

# Probiotici u pedijatrijskoj gastroenterologiji

Iva Hojsak\*

## UVOD

Probiotici su definirani kao živi mikroorganizmi koji, kada se primjenjuju u adekvatnoj količini, imaju povoljan učinak na zdravlje domaćina (1). U pedijatrijskoj gastroenterologiji njihova se primjena posljednjih godina značajno proširila, potaknuta sve većim razumijevanjem uloge crijevne mikrobiote u patogenezi različitih gastrointestinalnih bolesti. Ipak, brojna istraživanja su pokazala da se učinak probiotika ne može promatrati kao skupni učinak svih pripravaka, već je strogo soj-specifičan, ovisan o dozi, trajanju primjene i specifičnoj kliničkoj indikaciji. To ima izravne implikacije na kliničku praksu, jer probiotici koji su učinkoviti u jednoj indikaciji ne moraju biti učinkoviti u drugoj.

Preporuke Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN) iz 2023. godine predstavlja najopsežniji i metodološki najkvalitetniji pregled dokaza o primjeni probiotika u djece s gastrointestinalnim bolestima (2). U tom su dokumentu sustavno analizirane randomizirane kontrolirane studije (RCT), meta-analize i sustavni pregledi, uz primjenu GRADE metodologije, što omogućuje objektivnu procjenu razine dokaza i snage preporuka. Noviji radovi uglavnom potvrđuju ove zaključke, naglašavajući potrebu za kritičkim pristupom i izbjegavanje nekritične, rutinske primjene probiotika u svakodnevnoj pedijatrijskoj praksi.

## GASTROENTEROLOŠKE INDIKACIJE ZA PRIMJENU PROBIOTIKA

### Akutni gastroenteritis

Akutni gastroenteritis jedna je od najčešćih indikacija za primjenu probiotika u djece. U ESPGHAN dokumentu analizirano je više od 30 randomiziranih kontroliranih studija koje su obuhvatile nekoliko tisuća djece različite dobi i etiologije proljeva. Najbolje dokumentirani sojevi su *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG (LGG), *Saccharomyces* (S.) *boulardii* i *Limosilactobacillus* (L.) *reuteri* DSM 17938. Meta-analize pokazuju da ovi sojevi mogu skratiti trajanje proljeva za približno 20–24 sata, smanjiti potrebu za hospitalizacijom i skratiti boravak u bolnici (3–6). Međutim, heterogenost studija, razlike u dozama i trajanjima terapije te promjene u etiologiji gastroenteritisa (osobito nakon uvođenja cijepljenja protiv rotavirusa) ograničavaju kliničku primjenjivost rezultata. Stoga se probiotici preporučuju samo kao dodatak standardnoj terapiji (oralna rehidracija), a ne kao zamjena za osnovne terapijske mjere.

### Antibiotski proljev

Antibiotski proljev (AAD, engl. *antibiotic-associated diarrhea*) je česta nuspojava antibiotske terapije, osobito u male djece i hospitaliziranih bolesnika. Analizom više od 20 RCT-studija i nekoliko velikih meta-analiza utvrđeno je da probiotici,

\* Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju. Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 2, 10000 Zagreb

osobito LGG i *S. boulardii*, mogu smanjiti rizik razvoja AAD-a s približno 19 % na 8–10 % (7, 8). Učinkovitost je posebno izražena pri primjeni visokih doza ( $\geq 5 \times 10^9$  CFU/dan) i u djece s dodatnim rizičnim čimbenicima (dugotrajna antibiotska terapija, hospitalizacija, komorbiditeti). Ove probiotske sojeve preporučuje se primijeniti rano, odnosno započeti ih istovremeno s početkom antibiotske terapije. Unatoč tome, za sada nema jasnih preporuka o tome trebaju li se probiotici rutinski primjenjivati kod svakog djeteta na antibioticima, te se čini svakako da je njihova selektivna primjena, u djece s povećanim rizikom, puno pragmatičnija.

## Prevenција bolničkog proljeva

Nozokomijalni proljev predstavlja važan problem u bolnicama, osobito na pedijatrijskim odjelima. Analizirano je više od 10 studija koje su uključivale uglavnom hospitaliziranu djecu mlađe dobi. Najviše dokaza postoji za LGG, koji je pokazao smanjenje incidencije bolničkog proljeva, posebice onog uzrokovanog rotavirusom (9, 10). Suprotno tome, *L. reuteri* DSM 17938 nije pokazao konzistentnu korist u ovoj indikaciji, te se ne preporučuje za prevenciju nozokomijalnog proljeva.

## Funkcijski gastroenterološki poremećaji (poremećaji osovine crijevo-mozak)

Dojenačke kolike predstavljaju funkcionalni poremećaj s velikim utjecajem na kvalitetu života cijele obitelji. Više od 15 RCT-studija i nekoliko metaanaliza analiziralo je učinkovitost probiotika u ovom području (11–20). Najviše dokaza postoji za *L. reuteri* DSM 17938 u dojene djece, koji značajno smanjuje vrijeme plakanja i povećava postotak djece s klinički značajnim poboljšanjem. *Bifidobacterium (B.) lactis* BB-12 također je pokazao povoljan učinak, ali s manjim brojem dostupnih studija. U djece hranjene dojenačkim mliječnim pripravcima dokazi su nedostatni i proturječni.

Budući da nema kauzalne terapije niti za bolne poremećaje starije djece, veći je broj istraživanja koja su proučavala učinak probiotika u funkcijskoj abdominalnoj boli (FAP, engl. *functional abdominal pain*) ili iritabilnom kolonu (IBS, engl. *irritable bowel syndrome*). U ovim indikacijama analizirano je približno 15–20 studija koje uključuju djecu s funkcionalnom boli u trbuhu prema Rome IV kri-

terijima (21–23). Probiotici, osobito *L. reuteri* DSM 17938 u FAP te LGG u IBS-u, pokazali su umjereno smanjenje intenziteta i učestalosti bolova, ali bez jasnog utjecaja na kvalitetu života ili dugoročne ishode. Zbog heterogenosti studija i varijabilnosti rezultata, preporuke za njihovu primjenu su slabe.

Za funkcionalnu opstipaciju u djece dostupno je više od 10 RCT-studija, ali rezultati su nekonzistentni (21, 24, 25). Većina studija nije pokazala klinički značajno poboljšanje u odnosu na placebo, niti u učestalosti stolice niti u subjektivnom poboljšanju simptoma. Zbog toga se probiotici ne preporučuju kao standardni dio terapije funkcionalnog zatvora.

## *Helicobacter pylori* infekcija

Analizirano je oko 10 studija koje su ispitivale učinak probiotika kao dodatka eradikacijskoj terapiji (26, 27). *Saccharomyces boulardii* pokazao je smanjenje nuspojava terapije i blago povećanje stope eradikacije, ali bez doseganja optimalnih vrijednosti.

## Kronične upalne bolesti crijeva (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest)

U pedijatrijskoj populaciji dostupno je vrlo malo kvalitetnih RCT-studija koje su proučavale učinkovitost probiotika u liječenju kronične upalne bolesti crijeva. Većina dokaza dolazi iz istraživanja koja su uključivala odrasle bolesnike, što ograničava primjenjivost rezultata. Trenutačno ne postoji dovoljno dokaza za rutinsku primjenu probiotika u djece s IBD-om (2).

## Celijakija, bakterijsko prerastanje tankog crijeva i pankreatitis

Dostupne studije u indikaciji celijakije, bakterijskog prerastanja tankog crijeva (SIBO, engl. *small intestine bacterial overgrowth*) i pankreatitisa su rijetke, male i heterogene. Ne postoji dovoljno dokaza za preporuku probiotika u standardnoj kliničkoj praksi (2).

## ZAKLJUČAK

Probiotici imaju svoje mjesto u određenim područjima pedijatrijske gastroenterologije, ali njihova primjena mora biti striktno indikacijski ogra-

ničena i temeljena na dokazima. Najviše koristi dokumentirano je u akutnom gastroenteritisu, prevenciji AAD-a, i dojenačkim kolikama, dok su dokazi za druge indikacije ograničeni ili nedostatni. Pravilna primjena zahtijeva odabir odgovarajućeg soja, doze i trajanja terapije, uz primjenu proizvoda provjerene kvalitete.

**Ključne riječi:** DIJETE; BOLESTI GASTROINTESTINALNOG TRAKTA; GASTROINTESTINALNI MIKROBIOM

## LITERATURA

- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic: Expert consensus document. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506–14.
- Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: Position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023;76:232–47.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Orel R, et al. Use of probiotics for the management of acute gastroenteritis in children: An update: An update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:261–9.
- Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean JM, O’Connell KJ, et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med* 2018;379:2002–14.
- Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, Gouin S, Willan AR, Poonai N, et al. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *N Engl J Med* 2018;379:2015–26.
- Li Z, Zhu G, Li C, Lai H, Liu X, Zhang L. Which probiotic is the most effective for treating acute diarrhea in children? A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2021;13:4319.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:495–506.
- Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD004827.
- Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1079–87.
- Bruzzese E, Fedele MC, Bruzzese D, Viscovo S, Giannattasio A, Mandato C, et al. Randomised clinical trial: a Lactobacillus GG and micronutrient-containing mixture is effective in reducing nosocomial infections in children, vs. placebo. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:568–75.
- Sung V, D’Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. Lactobacillus reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2018;141.
- Skonieczna-Żydecka K, Janda K, Kaczmarczyk M, Marlicz W, Łoniewski I, Łoniewska B. The effect of probiotics on symptoms, gut Microbiota and inflammatory markers in infantile colic: A systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *J Clin Med* 2020;9:999.
- Ong TG, Gordon M, Banks SS, Thomas MR, Akobeng AK. Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD012473.
- Dryl R, Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Archives of medical science : AMS* 2018;14:1137–43.
- Gutiérrez-Castrellón P, Indrio F, Bolio-Galvis A, Jiménez-Gutiérrez C, Jimenez-Escobar I, López-Velázquez G. Efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e9375.
- Schreck Bird A, Gregory PJ, Jalloh MA, Risoldi Cochrane Z, Hein DJ. Probiotics for the treatment of infantile colic: A systematic review. *J Pharm Pract* 2017;30:366–74.
- Harb T, Matsuyama M, David M, Hill RJ. Infant colic-what works: A systematic review of interventions for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:668–86.
- Xu M, Wang J, Wang N, Sun F, Wang L, Liu X-H. The efficacy and safety of the probiotic bacterium Lactobacillus reuteri DSM 17938 for infantile colic: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015;10:e0141445.
- Anabrees J, Indrio F, Paes B, AlFaleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatr* 2013;13:186.
- Simonson J, Haglund K, Weber E, Fial A, Hanson L. Probiotics for the management of infantile colic: A systematic review: A systematic review. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2021;46:88–96.
- Wegh CAM, Benninga MA, Tabbers MM. Effectiveness of Probiotics in Children With Functional Abdominal Pain Disorders and Functional Constipation: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol* 2018;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017:S10–s26.
- Xu H-L, Zou L-L, Chen M-B, Wang H, Shen W-M, Zheng Q-H, et al. Efficacy of probiotic adjuvant therapy for irri-

- table bowel syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2021;16:e0255160.
23. Trivic I, Niseteo T, Jadresin O, Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children-systematic review and meta-analysis. Eur J Pediatr 2021; 180:339–51.
24. Wojtyniak K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. Eur J Pediatr 2017; 176:1155–62.
25. Wegh CAM, Baaleman DF, Tabbers MM, Smidt H, Bennin-ga MA. Nonpharmacologic treatment for children with functional constipation: A systematic review and meta-analysis. J Pediatr 2022;240:136-149.e5.
26. Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, et al. Probiot-ics in Helicobacter pylori eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. Clin Res Hepatol Gas-troenterol 2017;41:466–75.
27. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: A network meta-analysis: A network meta-analysis. Medi-cine (Baltimore) 2019;98:e15180.

### Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. [Iva Hojsak](#), dr. med.

Referentni centar za dječju gastroenterologiju  
i prehranu

Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klaićeva 16, 10000 Zagreb

E-mail: [ivahojsak@gmail.com](mailto:ivahojsak@gmail.com)