

ZAKAŻENIA

POLSKIE TOWARZYSTWO ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH



Probiotyki w atopowym zapaleniu skóry

DWUMIESIĘCZNIK POLSKIEGO TOWARZYSTWA ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH

Redaktor naczelny:
prof. dr hab. med. **Piotr B. Heczko**

Zastępca redaktora naczelnego:
dr hab. med. **Małgorzata Bulanda**
prezes Polskiego Towarzystwa Zakażeń Szpitalnych

Sekretarz redakcji: mgr **Renata Dyka**

tel. (22) 861 41 58

www.zakazenia.org.pl

Adres redakcji: ul. Podmiejska 12, 01-498 Warszawa
tel. (22) 861 41 58, 0 607 716 803, tel./fax (22) 638 41 06



WYDAWCA

Twoje Zdrowie Sp. z o.o.
Prezes: **Adam Wojciechowski**

Dział reklamy i marketingu:
tel. (22) 861 41 57

Skład i łamanie: własne

Materiałów nie zamówionych nie zwracamy. Zastrzegamy sobie prawo redagowania i skracania nadesłanych tekstów. Nie ponosimy odpowiedzialności za treść zamieszczonych reklam i ogłoszeń.

ADRES

WYDAWNICTWA
ul. Podmiejska 12
01-498 Warszawa
tel. (22) 861 41 58
tel. (22) 861 41 57, fax (22) 638 41 06
e-mail: biuro@twojezdrowie.com.pl
<http://www.twojezdrowie.com.pl>

PROBIOTYKI W ATOPOWYM ZAPALENIU SKÓRY

PROBIOTICS IN ATOPIC DERMATITIS

Streszczenie

W ostatnich dekadach obserwuje się wzrost zachorowań na choroby alergiczne. Często pierwszym ich objawem jest atopowe zapalenie skóry. Według mikrobiotycznej teorii przyczyną nieprawidłowej aktywacji układu immunologicznego i rozwoju alergii są zmiany w składzie mikroflory jelitowej. Probiotyki to żywe mikroorganizmy, które modyfikują mikroflorę jelitową i bezpośrednio wpływają na utrzymanie homeostazy cytokinowej oraz rozwój tolerancji na antygeny zewnętrzne. W artykule przedstawiono przegląd prac klinicznych dotyczących stosowania probiotyków w prewencji pierwotnej i wtórnej AZS oraz badania własne przeprowadzone w Polsce.

Summary

Within last decades an increase in prevalence of allergic diseases is observed. According to microbial theory incorrect activation of immune system and allergy development are the result of disturbances in composition of intestinal microflora. Atopic dermatitis is often the first syndrome of allergy. The article provides an overview of clinical trials regarding the usage of probiotics in primary and secondary prevention of AD, and presents studies on Polish population.

Słowa kluczowe/Key words

atopowe zapalenie skóry ▶ alergia ▶ probiotyki ▶ mikrobioty jelitowe
atopic dermatitis ▶ allergy ▶ probiotics ▶ intestinal microbiota ▶ intestinal microflora ▶ microbial theory

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła i nawrotowa choroba skóry o podłożu alergicznym, występująca u osób z predyspozycją genetyczną. Charakteryzuje się intensywnym świądem, suchością skóry oraz okresowo zmianami zapalnymi i wysiękowymi. AZS należy do najczęściej występujących chorób skóry wieku dziecięcego. Szacuje się, że w Europie Zachodniej chorzy na AZS stanowią 10–20% populacji dziecięcej do pierwszego roku życia, 6–8% dzieci starszych oraz ok. 6% dorosłych [1]. Badania epidemiologiczne Samolińskiego i wsp. przeprowadzone w Polsce pokazują, że na AZS choruje 7% dzieci w wieku 6–7 lat i 13–14 lat oraz 4% dorosłych w grupie wiekowej 20–44 lat [2]. Pierwsze objawy AZS pojawiają się w 60% przypadków przed ukończeniem pierwszego roku życia, a w 90% do piątego roku życia.

U dzieci, zwłaszcza niemowląt, najczęstszymi czynnikami wywołującymi AZS są alergeny pokarmowe. Alergia pokarmowa według różnych autorów występuje u 25–60% chorych na AZS, częściej u pacjentów z ciężką postacią choroby. Stwierdza się ją u ponad 90% dzieci do drugiego roku życia, rzadziej, tj. u ponad 70%, do siódmego roku życia, a zaledwie u 1–3% dzieci starszych i dorosłych chorych na AZS.

AZS często stanowi pierwszy objaw choroby, będący początkiem ewolucji wielonarządowej manifestacji alergii, z ustępowaniem jednych objawów i pojawianiem się nowych ze strony innych narządów, co nosi nazwę „marsz alergiczny” [3]. Typowym przykładem marszu alergicznego jest przejście AZS w astmę oskrzelową. Szacuje się, że u ok. 20% niemowląt chorujących na AZS rozwija się pełnoobjawowa astma oskrzelowa, a przy obciążeniu rodzinnym chorobą atopową i współwystępowaniu nieżyty nosa/spojówek odsetek ten wzrasta do 80%.

Od kilku dekad obserwuje się wzrost częstości występowania AZS i innych chorób alergicznych, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych. Pierwotnie sądzono, że tzw. zachodni styl życia (zwiększony reżim higieniczny, stosowanie detergentów, nieliczna rodzina, zmiana nawyków żywieniowych, częste przyjmowanie antybiotyków, spadek zachorowalności na choroby zakaźne) ogranicza kontakt z drobnoustrojami patogennymi, co skutkuje obniżoną aktywnością reakcji przeciwzapalnych i rozwojem procesów proalergicznymi (teoria higieniczna rozwoju alergii). Następnie teoria ta została zastąpiona teorią mikrobiotyczną [4], której podstawą było założenie, że w rozwoju procesów regulujących odporność główne znaczenie mają drobnoustroje fizjologicznie zasiedlające przewód pokarmowy (mikroflora jelitowa, mikrobioty jelitowe). Mikrobioty jelitowe są pierwszymi antygenami zewnętrznymi aktywującymi niedojrzały układ immunologiczny noworodka w kierunku tolerancji na antygeny zewnętrzne. Opóźniona i/lub zmieniona kolonizacja przewodu pokarmowego noworodka może doprowadzić do rozwoju choroby alergicznej, której pierwszym objawem jest alergia pokarmowa i AZS.

Rozwój ekosystemu jelitowego oraz aktywacja układu immunologicznego mogą być modulowane przez stosowanie probiotyków [5]. Probiotyki to żywe drobnoustroje niepatogenne, które podane w odpowiedniej dawce wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza. Probiotyki znalazły zastosowanie w działaniach prewencyjnych mających na celu zarówno profilaktykę pierwotną (I fazy, pierwszorzędową), obejmującą zapobieganie rozwojowi alergii u dzieci o zwiększonym ryzyku zachorowania, jak i profilaktykę wtórną (II fazy i III fazy (leczenie AZS), związaną z zapo-

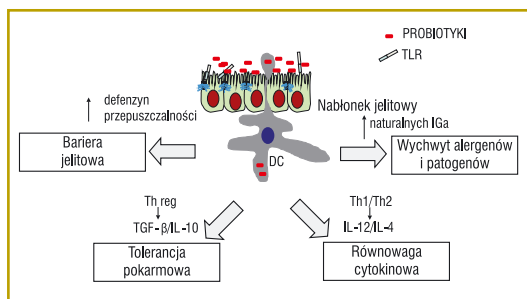
dr hab. med.

Bożena Cukrowska

prof. nadzwyczajny IPCZD

kierownik Pracowni Immunologii,
Zakład Patologii,
Instytut-Pomnik
„Centrum Zdrowia Dziecka”
w Warszawie

Adres do korespondencji:
Bożena Cukrowska
Zakład Patologii,
Instytut-Pomnik „Centrum
Zdrowia Dziecka”
al. Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa
e-mail: b.cukrowska@czd.pl
tel. (22) 815 10 96



▲ Ryc. 1. Schemat działania probiotyków, DC – komórka dendrytyczna.

bieganiem konsekwencjom choroby alergicznej i hamowaniem postępu choroby alergicznej (zahamowaniem marszu alergicznego).

Mechanizm działania probiotyków w AZS

Mechanizm działania probiotyków przedstawiono na rycinie 1. Probiotyki w AZS działają wielokierunkowo, wpływają bowiem na:

- ▶ homeostazę ekosystemu jelitowego (zarówno na skład mikrobiotów jelitowych, jak i ich funkcje biochemiczno-metaboliczne);
- ▶ kształtowanie anatomicznej bariery jelitowej, co ma szczególne znaczenie w AZS wywołanym przez alergię pokarmową;
- ▶ aktywację układu immunologicznego w kierunku reakcji przeciwalergicznych.

U podłoża immunopatogenezy chorób alergicznych leżą zaburzenia homeostazy między proalergicznymi limfocytami pomocniczymi (Th2), które produkują interleukinę 4 (IL-4), IL-5, IL-13, a limfocytami prozapalnymi (Th1), produkującymi cytokiny aktywujące procesy zapalne: IL-12, IL-18, interferon gamma (IFN- γ), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α) [5].

U osób z atopią (60–80% przypadków AZS) układ immunologiczny odpowiada na alergen zwiększoną produkcją antygenowo swoistej IgE (AZS IgE-zależne). U pacjentów z AZS IgE-zależnym dochodzi do zachwiania równowagi Th1/Th2 na korzyść Th2. U pozostałych 20–40% chorych na AZS nie stwierdza się reakcji IgE-zależnej, ale i u nich dochodzi do nadmiernego pobudzenia reakcji prozapalnej (AZS IgE-niezależne). W obu rodzajach AZS reakcja na alergeny jest kontrolowana przez limfocyty T regulujące, które produkują czynnik transformujący wzrost (TGF-beta1, *transforming growth factor*) oraz IL-10. Cytokiny regulujące hamują zarówno odpowiedź Th1, jak i Th2, a także kontrolują równowagę Th1/Th2.

Antyalergiczny mechanizm działania probiotyków jest związany z indukcją reakcji immunologicznych przez receptory rozpoznające struktury drobnoustrojów (wzorce molekularne); należą do nich receptory toll-podobne (TLR – *toll-like receptor*). Probiotyki, reagując z TLR zlokalizowanymi na nabłonkach błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz komórkach dendrytycznych, aktywują drogi sygnalizacyjne prowadzące do produkcji cytokin prozapalnych (przez czynnik transkrypcyjny NF kappa B), ale jednocześnie indukują sygnał hamujący działanie czynnika NF kappa B, co ma bezpośredni wpływ na utrzymanie równowagi cytokinowej [5].

Wpływ probiotyków na profil cytokinowy udowodniono w licznych badaniach klinicznych i eksperymentalnych. U pacjentów z AZS IgE-zależnym, leczonych szczepem *Lactobacillus*

rhamnosus GG, obserwowano zwiększenie produkcji IFN- γ , hamowanie sekrecji proalergicznymi cytokin Th2 oraz aktywację limfocytów Treg., a także zwiększoną sekrecję IL-10 [6]. Cukrowska i wsp. wykazali, że szczepy *Lactobacillus casei* LOCK 0900, *Lactobacillus casei* LOCK 0908, *Lactobacillus paracasei* LOCK 0918 w hodowlach komórek krwi obwodowej u dzieci z AZS aktywują produkcję cytokin Th1 (IL-12, IFN- γ , IL-18) oraz czynnika regulującego TGF-beta1, hamują natomiast sekrecję proalergiczną IL-5 [7].

Probiotyki w profilaktyce pierwotnej AZS

Pierwsza publikacja dotycząca stosowania probiotyków w prewencji alergii pojawiła się w 2001 roku [8]. W badaniu przeprowadzonym z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupą kontrolną otrzymującą placebo (RDPC – *randomized double blind placebo controlled*) zastosowano bakterie probiotyczne *Lactobacillus rhamnosus* szczep GG (LGG) w populacji fińskiej. Podawanie tego probiotyku kobietom ciężarnym z dodatnim wywiadem alergicznym (2–4 tygodni przed rozwiązaniem), a następnie przez sześć miesięcy po porodzie kobietom karmiącym lub niemowlętom dwukrotnie zmniejszało ryzyko wystąpienia AZS w drugim roku życia dziecka. Również w kolejnych latach (czwartym i siódmym roku życia) utrzymywało się zmniejszone ryzyko występowania AZS [9]. Korzystny profilaktyczny efekt szczepu LGG zastosowanego według odmiennego schematu został potwierdzony przez inną fińską grupę badawczą [10]. LGG podawano prenatalnie w kombinacji z trzema szczepami probiotycznymi (*Lactobacillus rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* bb99, *Propionibacterium freudenreichii* sp. *shermanii* JS). Po porodzie przez sześć miesięcy kontynuowano aplikowanie dzieciom probiotyków w połączeniu z galaktozooligosacharydami – cukrami o działaniu prebiotycznym. W wieku dwóch lat obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie się ryzyka rozwoju AZS u dzieci przyjmujących probiotyki, ale jedynie w postaci IgE-zależnej. Pozytywny wpływ probiotyków utrzymywał się u dzieci pięcioletnich, lecz wyłącznie w grupie urodzonych za pomocą cięcia cesarskiego [11]. Zmniejszenie się częstości występowania AZS w wieku dwóch lat, ale tylko IgE-zależnego, po pre- i postnatalnej aplikacji *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 obserwowano również w populacji szwedzkiej [12].

Jednak znaczenia profilaktycznego LGG nie potwierdzono w populacji niemieckiej. W badaniu Koppa i wsp. nie stwierdzono wpływu podawania LGG na częstość występowania AZS u dzieci w wieku dwóch lat, obserwowano natomiast wzrost zachorowalności na spastyczne zapalenie oskrzeli w grupie otrzymującej probiotyk [13]. Podobnie Taylor i wsp. opisali negatywne skutki podawania niemowlętom z grupy ryzyka rozwoju alergii przez sześć miesięcy po porodzie

Lactobacillus acidophilus LAVRI-A1 [14]. Suplementacja probiotykami nie miała wpływu na rozwój AZS, ale istotnie statystycznie zwiększała ryzyko wystąpienia nadwrażliwości na alergeny po 12 miesiącach. Natomiast w badaniu opublikowanym w 2010 roku przez Kima i wsp., którzy podawali mieszaninę trzech szczepów: *Lactobacillus acidophilus* AD031, *Bifidobacterium bifidum* BGN4, *Bifidobacterium lactis* AD011 kobietom w ostatnich tygodniach ciąży (4–8), a następnie niemowlętom przez sześć miesięcy, wykazano istotne statystycznie zmniejszenie się ryzyka rozwoju AZS w pierwszym roku życia, bez wpływu na stężenie całkowitej IgE w surowicy i obecność swoistych przeciwciał IgE skierowanych przeciwko alergenom pokarmowym [15].

Wyniki powyżej opisanych badań są kontrowersyjne. Pokazują, że wrażliwość na ten sam szczep probiotyczny jest różna w różnych populacjach oraz wskazują na znaczenie odpowiedniego doboru szczepów probiotycznych. Obecnie jedynie badanie Wickensa i wsp. wykazuje odmienne działanie dwóch różnych probiotyków podawanych prenatalnie matkom, a następnie niemowlętom [16]. Szczep *Lactobacillus rhamnosus* HN001 zmniejszał ryzyko zachorowania na AZS w ciągu dwóch lat, natomiast nie uzyskano efektu prewencyjnego przy stosowaniu *Bifidobacterium lactis* HN019.

Probiotyki w leczeniu AZS

Pierwsze interwencyjne badanie kliniczne oceniające skuteczność probiotyków w leczeniu AZS pojawiło się w 1997 roku [17]. Niemowlętom z AZS na tle alergii na białka mleka krowiego podawano szczep LGG i jednocześnie stosowano leczenie dietetyczne (hydrolizaty białek mleka krowiego). Po miesięcznej kuracji w grupie otrzymującej LGG zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie się indeksu SCORAD (SCORe Atopic Dermatitis), oceniającego rozległość zmian (procent zajętej powierzchni skóry), rodzaj i stopień nasilenia zmian skórnych oraz objawy subiektywne, takie jak świąd i zaburzenia snu. Szczep LGG jest jedynym probiotykiem, który był wielokrotnie stosowany przez innych badaczy w randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (tab. 1).

Podobnie jak w wypadku prewencji pierwotnej korzystny wpływ szczepu LGG na przebieg kliniczny AZS obserwowano jedynie w populacji fińskiej [18, 19]. Brak wpływu tego szczepu na indeks SCORAD opisano w populacji niemieckiej i holenderskiej [20–23]. Wyniki badań Viljanena i wsp. pokazują, że skuteczność kliniczna szczepu LGG zależy nie tylko od populacji, w której ten probiotyk jest stosowany, ale również od dodatkowych składników preparatu probiotycznego [19]. Autorzy w badaniu obejmującym 230 niemowląt z AZS stosowali szczep LGG oraz mieszaninę LGG z trzema innymi probiotykami (*Bifidobacterium breve*

Bbi99, *Propionibacterium freudenreichii* podtyp shermanii JS, *Lactobacillus rhamnosus* LC705). Efektu leczniczego nie zaobserwowano w grupie przyjmującej mieszaninę LGG z innymi probiotykami, natomiast po jedno- i dwumiesięcznym stosowaniu pojedynczego szczepu LGG obserwowano istotne statystycznie obniżenie się indeksu SCORAD, ale tylko u dzieci z AZS IgE-zależnym. Skuteczność probiotyków przede wszystkim w grupie pacjentów z atopią opisano również w badaniach nad innymi szczepami probiotycznymi. Rosenfeldt i wsp. po zastosowaniu mieszaniny dwóch szczepów (*Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 i *Lactobacillus reuteri* DSM 12246) u dzieci w wieku od roku do 13 lat uzyskali istotne obniżenie indeksu SCORAD w grupie z interwencją w porównaniu z grupą kontrolną tylko u dzieci z AZS IgE-zależnym [20]. Podobnie zastosowanie synbiotyku (mieszaniny szczepu *Bifidobacterium breve* M-16V i galakto/fruktooligosacharydów) u niemowląt z AZS do siódmego miesiąca miało efekt kliniczny jedynie u dzieci z alergią IgE-zależną [24]. Sistik i wsp., stosując mieszaninę dwóch probiotyków (*L. rhamnosus* i *Bifidobacterium lactis*), wykazali istotną poprawę indeksu SCORAD jedynie u dzieci z uczuleniem na alergeny pokarmowe [25].

Badania skuteczności probiotyków w AZS w populacji polskiej

Przegląd dostępnego piśmiennictwa pokazuje, że wrażliwość na probiotyki w różnych populacjach może być różna z powodu odmiennej podłoża genetycznego oraz odmiennej mikroflory jelitowej współdziałającej z probiotykami w aktywacji układu immunologicznego. Niejednoznaczne wyniki badań wskazują na potrzebę poszukiwania nowych szczepów probiotycznych, specyficznych dla populacji, w których będą stosowane. Zespół badawczy Instytutu-Pomnika „Centrum Zdrowia Dziecka” we współpracy z Politechniką Łódzką wyizolował bakterie od ludzi: szczepy *Lactobacillus casei* ŁOCK 0900, *Lactobacillus casei* ŁOCK 0908 i *Lactobacillus paracasei* ŁOCK 0919, spełniające w badaniach *in vitro* wymagania stawiane bakteriom probiotycznym; wyizolowane bakterie zastosowano u dzieci z alergią pokarmową [26]. Badaniem przeprowadzonym w sposób randomizowany, podwójnie zaślepiony, z grupą kontrolną objęto dzieci do drugiego roku życia z AZS na tle alergii na białka mleka krowiego [27]. Dzieciom podawano probiotyki w dawce dziennej 10^9 cfu przez trzy miesiące. W obu grupach badawczych (z interwencją i placebo) prowadzono rutynowe leczenie diety eliminacyjną. Podanie szczepów spowodowało istotną statystycznie poprawę stanu klinicznego (obniżenie indeksu SCORAD). Korzystny efekt zastosowania probiotyków w krótkotrwałej obserwacji (po zakończeniu leczenia) był widoczny głównie w AZS IgE-zależnym. Poprawa stanu klinicznego dzieci z WA IgE-zależnym po

Pierwsze objawy AZS pojawiają się w 60% przypadków przed ukończeniem pierwszego roku życia, a w 90% do piątego roku życia.

Kraj badania	Efekt kliniczny	Autor badania
Finlandia	poprawa*	Majama i Isolauri, 1997
Finlandia	poprawa	Isolauri i wsp., 2000
Finlandia	poprawa, ale tylko w AZS IgE-zależnym	Viljanen i wsp., 2005
Holandia	brak poprawy	Brouwer i wsp., 2006
Niemcy	brak poprawy	Folster-Holst i wsp., 2006
Niemcy	brak poprawy	Gruber i wsp., 2007

* Istotnie statystycznie obniżenie się indeksu SCORAD w porównaniu z grupą kontrolną.

▲ Tab. 1. Wykaz badań klinicznych dostępnych w bazie komputerowej Medline (do grudnia 2010) i Cochrane Library, dotyczących zastosowania szczepu *Lactobacillus rhamnosus* GG w leczeniu AZS.

trzech miesiącach leczenia była obserwowana u 93% dzieci przyjmujących probiotyki, natomiast w grupie kontrolnej u 54%. Dwuletnie obserwacje pokazały, że niezależnie od typu alergii suplementacja *Lactobacillus casei/Lactobacillus paracasei* wpływa na obniżenie indeksu SCORAD oraz indukuje szybszy rozwój tolerancji na białka mleka krowiego [28].

Podsumowanie

1. Probiotyki modulują ekosystem jelitowy i aktywują układ immunologiczny.
2. Efekt kliniczny probiotyków jest szczepozależny i swoisty dla określonych populacji (subpopulacji).
3. Pomimo braku rekomendacji dotyczących stosowania probiotyków w AZS i innych chorobach alergicznych zaleca się poszukiwanie nowych szczepów probiotycznych oraz dalsze badania kliniczne.
4. Szczepy *Lactobacillus casei* LOCK 0900, *Lactobacillus casei* LOCK 0908 i *Lactobacillus paracasei* LOCK 0919 są jedynymi probiotykami, które mają podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne u dzieci z AZS w Polsce. ■

Piśmiennictwo:

1. von Mutius E.: *Allergies, infections and the hygiene hypothesis – the epidemiological evidence*, Immunobiology 2007, 212, 433–9.
2. Samoliński B.: *Epidemiologia alergii i astmy w Polsce – doniesienia wstępne badania ECAP*, Terapia 2008, 4 (208), 127–31.
3. Wahn U.: *What drives the allergic march?* Allergy 2000, 55 (7), 591–9.
4. Cukrowska B., Czarnowska E.: *Wpływ probiotyków na układ immunologiczny*, Zakażenia 2007, 6, 2–6.
5. Pochard P., Gosset P., Granette C. i wsp.: *Lactic acid bacteria inhibit TH2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients*, J Allergy Clin Immunol 2002, 32, 563–70.
6. Pessi T., Sutas Y., Hurme M., Isolauri E.: *Interleukin-10 generation in atopic children following oral Lactobacillus GG*, Clin Exp Allergy 2000, 30, 1804–8.
7. Cukrowska B., Rosiak I., Klewicka E. i wsp.: *Impact of heat-inactivated Lactobacillus casei and Lactobacillus paracasei strains on cytokine responses in whole blood cell cultures of children with atopic dermatitis*, Folia Microbiol 2010, 55 (3), 277–80.
8. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H., Koro P., Koskinen P., Isolauri E.: *Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial*, Lancet 2001, 357, 1076–9.
9. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T., Arvilommi H., Isolauri R.: *Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial*, J Allergy Clin Immunol 2007, 119, 1019–21.

10. Kukkonen K., Savilahti E., Haahtela T. i wsp.: *Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*, J Allergy Clin Immunol 2007, 119 (1), 192–8.

11. Kuitunen M., Kukkonen K., Juntunen-Backman K. i wsp.: *Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort*, J Allergy Clin Immunol 2009, 123 (2), 335–41.

12. Abrahamsson T. R., Jakobsson T., Bottcher M. F. i wsp.: *Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*, J Allergy Clin Immunol 2007, 119 (5), 1174–80.

13. Kopp M. V., Hennemuth I., Heinzmann A., Urbanek R.: *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation*, Pediatrics 2008, 121 (4), e850–6.

14. Taylor A. L., Dunstan J. A., Prescott S. L.: *Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial*, J Allergy Clin Immunol 2007, 119 (1), 184–91.

15. Kim J. Y., Kwon J. H., Ahn S. H. i wsp.: *Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*, Pediatr Allergy Immunol 2010, 21, e386–93.

16. Wickens K., Black P. N., Stanley T. V. i wsp.: *A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*, J Allergy Clin Immunol 2008, 122 (4), 788–94.

17. Majamaa H., Isolauri E.: *Probiotics: a novel approach in the management of food allergy*, J Allergy Clin Immunol 1997, 99 (2), 179–85.

18. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y., Moilanen E., Salminen S.: *Probiotics in the management of atopic eczema*, Clin Exp Allergy 2000, 30 (11), 1604–10.

19. Viljanen M., Savilahti E., Haahtela T. i wsp.: *Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial*, Allergy 2005, 60 (4), 494–500.

20. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S. D. i wsp.: *Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis*, J Allergy Clin Immunol 2003, 111, 389–95.

21. Fölster-Holst R., Müller F., Schnopp N. i wsp.: *Prospective, randomized controlled trial on Lactobacillus rhamnosus in infants with moderate to severe atopic dermatitis*, Br J Dermatol 2006, 155 (6), 1256–61.

22. Grüber C., Wendt M., Sulser C. i wsp.: *Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy*, Allergy 2007, 62 (11), 1270–6.

23. Brouwer M. L., Wolt-Plompen S. A., Dubois A. E. i wsp.: *No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial*, Clin Exp Allergy 2006, 36 (7), 899–906.

24. van der Aa A. L., Heymans H. S., van Aalderen M. W. M. i wsp.: *Effect of new symbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial*, Clin Exp Allergy 2010, 40, 795–804.

25. Sistik D., Kelly R., Dickens K. i wsp.: *Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children?* Clin Exp Allergy 2006, 36, 629–33.

26. Cukrowska B., Motyl I., Kozakova H. i wsp.: *Probiotic Lactobacillus strains: in vitro and in vivo studies*, Folia Microbiol 2009, 54, 533–7.

27. Cukrowska B., Ceregra A., Rosiak I. i wsp.: *Wpływ probiotycznych szczepów Lactobacillus casei i paracasei na przebieg kliniczny wyprysku atopowego u dzieci z alergią pokarmową na białka mleka krowiego*, Pediatr Współc 2008, 10, 15–8.

28. Cukrowska B., Ceregra A., Lewicka E.: *Probiotyczne szczepy Lactobacillus casei i Lactobacillus paracasei w leczeniu alergii pokarmowej u dzieci*, Przegl Pediatr 2010, 40, 21–5.

Latopic®



Pierwszy krok

w alergii na białka mleka krowiego

odstaw mleko ➡ podaj **Latopic®**

- Jedyne polskie szczepy w AZS:
 - *Lactobacillus paracasei* ŁOCK 0919
 - *Lactobacillus casei* ŁOCK 0908
 - *Lactobacillus casei* ŁOCK 0900
- Długotrwałe działanie antyalergiczne udowodnione w badaniach klinicznych



M5LAT02050

Latopic® stosuje się w **postępowaniu dietetycznym w atopowym zapaleniu skóry**. Jedna saszetka (porcja) **Latopic®** zawiera: 1 miliard liofilizowanych, wyjątkowo dobranych, żywych bakterii kwasu mlekowego w następujących proporcjach: 50% *Lactobacillus paracasei* ŁOCK 0919, 25% *Lactobacillus casei* ŁOCK 0908, 25% *Lactobacillus casei* ŁOCK 0900, malto-dekstryna, kwas askorbinowy. **Preparat nie zawiera białka mleka, laktozy i glutenu.** Przeznaczony jest dla niemowląt, dzieci i osób dorosłych. **Latopic®** jest dietetycznym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia medycznego. Nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia. Produkt powinien być przyjmowany pod nadzorem lekarza. Nie stosować pozajelitowo.

Dawkowanie: podawać 1 raz dziennie 1 saszetkę rozpuszczoną w niewielkiej ilości letniego płynu.

Producent: IBSS BIOMED S.A., Al. Sosnowa 8, 30-224 Kraków
e-mail: marketing@biomed.pl www.latopic.pl