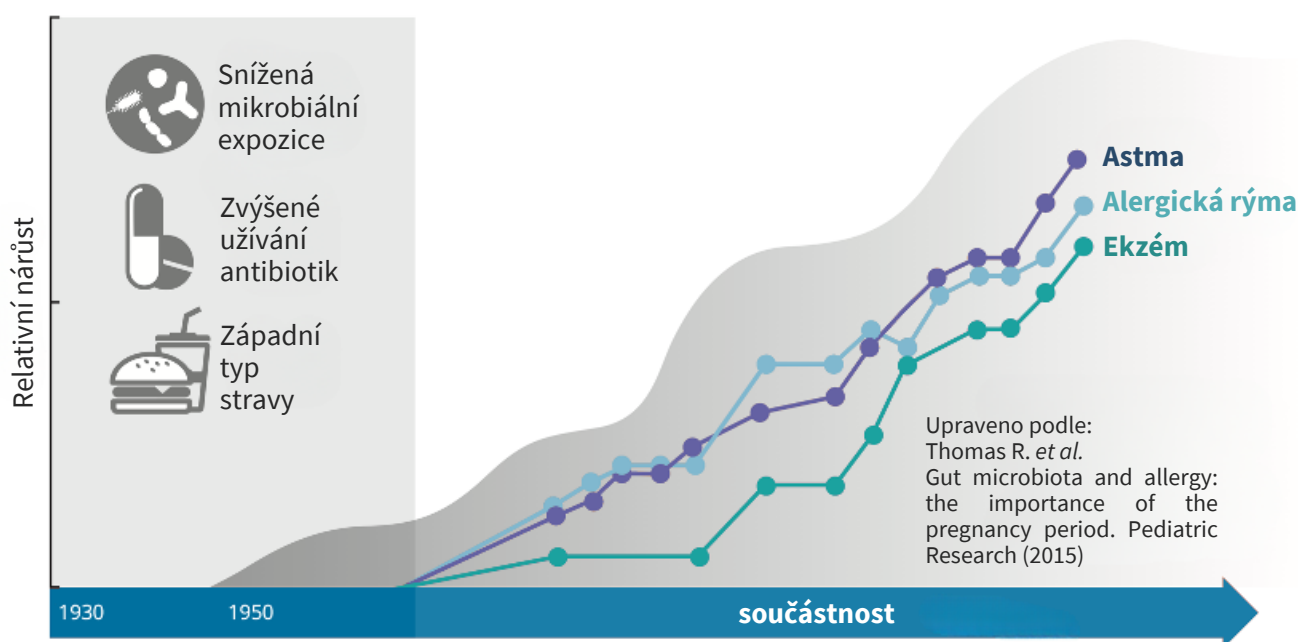
Nedávné vědecké studie prokázaly pozitivní výsledky použití probiotik jako doplňkové terapie alergických stavů, jako jsou ekzémy a senná rýma.

Alergie a imunitní systém

Pokud imunitní systém těla projeví přecitlivělou reakci na jinak neškodný materiál (potravina, pyl, plíseň, roztoči atd...) - alergen, mluvíme o alergii. Když se tělo poprvé setká s alergenem, obecně to nevede k nadměrné reakci; ve většině případů to způsobuje tvorbu imunoglobulinu E (IgE). Tento proces se nazývá alergická senzibilizace.

Při každé další příležitosti, kdy se tělo dostane do kontaktu s alergenem, produkce IgE způsobí, že žírné buňky začnou produkovat histamin. Tento histamin způsobuje příznaky alergické reakce. Čím více histaminu se uvolní, tím nastávají závažnější příznaky. Množství alergenu, frekvence a doba expozice jsou také důležitými faktory při vzniku alergie.(6)

Předpokládá se, že výrazné změny v mikrobiální expozici ve druhé polovině 20. století spouštějí zrychlující se nárůst alergických onemocnění.



Obrázek 1. Nárůst alergických onemocnění ve druhé polovině 20. století

Narušená rovnováha

Do alergické reakce se zapojují **různé typy bílých krvinek**, které jsou součástí imunitního systému. Jedním z těchto typů buněk je pomocná T-buňka (Th), která hraje klíčovou roli při alergii. Existuje několik typů pomocných T-buněk, včetně buněk Th1 a Th2, které produkují určité cytokiny (včetně interleukinů) během imunitní reakce, jako je alergie.

Tělo za normálních podmínek udržuje určitou **rovnováhu mezi hladinami Th1 a Th2 buněk**. Během alergické reakce je však tato rovnováha narušena, což vede k nadměrným hladinám Th2 buněk. To následně způsobuje **zvýšenou produkci prozánětlivých cytokinů** IL-4, IL-5 a IL-13, které následně stimulují produkci IgE. IgE dále způsobuje **uvolňování histaminu žírnými buňkami**. Tak se Th buňky a cytokiny, které vylučují, podílejí na alergické reakci (7,8).



Postup alergie v průběhu života

Existují různé projevy alergie v závislosti na věku osoby, které po sobě následují určitým způsobem. Jedná se o tzv. „alergický pochod“. **U kojenců a dětí se alergie obvykle projevuje jako ekzém**. U dětí s ekzémem je v pozdějším věku větší šance, že se u nich rozvinou další alergická onemocnění, jako je **alergická rýma a astma**.

Při alergické rýmě probíhá zánětlivá reakce na sliznicích nosu, což má za následek **výtok z nosu, svědění a kýchání**. Rovněž je možné pociťovat **svědění a pálení očí** (7). Přibližně při polovině těchto případů se alergická rýma projevuje jako **„senná rýma“**, **tedy alergie je sezónní reakcí** na pyl stromů a rostlin. Při druhé polovině představuje alergická rýma **alergii nesouvisející se sezónou**. alergie na roztoče z prachu nebo šupinky kůže z kočky, psa nebo hlodavců (4).

Alergická rýma úzce souvisí s astmatem: asi 40 % pacientů s alergickou rýmou má také astma(9) a 80 – 90 % pacientů s alergickým astmatem má také alergickou rýmu. Potíže mohou být různé, od mírných až po vážné, a mohou být náhodné, občasné nebo trvalé.

Role střevního mikrobiomu

Různé teorie uvádějí jako možné příčiny vzniku alergií **západní životní styl, environmentální faktory a zvýšenou hygienu**.

Hygienická hypotéza naznačuje, že v posledních desetiletích se objevilo více alergií, protože lidé byli v omezeném kontaktu s různými mikroby.(10) Tato hypotéza je v současnosti vytlačována novým poznáním, kde právě složení a aktivita střevního mikrobiomu od narození výrazně přispívá k výskytu alergií. Tento fakt poukazuje na **podstatnou roli střevního mikrobiomu v rozvoji imunity**.

Pro optimální funkci imunitního systému je životně důležitá **velká rozmanitost střevních bakterií**. Zdá se, že nepříznivé složení střevního mikrobiomu hraje roli při nárůstu hyperreakivity a zánětlivých onemocnění včetně alergických poruch. (9,11) Několik studií ukázalo, že **snížená diverzita (dysbióza) ve střevním mikrobiomu zvyšuje riziko atopického ekzému**.(12)

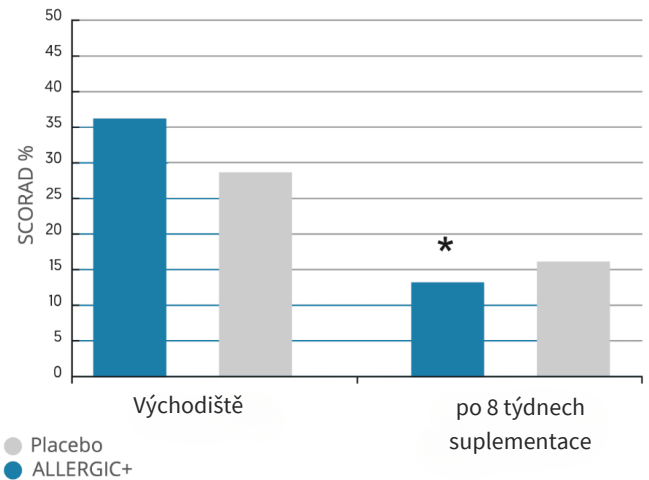
Role střevního mikrobiomu

Obecně nelze zcela se vyhnout alergenům a možnosti léčby alergií jsou omezené. Většina léčebných postupů se zaměřuje na kontrolu a zvládnutí symptomů. **Léčba pomocí kortikosteroidních krémů, antihistaminik nebo jiných léků je drahá, často snižuje jen část symptomů a může mít nežádoucí vedlejší účinky.** V posledních letech se stále více pozornosti věnuje probiotikům jako možné nové terapii při alergiích. (13)

Probiotika hrají roli při regulaci imunitního systému a zdá se, že mají příznivý vliv na symptomy alergie.(14) Tento účinek probíhá na několika úrovních, a to v rámci střeva i celého organismu. (15,16) Přestože přesné mechanismy ještě ne jsou zcela objasněny, k vysvětlení tohoto účinku bylo předloženo několik hypotéz. Množství studií ukázalo, že terapie specifickými probiotickými kmeny vede ke zlepšené rovnováze mezi Th1 a Th2 buňkami, což **oddaluje nástup zánětlivé reakce po styku s alergenem.**(17,18)

Dva systematické přehledy s metaanalýzami (19,20) poskytly přehled stávajících studií (randomizované kontrolované studie) o účincích probiotik na lidi s alergickou rýmou, ve kterých výzkumníci srovnávali různá probiotika s placebem. Autoři obou recenzí dospěli k závěru, že navzdory heterogenitě používaných probiotik existuje dostatek důkazů na podporu názoru, že **probiotika mohou snížit závažnost obtíží a symptomů u lidí s alergickou rýmou a mohou zlepšit kvalitu jejich života.**

Probiotika byla také dobře tolerována účastníky výzkumu. Dva další systematické přehledy s metaanalýzami(21, 22) také ukázaly, že **probiotika mohou výrazně snížit riziko vzniku ekzému, zejména u malých dětí.**



Obrázek 2. Změny v indexu SCORAD před a po intervenci.
* Významný pokles, $p=0,005$

Atopický ekzém

V randomizované kontrolované studii výzkumníci na dvou tureckých univerzitách zkoumali vliv tohoto přípravku na atopický ekzém(24).

Čtyřiceti dětem ve věku od 1 do 13 let trpícím atopickým ekzémem bylo podáno 2 g cíleného probiotika (4×10 mld. CFU/den) nebo placebo dvakrát denně. Vědci kromě hodnocení kvality jejich života a závažnosti symptomů provedli testy na měření hladin cytokinů a IgE v krvi.

Po osmi týdnech děti, které dostávaly cílené probiotikum, vykazovaly **výrazně snížené symptomy atopické dermatitidy** ve srovnání se skupinou, která dostávala placebo, viz obrázek 2.

Skupina s probiotiky také vykazovala významné **snížení hladin IL-5, IL-6 a IFN-alfa**, látek, jejichž přítomnost naznačuje, že probíhá zánětlivá odpověď. Totéž se týkalo hladin IgE: děti, které dostávaly cílené probiotikum, vykazovaly výrazně nižší hladiny v krvi než ty, které dostávaly placebo.

Alergická rýma

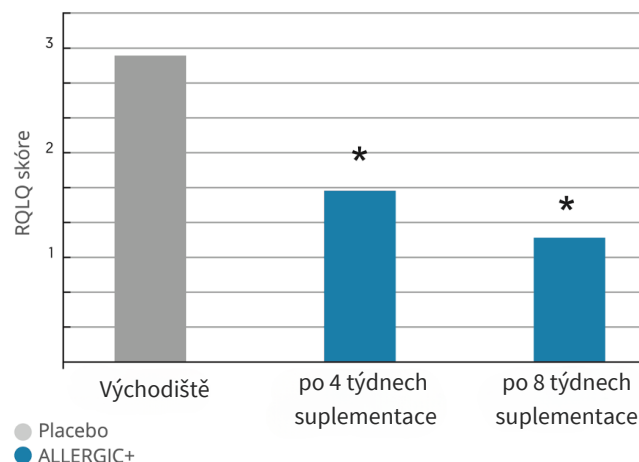
Druhá studie, provedená na Griffith University, Austrálie, zkoumala účinek cíleného probiotika na alergickou rýmu.(14) Tato studie fáze II byla sestavena v souladu se Simon dvoustupňovým plánem.(13)

Cílem dvoustupňového plánu je určit, zda má léčba dostatečnou biologickou aktivitu, aby se odůvodnil další vývoj.

Během studie užívalo 40 dospělých s alergickou rinitidou 2 gramy cíleného probiotika dvakrát denně (4 x 10 mld. CFU/den) po dobu osmi týdnů. Během studie účastníci hlásili kvalitu svého života, **symptomy senné rýmy** a užívání jiných léků.

Po čtyřech týdnech 50 % účastníků uvedlo, že mají zlepšenou kvalitu života, měřenou pomocí „dotazníku kvality života mini-rinokonjunktivitidy“ (mRQLQ). Po osmi týdnech se toto procento zvýšilo na 63 %, což představuje statisticky významné a **klinicky relevantní zlepšení kvality života**, viz obrázek 3.

Došlo také k významnému snížení celkového individuálního skóre mRQLQ, jakož i **symptomů postihujících oči a nos** účastníků. **Snížilo se i používání jiných léků**. Naprostá většina pacientů dobře snášela cílené probiotikum.



Obrázek 3. RQLQ skóre před a po intervenci.

* Významný pokles, $p=0,005$

U pacientů trpících alergickou rýmou závažnost symptomů jen mírně koreluje s tím, jak se pacienti cítí. Terapie by se tedy měla zaměřovat **nejen na redukci symptomů, ale také na redukci poruch, které pacienti považují za důležité** (např. zvýšení kvality života).

V současné studii se ukázalo, že cílené probiotikum nejen **snižuje příznaky senné rýmy**, ale co je důležitější, způsobuje klinicky významné **zlepšení kvality života**. Osobní břemeno nemoci, jak ji vnímají pacienti se sennou rýmou, tak může být užíváním cíleného probiotika pozitivně ovlivněno.

Reference

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, Oktamer 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