

Dr. Demeter Pál

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház- és Egyesített Észak-Budai Intézményei
Gasztroenterológiai Osztály
Budapest

A probiotikumok alkalmazása a gasztroenterológiában

A probiotikumok szakirodalmának áttekintését az előző évihez hasonlóan a gasztroenterológia főbb területeire koncentráltam. 2007-ben összességében a klinikai vizsgálatok aránya emelkedett, de továbbra is nagy az igény ezen a területen. Egyre inkább megfigyelhető a törekvés a készítmények egységesítésére és közös protokollok kidolgozására. A legélénkebb érdeklődés továbbra is az IBS, illetve az antibiotikumhoz asszociált hasmenés témakörében figyelhető meg, az IBD témájában kisebb volt a publikációk száma. 2007-ben feltűnően megnőtt az aktivitás a *Helicobacter* eradikáció kapcsán adott probiotikus kezeléssel kapcsolatban.

A probiotikumok és az IBD

Az ismeretlen eredetű gyulladásos bélbetegségek ide vonatkozó irodalma egyrészt összefoglaló közleményekben foglalkozik a bélflóra szerepével az IBD kialakulásában, illetve választ keres a bélflóra "korrekciójának" lehetséges szerepével annak kezelésében. A 2007-es év publikációi jóval kisebb aktivitást mutatnak az előző évihez képest, közöttük az összefoglaló közlemények és az állatkísérletes modellek domináltak. Továbbra is óriási igény fogalmazódik meg a kontrollált humán klinikai vizsgálatok tekintetében az IBD-ben történő alkalmazással kapcsolatban. E vizsgálatok szervezésében azonban sok nehézség merül fel. A probiotikus törzsek rendkívül nagy száma, azok genetikai-fiziológiai különbségei, a különböző készítmények eltérő összetétele és az egységes protokollok hiánya mind nehezítik a kivitelezést.

Hedin és mtsai összefoglaló közleményében kiemelik, hogy az enterális flóra manipulálása csábító terápiás terület a rendkívül kevés mellékhatás miatt. Azt is megjegyzi, hogy az egyre több klinikai vizsgálat ellenére ellentmondóak az eredmények. Maguk csak pouchitisben találják egyértelműnek és pozitívnak az eredményeket. A klinikai vizsgálatok fő hibáinak azt tartják, hogy nagyon különböző készítményekkel és protokollok szerint történnek (1).

Geier összefoglalásában azt tanácsolja, hogy először is meg kellene határozni az IBD-ben leghatékonyabb probiotikus törzseket és ezekkel egységes protokoll szerint kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatokat kellene végezni. A jövő fontos kutatásai között említi a flóra-profil és a terápiás válasz közötti esetleges összefüggés kiderítését (2).

Mallon és mtsai 40 év adatbázisát tekintették át a probiotikumok remisszió indukáló hatását illetően colitis ulcerosában. Azokat a randomizált, kontrollált tanulmányokat dolgozták fel, melyek a probiotikumok hatását placeboval vagy a hagyományos terápiával (5-ASA, corticosteroidok) hasonlították össze. Vizsgálták a DDW, UEGW és a Falk Szimpóziumok kongresszusi anyagait is. A szerzők konklúziója szerint – az eddigi adatok figyelembe vételével – enyhe és középsúlyos CU-ban a konvencionális terápia probiotikumokkal történő kombinációja nem javította a remisszió indukációs rátát szignifikánsan. Mindazonáltal számos adat szól amellett, hogy adjuváns terápiaként a probiotikumok csökkentik a betegség aktivitását. Végezetül ők is fontosnak tartják azt, hogy több randomizált klinikai vizsgálat történjen a probiotikus adjuváns terápia értékelésére (3).

Leenen és Dieleman összefoglaló közleményében a probiotikumok jövőbeni jelentőségére hívja fel a figyelmet az IBD kezelésében és diétás stratégiájában. Véleményüket az IBD kezelését vizsgáló állatkísérletes eredményekre alapozzák. Ezekben különösen a béta-fructan oligosaccharidok voltak kedvezőek. Még fontosabbnak tartják a probiotikumokkal kombinált probiotikus készítmények szerepét (4). Megjegyzem ma már a korszerű probiotikus készítmények mind pre-, mind probiotikumokat tartalmaznak.

Peran és munkacsoportja három immunmoduláns tulajdonságokkal rendelkező törzs, a *Bifidobacterium lactis*, a *Lactobacillus casei* és a *Lactobacillus acidophilus* antiinflammatorikus hatását vizsgálta patkányok TNBS-indukált colitisében. A probiotikumokat 3 hétig adagolták, a TNBS adása előtt 2 héttel kezdődően. Az effektust hisztológiai és biokémiai módszerekkel mérték. A *B.lactis* csökkentette a TNF- α és az indukálható NO-szintetáz produkciót, valamint a COX-2 expressziót. A *L.acidophilus* csökkentette a leukotriénB4 és az indukálható NO-szintetáz termelődését. A *L.casei* a COX-2 expressziót mérsékelte. Összefoglalva: mindhárom probiotikum igazolható anti-inflammatorikus aktivitással bír, ezért a humán vizsgálatokban az IBD potenciális adjuváns terápiájában szerepük vizsgálendő (5).

Fitzpatrik és mtsai szintén állatkísérletes modellben vizsgálták a már humán klinikai vizsgálatokból is jól ismert multispecies probiotikum, a VSL#3 hatását dextrán-szulfát indukálta colitisben. Újszülött patkányoknak elválasztás után indukálták a colitist, majd placebo vagy VSL#3-at kaptak. Az értékelés hisztológiai (crypta károsodás-gyulladás) és biokémiai (IL-1, MPO) módszerekkel történt. A VSL#3 szignifikánsan jobban attenuálta az indukált colitist a placebohoz képest, ami alátámasztja a készítmény immunmoduláns hatását (6).

Caroll és munkacsoportja szintén érdekes állatkísérletet közölt. IL-10 knockout egerek colitisében vizsgálták a *Lactobacillus gasseri* gyulladáscsökkentő hatását. A probiotikus törzs kiválasztására annak superoxid dismutase (SOD) termelő képessége miatt került sor. A szabadgyökök szerepe ismert a gyulladásos folyamatok, így az IBD patomechanizmusában is. A SOD termelő *L.gasseri*vel kezelt csoportban szignifikánsan effektívebb volt a gyulladáscsökkentő hatás, mint a nem kezelt egerekben (7).

A probiotikumok és az Irritábilis Bél Szindróma (IBS)

Az IBS aetiopathogenesise nem tisztázott pontosan. A ma elfogadott elmélet szerint létrejöttében alapvető tényezők a dysmotilitás és az alterált visceralis szenzitivitás. Az utóbbi években egyre erősebben felmerül a syndroma kialakulását megelőző enterális infekció szerepe. Ezt az irodalom postinfectiv-IBS (Pi-IBS) néven említi. Retrospektív és prospektív tanulmányok egyaránt igazolták újonnan diagnosztizált IBS betegekben a bakteriális gastroenteritis, illetve a mucosalis gyulladás/immunaktiváció jelenlétét. Szintén a megváltozott bélflóra jelentőségére utal, hogy az előzőleg tünetorientált diagnosztika alapján IBS-nek tartott beteg-csoportban jelentős arányban mutatható ki a vékonybél bakteriális kontaminációja is, mely "IBS-like" tünetcsoportot hoz létre.

A 2007-es év publikációi között az összefoglaló cikkek mellett klinikai vizsgálatokat is találhatunk. Úgy tűnik, hogy a probiotikus készítményeket egyre szélesebb körben tesztelik és alkalmazzák, főleg a Pi-IBS betegekben.

Cuomo cikkében felveti, hogy az IBS esetek döntő többségében postinfectiv formáról van szó és ezért sikeresek a probiotikumok az egyre szaporodó humán tanulmányokban és állatkísérletes modellekben egyaránt (8).

Quigley egyértelműen a megváltozott bélflóra és a colon mucosa közötti kóros interakcióra vezeti vissza az IBS-ben már ismert gyulladásos immunaktivációt. Ezzel magyarázza azt is, hogy az IBS betegek kezelése mind antibiotikummal, mind probiotikummal, határozottan javítja a klinikai panaszokat (9). Ugyanezen szerző egy másik összefoglaló közleményében kifejti, hogy a bélflóra mennyiségi-és minőségi változása IBS-ben egyaránt megfigyelhető és a probiotikumok ennek rendezésével, illetve antiinflammatorikus hatásukkal hoznak eredményt (10).

Guslandi összefoglaló cikkében áttekinti az IBS patomechanizmusával kapcsolatos eddigi ismereteket. Külön foglalkozik a post-infectiv eredettel, melynek triggereként virális és bakteriális infectio egyaránt szerepelhet. A Pi-IBS esetén alapvető a megváltozott bélflóra, a "low-grade" inflammatio és a kórosan megváltozott intraluminalis fermentáció. Mindezek hozzájárulnak a klinikai tünetek kialakulásához (puffadás, alterált motilitás). A probiotikumok adását jó terápiás lehetőségnek tartja, de további klinikai vizsgálatok szükségességét is hangsúlyozza. Más szerzőkhöz hasonlóan ő is az egy-egyes protokoll hiányát és a készítmények sokféleségét tartja a fő problémának (11).

Borowiec és Fedorák összefoglaló közleményükben egyértelműen reménytelinek és biztonságosnak vélik a probiotikumok alkalmazását IBS-ben. Leszögezik, hogy a kórképben igazolt patofiziológiai

elváltozások összefüggenek a bélflóra eltéréseivel és ennek következményei. A vitás pontokat a készítmények eltérő összetétele és azok hatásmechanizmusának még felderítetlen kérdései okozzák. Mindenesetre az eddigi klinikai vizsgálatok egyértelműen mutatják, hogy a klinikai lefolyást kedvezően befolyásolják a probiotikumok (12).

Guyomnet és mtsai egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak klinikai vizsgálatot közöltek a *Bifidobacterium animalis* hatásáról IBS betegek életminőségére. A tanulmányba 247 obstipatio-prae-domináns IBS beteget vontak be. A probiotikumot fermentált tejtermékben adagolták, a nem kezelt kontroll csoport hőkezelt joghurtot kapott. Az értékelés a HRQoL adatai alapján történt. A probiotikus csoportban szignifikánsan javult a dyscomfort-score, a puffadás és a székletszám a nem kezelt csoporthoz képest (13).

Kajander és munkacsoportja egy multispecies (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* Lc705, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS és *Bifidobacterium breve* Bb99) probiotikus készítmény hosszú távú (6 hónap) adásának hatását vizsgálták a microbiota összetételére és az intraluminalis fermentációs folyamatokra kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatban. Céljuk az volt, hogy az ismerten pozitív klinikai hatás mögötti mechanizmusokat vizsgálják. A vizsgálatba 55 IBS beteget vontak be. A bélflóra összetételét PCR módszerrel követték és vizsgálták a rövid szénláncú zsírsavak (SCFA) és a glucuronidase excretiot is. A kezelt csoportban a bélflóra stabil volt, a *Bifidobaktérium* speciesek emelkedésével, míg a placebo csoportban ezek aránya csökkent. A glucuronidase aktivitás a kezelt csoportban közel szignifikánsan jobban csökkent ($P=0,6$). A széklet SCFA tartalom tekintetében nem volt különbség. A szerzők konklúziója, hogy a microbialis status és a megváltozott fermentációs folyamatok felelősek a két csoport közötti különbségekért (14).

Dughera és mtsai synbioticus (pre-és probiotikumot tartalmazó készítmény) hatását vizsgálták obstipatio-prae-domináns IBS betegekben ($n=129$), nyílt, prospektív, multicentrikus vizsgálatban, különös tekintettel a colon-tranzit és a puffadás alakulására. A készítményt 3 hónapig adagolták. Az értékelés a puffadás csökkenését és a székletszám szignifikáns emelkedését igazolta (15).

A probiotikumok és az antibiotikumhoz asszociált hasmenés

A széles spektrumú antibiotikumok okozta antibiotikumhoz asszociált hasmenés (AAD: Antibiotic Associated Diarrhea) és *Clostridium difficile* betegség/colitis (CDD: *Clostridium Difficile* Disease vagy CDAD: *Clostridium difficile* asszociált diarrhoea) a kezelt betegek mintegy 25%-ában jelentkezik. A probléma mind orvosi, mind a költségek szempontjából jelentős. A megelőzésében és kezelésében már jó ideje felmerült a probiotikumok szerepe és hatékonyságukat számos klinikai tanulmány alátámasztotta.

A 2007-es szakirodalmat áttekintve néhány nagy meta-analízis mellett klinikai vizsgálatokkal találkozhatunk. A meta-analízisek 30 éves periódust foglalnak össze, ami nem reális hiszen csak az utóbbi években olvashatunk valóban jól értékelhető közleményeket. Ezentúl a probiotikus készítmények fejlesztése is csak a közelmúltban gyorsult fel. Ezért inkább az új információkat tartalmazó tanulmányokat emeltem ki.

Stein és munkacsoportja kettős vak, randomizált, placebo kontrollált tanulmányukban probiotikum adásának preventív hatását vizsgálták hospitalizált, antibiotikum kezelésben részesülő felnőtt betegekben ($n=42$). A betegek az antibiotikum elkezdését követő 24 órán belül placebot vagy probiotikumot kaptak kiegészítésképpen és ezt 3 hétig szedték, illetve széklet *C.difficile* toxin A,B vizsgálat történt. Monitorozták a hasmenést, a *C.difficile* toxin pozitivitást. Vizsgálták a probiotikus baktériumok antibiotikum érzékenységet is. Összegezve, a probiotikus csoportban jobbak voltak az eredmények, de a különbség nem volt szignifikáns. Ennek egyik oka lehet a probiotikus törzsek nagyfokú érzékenysége a széles spektrumú antibiotikumokra (16).

Beausoleil munkacsoportja hasonló vizsgálatot végzett hospitalizált betegekben. Itt a placebo mellett *L.acidophilus* C11285 és *L.casei* tartalmú yoghurtot kaptak az antibiotikummal kezelt betegek. A probiotikus csoportban szignifikánsan kevesebb hasmenés jelentkezett és az átlagos ápolási idejük is rövidebb volt (17).

Wullt és mtsai igen érdekes tanulmánya 19 *C.difficile* asszociált hasmenéses betegnél vizsgálta, hogy a metronidazol kezelés okozta intraluminális fermentáció változás kivédhető-e probiotikummal. Ismételt gáz-folyadék kromatográfiával vizsgálták a székletmintákat a rövid szénláncú zsírsavak (SCFA) tekintetében. A placebo csoportban a metronidazol kezelés alatt szignifikánsan csökkent a SCFA mennyisége a székletben, míg a probiotikum (*L.plantarum*299v) ezt nagyrészt kivédte. A szerzők először igazolták ezt, és jónak tartják a probiotikum kiegészítő adását (18).

Hickson és munkacsoportja probiotikum (*Lactobacillus casei*, *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*) adásának effektusát vizsgálták antibiotikum asszociált hasmenésben. A study kettős vak, randomizált, placebo kontrollált volt, melybe 135 hospitalizált beteget választottak be. A készítményt az antibiotikus kezelés alatt és ezt követően egy hétig adták és természetesen a kontroll csoport ugyanígy kapta a placebot. A probiotikus csoportban szignifikánsan kevesebb betegnél alakult ki hasmenéses tünetcsoport és egy betegnél sem volt *C.difficile* pozitivitás, míg a placebo csoportban ugyanez 17%-ban fordult elő. A szerzők egyértelműen javasolják a rutinszerű preventív probiotikus védelmet főleg idősebb (>50é), hospitalizált betegek esetén (19).

A probiotikumok alkalmazása az utazók hasmenésében

A fejlődő országokba utazók mintegy 20-50%-nál fordul elő nagymennyiségű vizes hasmenéssel, hányingerrel és hányással járó tünetcsoport. Az esetek 85%-ban infektív eredet igazolható, kisebb részben a repülőgépen felszolgált és az utazás során fogyasztott egzotikus ételek anyagai, elkészítési módja a kiváltó okok. A leggyakoribb kórokozó az enterotoxikus *E.coli* (ETEC), de emellett a földrajzi sajátosságoktól függően számos más kórokozó is előfordul (*Campylobacter jejuni*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Salmonella*, *Giardia lamblia*, Rotavírus, Norwalk-vírus etc.). Fokozottan veszélyeztetettek a gyulladásos bélbetegségben szenvedők (Crohn-betegség, Colitis ulcerosa) és az immundeprimált betegek. Az utazók hasmenésének menedzselésében elsődleges a megelőzés. Ennek eszközei a higiénés fegyelem és a probiotikumok preventív alkalmazása. A prophylacticus és terápiás antibiotikus kezelés csak a veszélyeztetett és a nagyon súlyos esetekben jön szóba (20).

A 2007-es irodalmat áttekintve az utazók hasmenése és a probiotikumok összefüggésében publikáció nem jelent meg.

A probiotikumok alkalmazása a *H.pylori* eradikációjában

A probiotikumok iránti érdeklődést először az eradikációs kezelés mellékhatásainak lehetséges kezelése, megelőzése keltette fel. Másrészt az első in vitro vizsgálatok, melyek a probiotikus baktériumok és a *Hp.* kölcsönhatását vizsgálták igazolták, hogy a *Lactobacillus casei*, a *Lactobacillus acidophilus*, a *Lactobacillus salivarius* és a *Lactobacillus johnsonii* in vitro gátolják a *Hp.* szaporodását, illetve metabolikus termékeik baktericid hatásúak (21, 22). Ezt követően számos klinikai vizsgálat is történt, melyek a kiegészítő probiotikus kezelés kapcsán az eradikációs ráta emelkedéséről és a kezelés mellékhatásainak csökkenéséről számoltak be (23).

2007-ben az előző évihez képest nagyobb irodalmi aktivitás volt megfigyelhető és az összefoglaló közlemények, illetve metaanalízisek mellett szépszámmal olvashattunk randomizált vizsgálatokat is.

Lesbros-Pantoflickova metaanalízisében az 1966-2006 közötti angol nyelvű irodalmat dolgozta fel az in vitro-, állatkísérletes-és humán vizsgálatok tekintetében, a probiotikumok és a *Hp.* eradikáció összefüggésében. Összefoglalásában megállapítja, hogy az in vitro modellekben a probiotikumok gátló hatást fejtettek ki a *Hp.* szaporodására. Az állatkísérletekben a probiotikumok adása effektíven csökkentette a *Hp.*-asszociált gyulladást a gyomorban. A 9 humán vizsgálatból 7-ben probiotikum adására csökkent a gastritis aktivitása és csökkent a *Hp.* száma a biopsiás mintákban. Ezentúl az eradikációs protokollok adjuváns kiegészítőjeként a probiotikumok növelték az eradikációs rátát és csökkentették a kezelés mellékhatásait. Nem talált olyan eredményt, mely a probiotikus monoterápia eradikációs sikerességét igazolta volna (24).

Franceschi és mtsai összefoglaló közleményükben áttekintik a probiotikumok szerepét a *Hp.* eradikációban. Megállapítják, hogy az in vitro és állatkísérletes adatok egyértelműen igazolják a

probiotikumok inhibitoros szerepét a Hp. tekintetében. A hatásmechanizmust illetően a direkt kompetíció, az adhesio-gátlás és a probiotikumok által termelt metabolitok/antimikrobiális anyagok látszanak igazoltnak. Az eradikációs protokoll kiegészítőjeként, a mellékhatások csökkentésével egyértelműen nő a betegek compliance-a a kezelés tekintetében. Olyan adatunk egyelőre nincsen, mely alapján a probiotikumok (monoterápiaként) alternatívát jelenthetnének az ismert eradikációs protokollokkal szemben (25).

Imase és munkacsoportja a *L.reuteri* SD2112 törzs Hp.-ra gyakorolt hatását vizsgálta, humán randomizált, kettős vak, placebo kontrollált tanulmányban. 33 Hp.poz beteget és 40 tünetmentes, önkéntes kontrollt választottak be, akiknél felső panendoscopia és C13UBT történt a kezelés előtt és a 8.héten. A probiotikumot kapó csoportban az urease-aktivitás a Hp. denzitás szignifikáns csökkenését igazolták a kontroll csoportokhoz képest (26).

Mylyluoma és mtsai tanulmányukban azt vizsgálták, hogy a standard első lépcsős eradikációs kezelés milyen alterációt okoz a normál bélflórában és ez a változás kivédhető-e probiotikus készítmény adjuváns alkalmazásával. 39 H.p. pozitív beteget választottak be, akik clarithromycin+amoxicillin+lansoprazol kombinációt kaptak. Kontroll csoportként 19 H.p. negatív egészséges egyén került a vizsgálatba. A pozitív betegek két terápiás csoportba kerültek randomizálva (probiotikummal vagy anélkül). A microbiota összetételét ismételt székletmintából vizsgálták a kezelés előtt közben és utána. Az eradikációs kezelés után még 9 héttel is mélyreható változások (*Lactobacillus*ok, *enterococcus*ok számának drasztikus csökkenése) voltak megfigyelhetők a flórában. A probiotikus (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS, *Bifidobacterium breve* Bb99) kezeléssel kiegészített protokollt kapó csoportban ezek a változások nem jelentkeztek, illetve nem szignifikáns eltérések voltak észlelhetők. Mindezek alapján a szerzők megállapították, hogy a komplex probiotikus készítmények adjuváns adása megelőzi az eradikációs kezelés flóra károsító mellékhatásait (27).

Cindoruk és munkacsoportja 124 betegnél, prospektív, randomizált, kettős-vak tanulmányban vizsgálta a *Saccharomyces boulardii* effektivitását és biztonságosságát 14 napos (amoxicillin, clarithromycin, lansoprazol alapú) eradikációs protokoll adjuváns terápiájaként. Mind a kezelt, mind a placebo csoportban követték a mellékhatás profilt, a dyspepsiás panaszokat. Az eredményeket értékelve megállapították, hogy a probiotikus csoportban szignifikánsan kevesebb mellékhatás jelentkezett és a dyspepsiás panaszok is csökkentek. Ellenben más probiotikumokkal szemben az eradikációs ráta nem volt jobb, mint a placebo csoportban (28).

Tong és mtsai metaanalízisükben vizsgálták a Hp. eradikációs protokollhoz adott probiotikus adjuváns terápia hatékonyságát az eradikációs rátára és az eradikációs kezeléshez köthető mellékhatások csökkentésére. Elemzésükbe 14 randomizált tanulmányt (n=1671) vontak be. A statisztikai analízis alapján a probiotikummal kiegészített kezelés eradikációs rátája 83,6% volt a hagyományos protokoll 74,8%-os eredményével szemben. A mellékhatások aránya 24,7 vs. 38,5% volt. Összegzőként a szerzők megállapították, hogy az adjuváns probiotikus kezelés szignifikánsan javítja az eradikáció sikerességét és csökkenti a mellékhatásokat (29).

A probiotikumok alkalmazása hepaticus encephalopathiában

A hepaticus encephalopathia (HE) acut vagy chronicus májbetegség következményeként kialakuló komplex tünetcsoport. Oka ismeretlen, bár magyarázatára számos hipotézis született (ammónia hipotézis, egyéb neurotoxinek okozta, hamis neurotransmitter hipotézis, GABA hipotézis). Jellemzője, hogy a májbetegség tünetei mellett neuromuscularis és neuro-psychiatriai tünetek jelennek meg. A probiotikumok adása, mint terápiás lehetőség a következők miatt került előtérbe (30):

- Csökkentik a bélben a bakteriális urease aktivitást (a Gram-negatív urease termelő baktériumok kompetitív gátlásával),
- Az intraluminalis pH csökkentésével gátolják az ammónia felszívódását,
- Csökkentik a bél mucosa permeabilitását,
- Csökkentik az egyéb toxinok felszívódását,

- Csökkentik a gyulladásos jelenségeket és az oxidatív stresszt a hepatocytákban, javítják az ammónia és egyéb toxinok hepaticus clearance-ét.

A 2007-os évben mindössze egy cikket találtam az adatbázisban.

Malaguarnera és mtsai B. longum és prebiotikum (FOS: fructo-oligosaccharid) adásának hatását vizsgálták minimál hepaticus encephalopathiában, kettős-vak, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatban. A tanulmányba 60 beteget vontak be, majd randomizáltak két csoportba. A kezelés 90 napig tartott, közben ismételt labor (májfunctiók, se ammonia) és neurophysiológiai vizsgálatok, psychometrikus tesztek, EEG történtek. Az eredmények alapján a probiotikus csoportban mind a labor paraméterek, mind az egyéb tesztek szignifikáns javulást mutattak a kiindulási értékekhez képest, míg ez a placebo csoportban nem volt megfigyelhető (31).

A probiotikumok és a kemotárápia okozta hasmenés

A 2007-es irodalomban, a probiotikumok alkalmazásának körében egy új területe, a kemoterápiához kapcsolódó hasmenés kezelése jelent meg.

Bowen és munkacsoportja egy komplex, multispecies probiotikum (VSL#3) effektivitását vizsgálta a kemoterápia indukált hasmenés (CID: Chemotherapy Induced Diarrhea) megelőzésében, illetve csökkentésében, állatkísérletes modellben, patkányokban. A probiotikus csoportban előkezelést követően és folyamatos adásával, Irinotecan adása mellett 7 napon át regisztrálták a hasmenést és a súlyvesztést, majd szövettani feldolgozás során vizsgálták a mucosa károsodását, a mucin összetételét és az apoptosis mértékét. Az eredményeket értékelve, a probiotikum mérsékelte a testsúlyvesztést és megelőzte/csökkentette az irinotecan okozta hasmenést, illetve szövettanilag csökkentette az apoptosis mértékét és fokozta a crypta proliferációt. Összegzőként a szerzők effektívnek találták a VSL#3-at a kemoterápia okozta hasmenés megelőzésében és kezelésében és ígéretesnek tartják a készítményt humán használatra is (32).

Az 5-FU alapú kezelések intestinalis toxicitása jó ismert, mely miatt gyakran dózis redukcióra kényszerülnek az onkológusok. Az eddigi gyakorlatban loperamide és somatostatin-analógok jelentették a fő terápiás lehetőségeket. Osterlund és munkacsoportja 150 colorectalis rák (Dukes B-C vagy D metast. mentes a műtét során) miatt, posztoperatív 5-FU alapú kemoterápiában részesített betegnél vizsgálta a Lactobacillus kiegészítő adásának hatását a kezelés tolerálhatóságára 24 hetes időszakban. A betegeket randomizálták és vagy egyszerűsített deGramont protokollt (5-FU és leucovorin bolus iv., havonta) vagy Mayo protokollt (5-FU bolusban+folyamatos infúzióban kéthavonta) alkalmaztak. A kemoterápiás kezelés mellett a betegek – szintén randomizálva – kiegészítésként Lactobacillus GG-t és/vagy ételmi rostot (11g guar gumi naponta) kaptak. A probiotikus csoportban a hasmenések száma (22% vs 37%) és a hasi dyscomfort (2% vs 12%) előfordulása szignifikánsan kevesebb volt a probiotikumot nem kapókhoz képest. Nem befolyásolta a Lactobacillus adása a kezelés általános toxicitását, a stomatitis és a neutropenia előfordulását. Probiotikummal összefüggő toxicitást nem észleltek. Az ételmi rost nem befolyásolta a mellékhatásokat. A szerzők az eredmények alapján azt is megállapították, hogy az egyszerűsített deGramont protokoll kevesebb mellékhatással (ezen belül hasmenéssel) járt, mint a Mayo regimen (45% vs 89%). Összegzőül megállapították, hogy a probiotikum adása hatékony alternatíva lehet a mellékhatások csökkentésében 5-FU alapú kemoterápia alkalmazásakor (33).

Irodalom:

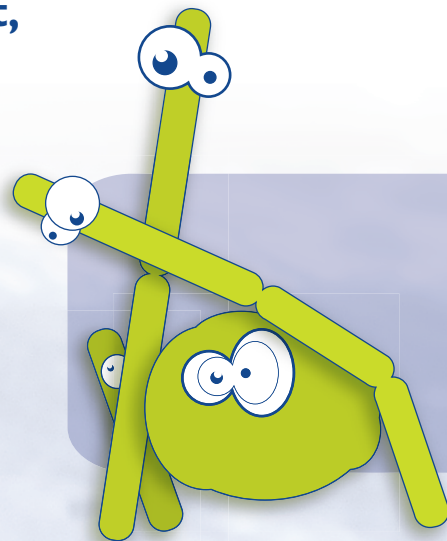
1. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO: Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. Proc Nutr Soc. 2007 Aug;66(3):307-15.
2. Geier MS, Butler RN, Howarth GS: Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbiotics. Int J Food Microbiol. 2007 Apr 1;115(1):1-11.
3. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K: Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD005573.

4. *Leenen CH, Dieleman LA*: Inulin and oligofructose in chronic inflammatory bowel disease. *J Nutr*. 2007 Nov;137(11 Suppl):2572S-2575S.
5. *Peran L, Camuesco D, Comalada M, Bailon E, Henriksson A, Xaus J et al*: Comparative study of the preventative effects exerted by three probiotics, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*, in the TNBS model of rat colitis. *J Appl Microbiol*. 2007 Oct;103(4):836-44.
6. *Fitzpatrick LR, Hertzog KL, Quatse AL, Koltun WA, Small JS, Vrana K*: Effects of the probiotic formulation VSL#3 on colitis in weanling rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 May;44(5):561-70.
7. *Carroll IM, Andrus JM, Bruno-Bárcena JM, Klaenhammer TR, Hassan HM, Threadgill DS*: Anti-inflammatory properties of *Lactobacillus gasseri* expressing manganese superoxide dismutase using the interleukin 10-deficient mouse model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Oct;293(4):G729-38.
8. *Cuomo R, Savarese MF, Gargano R*: Almost all irritable bowel syndromes are post-infectious and respond to probiotics: consensus issues. *Dig Dis*. 2007;25(3):241-4.
9. *Quigley EM*. *Bacteria*: a new player in gastrointestinal motility disorders--infections, bacterial overgrowth, and probiotics. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007 Sep;36(3):735-48.
10. *Quigley EM*: Bacterial flora in irritable bowel syndrome: role in pathophysiology, implications for management. *J Dig Dis*. 2007 Feb;8(1):2-7.
11. *Guslandi M*: Probiotic agents in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Int Med Res*. 2007 Sep-Oct;35(5):583-9.
12. *Borowiec AM, Fedorak RN*: The role of probiotics in management of irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007 Oct;9(5):393-400.
13. *Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier CH et al*: Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Aug 1;26(3):475-86.
14. *Kajander K, Krogus-Kurikka L, Rinttilä T, Karjalainen H, Palva A, Korpela R*: Effects of multispecies probiotic supplementation on intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Aug 1;26(3):463-73.
15. *Dughera L, Elia C, Navino M, Cisarò F*: ARMONIA Study Group. Effects of symbiotic preparations on constipated irritable bowel syndrome symptoms. *Acta Biomed*. 2007 Aug;78(2):111-6.
16. *Stein GY, Nanim R, Karniel E, Moskowitz I, Zeidman A*: Probiotics as prophylactic agents against antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients. *Harefuah*. 2007 Jul;146(7):520-2, 575.
17. *Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, L'ecuyer A, Savoie M, Franco M et al*: Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* C11285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol*. 2007 Nov; 21(11):732-6.
18. *Wullt M, Johansson Hagslätt ML, Odenholt I, Berggren A*: *Lactobacillus plantarum* 299v enhances the concentrations of fecal short-chain fatty acids in patients with recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2007 Sep;52(9):2082-6.
19. *Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, Bulpitt CJ*: Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2007 Jul 14;335(7610):80.
20. *Demeter P*: A probiotikumok alkalmazásának lehetőségei emésztőszervi betegségekben. *LAM* 2006;16(1):41-47.

21. *Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P, Nair NG, Mehta AP*: Lactobacillus acidophilus inhibits growth of Campylobacter pylori in vitro. J Clin Microbiol 1989;27:2328-30.
22. *Lorca GL, Wadstrom T, Valdez GF, Ljungh A*: Lactobacillus acidophilus autolysins inhibit Helicobacter pylori in vitro. Curr Microbiol 2001;42:39-44.
23. *Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, Cammarota G, Bartolozzi F et al*: A lyophilized and inactivated culture of Lactobacillus acidophilus increases Helicobacter pylori eradication rates. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1625-9.
24. *Lesbros-Pantoflickova D, Corthésy-Theulaz I, Blum AL*: Helicobacter pylori and probiotics. J Nutr. 2007 Mar;137(3 Suppl 2):812S-8S.
25. *Franceschi F, Cazzato A, Nista EC, Scarpellini E, Roccarina D, Gigante G et al*: Role of probiotics in patients with Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2007 Nov;12 Suppl 2:59-63.
26. *Imase K, Tanaka A, Tokunaga K, Sugano H, Ishida H, Takahashi S*: Lactobacillus reuteri tablets suppress Helicobacter pylori infection--a double-blind randomised placebo-controlled cross-over clinical study. Kansenshogaku Zasshi. 2007 Jul;81(4):387-93.
27. *Myllyluoma E, Ahlroos T, Veijola L, Rautelin H, Tynkkynen S, Korpela R*: Effects of anti-Helicobacter pylori treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota. Int J Antimicrob Agents. 2007 Jan;29(1):66-72.
28. *Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S*: Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii in the 14-day triple anti-Helicobacter pylori therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. Helicobacter. 2007 Aug;12(4):309-16.
29. *Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD*: Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Jan 15;25(2):155-68.
30. *Solga SF*: Probiotics can treat hepatic encephalopathy. Medical Hypotheses 2003;61:307-13.
31. *Malaguarnera M, Greco F, Barone G, Gargante MP, Malaguarnera M, Toscano MA*: Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Dig Dis Sci. 2007 Nov;52(11):3259-65.
32. *Bowen JM, Stringer AM, Gibson RJ, Yeoh AS, Hannam S, Keefe DM*: VSL#3 Probiotic Treatment Reduces Chemotherapy-Induced Diarrhea and Weight Loss. Cancer Biol Ther. 2007 Jun 23;6(9).
33. *Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, Saxelin M, Ollus A, Valta P et al*: Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. Br J Cancer. 2007 Oct 22;97(8):1028-34.

PROBINUL granulátum

**Szimbiotikum, mely természetes úton előállított
líoofilizált probiotikumokat,
prebiotikumokat és
vitaminokat tartalmaz.**



kiemelkedően

magas csíraszám: 19 milliárd

komplex összetétel:

L. Plantarum, L. Reuteri, L. Casei sub. Rhamnosus, L. Salivarius,

L. Acidophilus, Bifidobacterium Infantis, Bifidobacterium Longum,

Streptococcus Thermophilus, Lactobacillus Sporogenes, rezisztens keményítő, inulin

laktóz- és gluténmentes

savrezisztens

A szimbiotikumok alkalmazási lehetőségei:

fertőzőes bélbetegségek: virális, bakteriális, toxikus bélkárosodások

utazók hasmenésének megelőzése

antibiotikum okozta pszeudomembránózus colitis kivédése

M. Crohn, Colitis ulcerosa, radioterápia, kemoterápia, IBS és IBD

kiegészítő kezelése

Adagolás:

felnőtteknek napi 1, gyermekeknek napi 1/2 tasak tartalmát kevés folyadékban (víz, tej, joghurt, gyümölcsle) feloldva, lehetőleg reggel, étkezés előtt kell elfogyasztani.

Kiszerezés:

12x5g-os tasak

Figyelmeztetés: Fenil-alanin forrást tartalmaz!

4065/2005 OÉTI

Már napi 1 pohár Activia

– a Bifidus ActiRegularis®-nak köszönhetően –

hozzájárul az emésztőrendszer
egészséges működéséhez



**ACTIVIA – belső egyensúly
napról napra**



A Magyar Dietetikusok
Országos Szövetségének
ajánlásával

A Bifidus Actiregularis® megegyezik a korábban
Bifidus Essensis™ néven ismert probiotikus törzsszel.