

Dr. Demeter Pál

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

Probiotikumok alkalmazása a gasztroenterológiában

2008-ban a korábbi évekhez hasonlóan igen sok probiotikumokkal kapcsolatos közlemény jelent meg, melyek kisebb része nem emésztőszervi vonatkozású. Egyre több összefoglaló közlemény is napvilágot látott, melyek részben az eddigi ismereteket tekintik át, továbbá új lehetőségeket vetnek fel. Fontos megjegyezni, hogy még sokakban él az a téves nézet, hogy a *probiotikum* szó alatt egy valamit értünk. Ez olyan mintha az *antibiotikum* kifejezéssel tennénk ugyanezt. A téma nehézsége pont az, hogy óriási számú törzs szerepel a készítményekben (az egyes törzseknek is sok variációja – különböző genetikai tulajdonságokkal) és azok is ezerféle kombinációban. Továbbá sem a kutatók, sem a gyártók nem látják, hogy miként lehetne standardizálni a rendszert. Évek óta ez az igény fogalmazódik meg az irodalomban is (készítmények, klinikai vizsgálati protokollok egységesítése).

de Vrese és Schrezenmeir összefoglalja az alkalmazás területeit. A kellő evidenciával rendelkezőket, pontokba szedve tárgyalja, és leírja, hogy milyen esetekben és milyen céllal használhatjuk a probiotikus készítményeket:

1. A rotavírus okozta és az antibiotikumhoz asszociált hasmenés tüneteinek és időtartamának csökkentése, valamint a lactose intolerancia okozta panaszok enyhítése
2. A bélben a putrifikáló baktériumok metabolitjainak és enzimjeinek koncentrációját csökkentendő
3. A nem-specifikus, irreguláris emésztési panaszok csökkentése egészséges egyénekben
4. A gyomor-béltraktus microbialis eltérésekkel kapcsolatba hozható problémái, mint a bakteriális kontamináció, a gyulladásos bélbetegségek és a *Helicobacter pylori* infekció
5. A székelés és a széklet konzisztencia normalizálása obstipáló betegekben, illetve IBS-ben
6. A különböző allergiás betegségek megelőzése és tüneteinek csökkentése, különös tekintettel a gyermekek atópiás bőrbetegségeire
7. A légúti és egyéb infekciók, beleértve az urogenitális fertőzéseket, megelőzése. További területek, melyekkel kapcsolatban még nincs elegendő evidencia: a rák prevenció, a koleszterin-csökkentés (iszkiemiás szívbetegség), az orális flóra javítása a caries megelőzésére és az autoimmun betegségek tüneteinek csökkentése (1).

Oguz Rehat Sipahi rendkívül részletes, az antibiotikum rezisztencia kérdésével foglalkozó összefoglaló közleményében a probiotikumokat mint az alternatív kezelés jövőbeni lehetőségét említi (2).

A szakirodalom részletes áttekintését az előző évekhez hasonlóan a gasztroenterológia főbb területeire koncentráltam. 2008-ban összességében a klinikai vizsgálatok aránya csökkent, pedig egyre nagyobb 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.

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. Ami figyelemre méltó, hogy egyre több szerző szögezi le, hogy a kóros immunválasz nem egy egészséges összetételű, hanem megváltozott bélflórával szemben történik. 2008-ban szinte csak összefoglalók és egy-egy kísérletes munka jelentek meg. Továbbra is óriási igény fogalmazódik meg a kontrollált humán klinikai vizsgálatok tekintetében. E vizsgálatok szervezésében azonban sok nehézség merül fel, melyeket már a bevezetőben említettem

– a probiotikus törzsek rendkívül nagy száma, azok genetikai-fiziológiai különbségei, a különböző készítmények eltérő összetétele és az egységes protokollok hiánya mind nehezíti a kivitelezést.

Steed és mtsai összefoglalásukban kiemelik, hogy a probiotikumok a bélflóra összetételét kedvező irányban befolyásolják és feltehetően ennek köszönhető a megfigyelhető gyulladáscsökkentő hatás és a remisszió indukciós potenciál. Fontosnak tartanak további alap kutatásokat, melyek pontosan tisztázhatják a probiotikumok hatását a flóra összetételére és az enterális immunszisztémára (3).

Laukoetter és munkacsoportja az intestinalis barrier központi szerepét taglalja IBD-ben. A mucosalis barrier károsodása a gyulladásos bélbetegségekben bizonyított (4). Nyilván többek között ezért is fordult a figyelem a probiotikumok felé, hiszen normál bélflóra egyik fő feladata a mucosa integritásának biztosítása.

Fedorak összefoglalásában a probiotikumok hatásmechanizmusát elemzi IBD-ben. Kiemeli a flóra nyomon követhető változását, a mucosalis integritásra kifejtett pozitív hatást, a cytokin pattern anti-inflammatórikus irányba történő változtatását és az immunmoduláns hatást, beleértve a regulatórikus T-sejtek indukcióját. Konklúzióként egyértelműnek tekinti, hogy a probiotikumok képesek a gastrointestinalis gyulladás csökkentésére, mely az epithelialis sejtekre és a mucosalis immunrendszer diszfunkciójára gyakorolt pozitív hatásnak köszönhető (5). Hasonló összefoglalót közölnek **Vanderpool** és munkatársai (6).

Oliver Brain és Simon Travis összefoglalása a colitis ulcerosa kezeléséről csak annyit említ a probiotikumokról, hogy az eredmények még nem alkalmasak az értékelésre (7). Ez kétségtelenül meglepő az irodalom tendenciáját tekintve, de nem hallgathatjuk el, hogy véleményformálóról van szó, bár az egyik előző összefoglalás szerzője – Fedorák – sem kevésbé az.

Akobeng a Crohn-betegség fenntartó kezeléséről publikált áttekintő munkát, melyben közel négy évtized áttekintésével elemezte a különböző terápiák eredményeit. A probiotikumokkal kapcsolatban a többi szerzőhöz hasonlóan kevésnek találja a kontrollált klinikai vizsgálatok és az abban résztvevő betegek számát, ezért nem látja bizonyítottnak szerepüket a Crohn-betegség fenntartó kezelésében (8).

Schultz és Lindström a probiotikumok IBD-ben történő alkalmazásáról írtak. Az irodalmat áttekintve megállapítják, hogy a probiotikumok alkalmasak a pouchitis kezelésére és a CU remissiójának fenntartására. Nincs elegendő adat a Crohn-betegségben és az aktív CU kezelésében való alkalmazással kapcsolatban. Legfontosabb feladatnak az tartják, hogy az elkövetkezendő öt évben egységes szempontok alapján, standard gyári probiotikus készítményekkel, megfelelő klinikai vizsgálatok történjenek, hogy az egyes probiotikus törzsek individuális hatását és diverzitását pontosan felmérhessük (9).

Kamm összefoglaló közleményében a CU kezelésének aktualitásait tárgyalja. Részletesen elemzi a probiotikumokkal kapcsolatos eddigi eredményeket is. Az E.coli Nissle napi 1,5g 5-ASA per os adásával összehasonlítva effektívnek bizonyult a CU remissziójának fenntartásában. Az újabb magas csíraszámú, 8 törzset tartalmazó készítmény, a VSL#3 szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a placebonál az enyhe-középsúlyos CU remisszió indukciójában (10).

Lee és munkacsoportja arról számolt be, hogy a *Lactobacillus suntoryeus* a TNBS indukálta colitis súlyosságát csökkenti. A szerzők a hatásmechanizmust a TLR4 receptor aktiváción keresztüli NF κ B aktivációjának gátlásában jelölik meg (11).

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/immun-aktiváció 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.

2008-ban is változatlan az érdeklődés a témában. A fontosabb összefoglalókat és klinikai vizsgálatok válogattam össze.

Barbara és mtsai összefoglaló közleményükben leszögezik, hogy egyre több evidencia igazolja a bélflóra (microbiota) potenciális szerepét az IBS patogenezisében és a klinikai tünetek létrejöttében. A fejlődő mikrobiológiai módszerek igazolták a szignifikáns qualitativ és quantitativ változásokat IBS betegekben. Azt is bizonyították, hogy a vékonybélben szignifikánsan nő a csíraszám IBS-ben, ami a bakteriális kontamináció néven ismert kondíciónak felel meg. Ezen ismeretek birtokában egyre több vizsgálat történik probiotikumok adásával, melyek jobbra pozitív eredménnyel végződnek. A szerzők a jövő feladatának tartják nagy betegszámú, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatok tervezését. Emellett fontosnak érzik, hogy a probiotikus készítmények használatával kapcsolatban valamilyen standardizálás kezdődjön el (dózis, készítmények típusa, a kezelés időtartama etc.) (12).

Wilhelm és mtsai összefoglalójukban a probiotikumok effektivitását elemzik IBS-ben 14 kettős-vak, placebo kontrollált klinikai vizsgálat meta-analízise alapján. 11 vizsgálatban voltak kellő részletességgel követve a vezető panaszok/tünetek (puffadás, hasi fájdalom, széklet etc.). Ezek közül 7-ben a probiotikum szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult, mint a placebo. Azt is megjegyzik, hogy nem létezik ilyen kedvező mellékhatás-profilú kezelési lehetőség. A részletesebb elemzésből kiemelhető, hogy a *L.plantarum* 95%-ban részben vagy teljesen oldotta az IBS panaszokat szemben a placebo 15%-os arányával. Érdekes módon a VSL#3 IBS-ben nem bizonyult olyan sikeresnek, mint IBD-ben (13).

Spiller abból a szempontból elemezte a rendelkezésre álló tanulmányokat és irodalmat, hogy a IBS-ben milyen flóra eltérések igazolhatók és a probiotikumok milyen hatásmechanizmussal járulnak hozzá az IBS tünetek javulásához. Az elemzést követően a következőket állapította meg: korábbi vizsgálatok igazolták a microbiota instabilitását IBS-ben. Kimutatható a *Bifidobaktériumok*, *coliformok* és a *Lactobacillusok* csökkenése. A probiotikumok képesek stabilizálni a mucosa permeabilitását, gátolják a patogén baktériumok kötődését az epithel sejtekhez és modulálják a gyulladás folyamatát, bakteriocineket termelnek és csökkentik a viscerális hypersensitivitást. Emellett az intraluminális fermentációs folyamatokat kedvező irányban változtatják (pH csökkentés) a flóra stabilizálásával. Számos tanulmány igazolta az ehhez kapcsolódó panaszok (puffadás, flatulencia, egyéb IBS-tünetek) csökkenését (14).

McFarland és **Dublin** az 1982-2007 közötti időszak klinikai vizsgálatának (a probiotikumok az IBS kezelésében) meta-analízisét végezte el. Csak a kettős vak, randomizált vizsgálatokat választották be. 20 vizsgálat, 23 féle kezelés és összesen 1404 páciens felelt meg a kritériumaiknak. Elemzésük alapján a probiotikumok hatékonyabbak a placebónál az IBS tünetek csökkentésében (általános tünetek, hasi fájdalom, széklet konzisztencia). Felhívják a figyelmet azonban, hogy a metodikai szórás rendkívül nagy (15).

Zeng és mtsai klinikai vizsgálata az előző összefoglaló munka egyik igazolása. Azt vizsgálták, hogy a probiotikus kezelés milyen hatással van a mucosa permeabilitására diarrhoea-praedomináns IBS betegekben. Az alkalmazott készítmény négyféle törzset tartalmazott (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* és *Bifidobacterium Longum*) és a vizsgálat természetesen randomizált, placebo kontrollált volt. Az intestinalis permeabilitást hármass cukor-tesztel (lactulose, mannitol, sucralose) mérték a vizsgálat kezdetén és 4 hetes kezelés után. A probiotikus csoportban az emelkedett permeabilitás szignifikánsan csökkent a placebo csoporthoz képest és az IBS-panaszok (puffadás, flatulencia, hasi fájdalom) is hasonlóan alakultak. A szerzők megállapítják, hogy a hasmenés praedomináns IBS-ben a permeabilitás szignifikánsan magasabb, mint a kontroll populációban és ez probiotikummal normalizálható (16).

Drouault-Holowacz és mtsai kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatban értékelték a *Lactobacillusok* effektivitását az IBS tünetek javulása (hasi fájdalom és dyscomfort, székletgyakoriság és konzisztencia) tekintetében 4 hetes kezelés során 100 betegben. A panaszok közül egyedül a hasi fájdalom tekintetében volt szignifikánsan jobb a probiotikum. A szerzők azt is megemlítik, hogy IBS-ben ismerten magas a placebo válasz (17).

Williams és munkacsoportja egy korábban még nem használt, *lactobacillust* és *bifidobaktériumokat* tartalmazó probiotikus készítmény 8 hetes adásának hatását vizsgálta 52 IBS betegben.

Eredményeik szerint a probiotikus csoportban szignifikánsan nagyobb volt a javulás a tünet-súlyossági score és az életminőségi teszt alapján (18).

Kajander és mtsai egy multispecies probiotikus készítmény hatását vizsgálta 86 IBS betegnél, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatban. Az összetett tünet-score alapján a panaszok csökkenése a probiotikus csoportban szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebo csoportban. Ez különösen a hasi fájdalom és a puffadás tekintetében volt kiemelkedő. Vizsgálták a flóra stabilitását (MSI: microbiota similarity index), mely a probiotikus csoportban emelkedett, a placebo csoportban csökkent (19).

A probiotikumok és az antibiotikumhoz asszociált hasmenés

A széles spektrumú antibiotikumok okozta antibiotikumhoz asszociált hasmenés (AAD: Antibiotic Associated Diarrhea) és a *Clostridium difficile* betegség/colitis/diarrhoea (CDD: *Clostridium Difficile* Disease/CDAC: *Clostridium Difficile* Asszociált Colitis/CDAD: *Clostridium difficile* asszociált diarrhoea) a kezelt betegek mintegy 25%-ában jelentkezik. A megelőzésében és kezelésében már jó ideje felmerült a probiotikumok szerepe és hatékonyságukat számos klinikai tanulmány alátámasztotta. A 2008-as szakirodalmat áttekintve egyértelmű a témában megjelent közlemények csökkenése, ami talán annak köszönhető, hogy viszonylag sok evidencia gyűlt össze.

Halsey összefoglaló közleményében a *C. difficile*-betegség (CDD) kezelésének aktuális kérdéseit tekinti át. Első választandó szernek továbbra is a metronidazolt tekinti, a vancomycin adását a súlyosabb esetekben, illetve rezisztencia esetén tartja indokoltnak. Kiegészítésként adható probiotikum, epesav-kötő készítmények és válogatott esetekben iv. immunglobulin. Az alternatív terápiás lehetőségeket összefoglalva az intracolonicus vancomycin, a nitazoxadine, a rifaximin és a probiotikumok jöhetnek szóba. A jövő lehetősége továbbá a *C. difficile* vakcina (20).

Doron és mtsai a probiotikumok szerepét foglalják össze az antibiotikumhoz-asszociált hasmenés (AAD) megelőzésében. A témát öt meta-analízis elemzi. Ezek eredményeit áttekintve megállapítják, hogy az antibiotikum mellé adott probiotikus készítmények csökkentik az AAD kialakulásának rizikóját. A legnagyobb munkát (McFarland) elemezve megállapítható, hogy 25 randomizált, kontrollált study 2810 betegnek adatai több mint 50%-ban demonstrálta a probiotikumok előnyét. Különösen a *Lactobacillus GG*, a *S. boulardii* és a multispecies törzsek voltak eredményesek. A probiotikumok adását biztonságosnak találták, de körütekintést javasolnak az immunszupprimált és centrális vénás kanüllel rendelkező betegeknél, illetve azokban az esetekben, amikor az intesztinális mucosa integritása sérült (21).

Pillai és Nelson összefoglalása a probiotikumok szerepét elemzi a *C. difficile*-asszociált colitis kezelésében. Az 1966 és 2007 közötti irodalmat tekintették át. Olyan közleményeket választottak be, amelyek prospektív, randomizált módon végzett klinikai vizsgálatokról számolnak be dokumentált *C. difficile* poz. colitises esetek probiotikummal (monoterápiában vagy a konvencionális antibiotikumokkal kombinálva) történő kezeléséről. A kritériumok alapján mindössze 4 publikációt tudtak bevélasztani. Ezekben a vizsgálók a probiotikumokat antibiotikummal (vancomycin, metronidazol) kombinálva alkalmazták. Szignifikáns probiotikus előnyt csak egy vizsgálat igazolt, melyben a *S. boulardii* a placeboval szemben jelentősen csökkentette a betegség kiújulását (22). Fontos megjegyezni, hogy a *C. difficile* colitis nem azonos az antibiotikum asszociált diarrhoea néven ismert betegséggel.

Koning és munkacsoportja egészséges önkénteseken (nemdohányzó, 18-65 éves) végzett kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatot. A protokoll szerint a résztvevők 7 napig 2x500 mg amoxicillint kaptak probiotikum (10 törzset tartalmazó készítmény -Ecologic AAD) vagy placebo szedése mellett. Elemezték a szedés kapcsán fellépő klinikai tüneteket (fokozott bélmozgás, hasmenés, hányinger, hasi görcs, puffadás, flatulencia), a bélflóra összetételének változását és a probiotikus törzsek túlélését (tenyésztések), a széklet pH alakulását, az endotoxin koncentrációt, a *C. difficile* toxin jelenlétét és az intrainestinalis metabolikus változásokat (β -glucosidase aktivitás).

A kiemelendő eredmények a következők:

1. A hasmenés és a fokozott bélmozgás szignifikánsan kevesebb volt a probiotikus csoportban.
2. A probiotikus csoportban a flóra összetételében nem volt érdemi változás szemben a placebo

csoporttal. A placebo csoportban a lactobacillusok szignifikánsan csökkentek, míg a probiotikus csoportban számuk emelkedett. A bevitt probiotikus törzs (*E.faecium* W54) túlélését is igazolni lehetett.

3. A β -glucosidase aktivitás csökkenése mindkét csoportban megfigyelhető volt, de ez csak a placebo csoportban volt szignifikáns. Az antibiotikus kezelést követően mindkét csoportban emelkedett, de ez csak a probiotikus csoportban volt szignifikáns. 7 héttel a kezelés után mindkét csoportban a kiindulási értéket mérték. 4. Az intraluminalis endotoxin koncentráció tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. 5. Nem volt szignifikáns változás a széklet pH tekintetében egyik csoportban sem (23).

Ruszczynski és kollégái a *Lactobacillus rhamnosus* hatékonyságát vizsgálták az AAD megelőzésében gyermekeknél (3 hó-14 év, n:240). A randomizált, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatban a probiotikus csoportban szignifikánsan kevesebb hasmenés jelentkezett. Probiotikum mellékhatást nem észleltek. A szerzők megállapítják, hogy a *L. rhamnosus* adása az AAD rizikóját szignifikánsan csökkenti gyermekekben (24).

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 megelőzésében 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 (25).

A 2008-as irodalmat áttekintve az utazók hasmenése és a probiotikumok összefüggésében publikáció nem jelent meg. Ez azért is meglepő, mert a korábbi aktivitás alapján reménykeltő volt a probiotikumok szerepe a megelőzésben.

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 (26, 27). Ezt követően számos klinikai vizsgálat is történt, melyek a kiegészítő probiotikus kezelés kapcsán az eradikációs ráta emelkedéséről és a kezelés mellékhatásainak csökkenéséről számoltak be (28).

2008-ban az előző évihez képest nagyobb irodalmi aktivitás volt megfigyelhető. Az összefoglalók mellett továbbra is vannak kísérletes munkák, melyek a hatásmechanizmust segítenek megérteni. Természetesen klinikai vizsgálatokat is olvashattunk, melyek központjában változatlanul az eradikáció növelése és a mellékhatások csökkentése szerepel.

Saad és Chey nagy összefoglalást publikált "Perzisztens *H.pylori* infekció az antimikrobiális terápia után. Mi a következő lépés?" címmel. Ebben megemlítik, hogy egyre több az evidencia azzal kapcsolatban, hogy a probiotikumok (*Lactobacillus*ok, *S. boulardii*) adása javíthatja az eradikációs rátát és csökkenti a mellékhatásokat, növelve ezzel a betegek compliance-ét (29).

Graham és Shiotani hasonló tanulmányban elemzi a *Hp.* eradikáció aktuális kérdéseit. Ők is felvetik, hogy a probiotikumok növelik az eradikációs rátát és csökkenti a mellékhatásokat, ezért foglalkozni kell a kérdéssel. Fontosnak tartják, hogy a törzsek azonosítása és a bevitel módja pontos azonosításra vár (30).

Zhang és munkacsoportja kísérletes munkát publikált, melyben a probiotikumok lehetséges hatásmechanizmusát vizsgálta *Hp.* fertőzött egereken. Három csoportot képeztek, melyből kettő

kapott probiotikumot (*L. casei* vagy *B. lactis*), illetve egy nem fertőzött kontroll csoportot is vizsgáltak a paraméterek tekintetében. Mérték a IL-1 β , IL-10, IL-12/23p40 szinteket, illetve a gyomor biopatumában vizsgálták a neutrophil infiltráció és a Hp. kolonizációs denzitás mértékét. Azt találták, hogy a *L. casei*-t kapó csoportban a neutrophil infiltráció és az IL-1 β szint szignifikánsan csökkent, az IL-10 szint pedig ugyanilyen mértékben nőtt a probiotikumot nem kapó csoporthoz képest. A *B. lactis* csoportban az IL-12/23p40 szignifikánsan emelkedett és a Hp. kolonizáció ugyanilyen mértékben csökkent. A szerzők az eredményekből arra következtetnek, hogy az probiotikumok kedvező hatásukat immunmoduláns effektusukon keresztül fejtik ki (31).

Myllyluoma és mtsai multispecies probiotikus készítmény (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* Lc705, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* Js, *Bifidobacterium breve* Bb99) hatását (egyenként és együtt) vizsgálták a Hp. infekcióra in vitro, fertőzött Cavo-2 sejteken. Értékelték a Hp. adhéziót, az epithelialis barrier funkciót, az apoptosist, a sejtmembrán funkciót és a gyulladás mértékét (IL-8, IL-10, PGE2, LTB4). Azt találták, hogy mindegyik törzs gátolja a Hp. adhézióját, kombinációban pedig, ezen felül gátolták a Hp. indukálta sejtmembrán károsodást és javították az epithelialis barrier funkciót. A gyulladásos paraméterek tekintetében a törzsek különböztek egymástól és a kombinált adáskor észlelethez. Az eredmények alapján a szerzők megállapítják, hogy a probiotikumok optimalizálhatják a terápiás választ, de fontos lenne a törzseket e tekintetben vizsgálni (32).

Imase és mtsai a Hp. eradikáció (PPI alapú, 7 napos első-vonalbeli th.) kapcsán fellépő hasmenést és bélflóra változásokat vizsgálta probiotikum (CBM588) két dózisa mellett és nélkül. Azt találták, hogy a probiotikum nélküli (A) csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a hasmenés, mint a a szimpla dózisú probiotikus csoportban (B) (43% vs. 14%), a dupla dózisú probiotikumot kapóknál (C) pedig nem fordult elő. Mindegyik csoportban csökkent a *Bifidobacterium*ok és az obligát anaerobok száma, de megemlítendő, hogy a C csoportban szignifikánsan magasabb volt az obligát anaerobok száma, mint az A csoportban. Érdekes, hogy az A és B csoportban előfordult *C. difficile* toxin pozitivitás, míg a C csoportban nem észleltek. A szerzők megállapítják, hogy a Hp. eradikációs kezelés antibiotikum-asszociált hasmenést okoz a bélflóra károsításával, mely probiotikum adásával megelőzhető (33).

Francavilla és munkacsoportja 40 Hp. pozitív betegnek adott a konvencionális terápia (Maastricht I.) mellé probiotikumot (*L.reuterii*) vagy placebo. Elemezték a panaszok és a kilégzési teszt DOB értékének alakulását, illetve az eradikációs rátát (C13UBT és Hp. stool-Ag). Azt találták, hogy mind a anaszok, mind a DOB-érték szignifikánsan jobban csökkent a probiotikus csoportban, de az eradikációs ráta nem változott számottevően (34).

Kim és munkacsoportja probiotikus yoghurt (*Lactobacillus acidophilus* HY2177, *Lactobacillus casei* HY2743, *Bifidobacterium longum* HY8001 és *Streptococcus thermophilus* B-1) kiegészítő adásának hatását vizsgálta Hp. eradikációs kezelés kapcsán. A konvencionális PPI-alapú terápia (PPI+clarythromycin+amoxicillin) mellé randomizáltan kaptak yoghurtot vagy semmit. A per-protocol analízis szerint a yoghurt csoportban az eradikációs ráta magasabb volt (87,5% vs. 78,7%), bár ez nem bizonyult szignifikánsnak. A mellékhatások (fémesszájíz, diarrhoea) előfordulása tekintetében nem volt különbség a két csoport között (35).

Scaccianoce és mtsai 65 Hp. poz. dyspepsiás betegnél vizsgálták, hogy a standard terápia mellé adott különböző probiotikumok hogyan befolyásolják az eradikációs rátát, illetve a mellékhatás profilt. 4 kar képeztek: 1. st.th.-7 nap 2. st.th.-7 nap+*L.reuterii* 3. st.th.-7 nap+kevert probiotikum 4. st.th.-14 nap+kevert probiotikum. A legmagasabb eradikációs rátát (71%) a 4.kar érte el, de itt volt a legmagasabb a mellékhatások előfordulása is (33%). A legkevesebb mellékhatás a 2.kar betegeinél jelentkezett. Összességében minden kar gyenge eredményt (53-71%) mutatott az eradikációs rátát illetően (36).

A probiotikumok alkalmazása májbetegségekben

A probiotikumok adása, mint terápiás lehetőség a májbetegségekben, a következők miatt került előtérbe (37):

- 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 korábbi évek összefoglalóiban csak a hepaticus encephalopathia kérdéskörében olvashattunk publikációkat. 2008-ban újabb terápiás lehetőséget taglaló tanulmányok jelentek meg.

O'Sullivan összefoglalásában egyértelműnek látja, hogy a bélflóra fontos szerepet játszik a májbetegségekben és a probiotikumok ma már egyértelmű szereplői a kezelésnek. Nagyon jól látja a kutatás problémáit (sokféle törzs, rengeteg kombináció, nem pontosan ismert hatások), ezért a genomika segítségével pontosan tervezett törzsek kifejlesztését javasolja (38).

Purohit és mtsai az alkoholfogyasztás és a bakteriális túlnövekedés, illetve az intestinalis permeabilitás kapcsolatával foglalkoznak közleményükben. Azt bizonyították, hogy az alkoholfogyasztás segítheti a bakteriális túlnövekedést és hatására fokozódik a bél nyálkahártyájának permeabilitása az endotoxinok tekintetében. Tovább a bélflóra Gram-negatív baktériumai és az epithel sejtek bontják az alkoholt, mely során acetaldehid keletkezik, ami szintén fokozza a permeabilitást. Ezek következtében a májba is fokozottan kerülnek toxinok. A folyamat a Gram-negatív baktériumok számának csökkentésével lassítható (39).

Bajaj a hepaticus encephalopathia terápiás lehetőségeiről írt összefoglaló közleményt. A probiotikumokkal kapcsolatban a jövőt ígéretesnek tartja, mert az eddigi – bár kis esetszáma – vizsgálatok egyértelműen pozitívak, sőt azt sugallják, hogy a bélflóra stabilizálása az egész májbetegség javulását eredményezi. A jövő feladata a hatásmechanizmus további kutatása és nagyobb betegszámú klinikai vizsgálat végzése. Meglepő, hogy a lactulose adásával kapcsolatban kijelenti, hogy nincs kellő evidencia a hatékonyságát illetően, mégis első vonalbeli szerként használják széles körben (40).

Bajaj és munkatársai egy másik közleményben probiotikus yoghurt adásának hatását vizsgálták minimál hepaticus encephalopathiában (MHE). A betegek randomizálva kapták/nem kapták a probiotikumot. A probiotikus csoportban szignifikánsan javultak a standard tesztek (number connection test-A (NCT-A), block design test (BDT), and digit symbol test (DST) eredményei (41).

Nicaise és munkacsoportja a magas ammónia-szint változását vizsgálták egerekben probiotikum adása mellett. Kétféle *L. plantarum* törzset használtak: az egyik vad típus volt, a másik genetikailag tervezett fokozott ammónia felhasználó tulajdonsággal. Azt találták, hogy a genetikailag tervezett törzs adása mellett az ammónia szint és a széklet pH szignifikánsan csökkent (a túlélés szignifikánsan nőtt) a másik probiotikus és a nem kezelt csoporthoz képest (42).

Vleggaar és mtsai primaer sclerosáló cholangitisben (PSC) vizsgálták a probiotikumok adását (multispecies, 4 *Lactobacillus* és 2 *Bifidobacterium* törzs), kettős vak, placebo kontrollált, cross-over 3 hónapos study-ban. A májfunkciós értékeket, a pruritust és a fáradtság alakulását figyelték. Nem találtak szignifikáns különbséget a pruritus, a fáradékonyság és a székletszám tekintetében a két csoport között. Nem volt számottevő különbség a májfunkciós értékek és a szérum albumin vonatkozásában sem. A szerzők nem látják bizonyítottnak a probiotikumok előnyét a PSC kezelésében (43).

Lazo és Clark összefoglaló közleményében a nem-alkoholos steatohepatitis (NASH) epidemiológiájával és patogenezisével foglalkozik. A betegség létrejöttében – az eddigi irodalmi adatok alapján – nagyvalószínűséggel szerepet játszik a bélflóra károsodásának következtében fokozódó intestinalis permeabilitás, illetve a bélbaktériumok működése kapcsán keletkező bakteriális lipopolysaccharidok és endotoxinok felszívódása. Ezek a tényezők játszhatnak szerepet a progresszióban is. A hipotézis mellett szól az is, hogy a vékonybél bakteriális kontaminációja szignifikánsan gyakrabban fordult elő NASH betegekben, mint az átlag populációban (44).

Oh és mtsai összefoglaló közleményükben a NASH diagnózist és kezelését tekintik át. A kezelésben megemlítik a probiotikumok szerepét, mivel a bélflóra változása kimutatható (bakteriális kontamináció), aminek egyértelműen negatív következményei (fokozott intestinalis permeabilitás, hepatotoxicus lipopolysaccharidok, megváltozott cytokin pattern) vannak a betegség lefolyására és progressziójára (45).

Guerrero Hernandez és mtsai összefoglaló közleményükben a cirrhosisban alkalmazott probiotikus kezelés lehetőségeit tekintik át. Az irodalom alapján a cirrhosisban szenvedő betegek bélflórája kimutathatóan alterált. Az is ismert, hogy ezeket a változásokat probiotikus készítmények adásával rendezni lehet, ezért a terület további kutatása szükséges (46).

Velayudham és munkacsoportja állatkísérletes munkájukban egy multispecies probiotikum (VSL#3) adását vizsgálták diéta indukálta steatohepatitisben, egereken. Az eredmények az mutatták, hogy a probiotikum adása csökkentette a fibrosis kialakulását (csökkent procollagén és mátrix-metalloproteinase expresszió) a kontroll csoporthoz képest, de nem változtak a gyulladásos paraméterek és a steatosis (47).

Stadlbauer és mtsai a neutrophil dysfunctio alakulását vizsgálták probiotikum adására, alkoholos cirrhosisos betegekben. Hipotézisük az volt, hogy az endotoxinaemia, mely a bélflóra összetételével kapcsolatos, okozza a neutrophilek kóros működését, mely felelős a fokozott infekcióveszély és halálozás tekintetében. A neutrophilek phagocytoticus kapacitása szignifikánsan alacsonyabb volt a vizsgálat kezdetén, de ez a probiotikus kezelésre normalizálódott. Az IL-10 szint is hasonlóan változott. A kezdetben emelkedett TLR4 expresszió is normalizálódott a vizsgálat végére. A szerzők biztatónak vélik az eredményeket, de mindenképpen további vizsgálatok látnak szükségesnek (48).

Irodalom:

1. *de Vrese M, Schrezenmeir J.*: Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1-66.
2. *Oguz Resat Sipahi.*: Economics of Antibiotic Resistance *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(4):523-539.
3. *Steed H, Macfarlane GT, Macfarlane S.*: Prebiotics, synbiotics and inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res* 2008 Aug;52(8):898-905.
4. *Laukoetter MG, Nava P, Nusrat A.*: Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008 Jan 21;14(3):401-7.
5. *Fedorak RN.*: Understanding why probiotic therapies can be effective in treating IBD. *J Clin Gastroenterol* 2008 Sep;42 Suppl 3 Pt 1:S111-5.
6. *Vanderpool C, Yan F, Polk DB.*: Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Nov;14(11):1585-96.
7. *Oliver Brain; Simon P.L.*: Travis Therapy of Ulcerative Colitis: State of the Art. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(4):469-474.
8. *A. K. Akobeng Review Article:* The Evidence Base for Interventions Used to Maintain Remission in Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(1):11-18.
9. *Schultz M, Lindström AL.*: Rationale for probiotic treatment strategies in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jun;2(3):337-55.
10. *M.A Kamm Review Article:* New Drug Formulations, Chemical Entities and Therapeutic Approaches for the Management of Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(7):815-829.
11. *Lee JH, Lee B, Lee HS, Bae EA, Lee H, Ahn YT, Lim KS, Huh CS, Kim DH.*: Lactobacillus *suntoryeus* inhibits pro-inflammatory cytokine expression and TLR-4-linked NF-kappaB activation in experimental colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]
12. *Barbara G, Stanghellini V, Cremon C, De Giorgio R, Gargano L, Cogliandro R, Pallotti F, Corinaldesi R.*: Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale and clinical evidence for their use. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Sep;42 Suppl 3 Pt 2:S214-7.
13. *Wilhelm SM, Brubaker CM, Varcak EA, Kale-Pradhan PB.*: Effectiveness of Probiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Pharmacotherapy.* 2008;28(4):496-505.

14. *Spiller R.*: Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Aug 15;28(4):385-96.
15. *McFarland LV, Dublin S.*: Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2008 May 7;14(17):2650-61.
16. *Zeng J, Li YQ, Zuo XL, Zhen YB, Yang J, Liu CH.*: Effect of Active Lactic Acid Bacteria on Mucosal Barrier Function in Patients With Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(8):994-1002.
17. *Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, Cazaubiel M, Dray X, Marteau P.*: A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2008 Feb;32(2):147-52.
18. *Williams E, Stimpson J, Wang D, Plummer S, Garaiova I, Barker M, Corfe B.*: Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Sep 10. [Epub ahead of print]
19. *Kajander K, Myllyluoma E, Rajili -Stojanovi M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, Zoetendal EG, de Vos WM, Vapaatalo H, Korpela R.*: Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(1):48-57.
20. *Halsey J.*: Current and future treatment modalities for *Clostridium difficile*-associated disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2008 Apr 15;65(8):705-15.
21. *Doron SI, Hibberd PL, Gorbach SL.*: Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Jul;42 Suppl 2:S58-63.
22. *Pillai A, Nelson R.*: Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD004611.
23. *Koning CJ, Jonkers DM, Stobberingh EE, Mulder L, Rombouts FM, Stockbrügger RW.*: The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxycillin. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):178-89.
24. *Ruszczyński M, Radzikowski A, Szajewska H.*: Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jul;28(1):154-61.
25. *Demeter P.*: A probiotikumok alkalmazásának lehetőségei emésztőszervi betegségekben. *LAM* 2006;16(1):41-47.
26. *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.
27. *Lorca GL, Wadstrom T, Valdez GF, Ljungh A.*: *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Curr Microbiol* 2001;42:39-44.
28. *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.
29. *Saad RJ, Chey WD.*: Persistent *Helicobacter pylori* Infection After a Course of Antimicrobial Therapy - What's Next? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(10):1086-1090.
30. *Graham DY, Shiotani A.*: New Concepts of Resistance in the Treatment of *Helicobacter pylori* Infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5(6):321.
31. *Zhang L, Su P, Henriksson A, O'Rourke J, Mitchell H.*: Investigation of the immunomodulatory effects of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium lactis* on *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2008 Jun;13(3):183-90.

32. *Myllyluoma E, Ahonen AM, Korpela R, Vapaatalo H, Kankuri E.*: Effects of multispecies probiotic combination on helicobacter pylori infection in vitro. *Clin Vaccine Immunol.* 2008 Sep;15(9):1472-82.
33. *Imase K, Takahashi M, Tanaka A, Tokunaga K, Sugano H, Tanaka M, Ishida H, Kamiya S, Takahashi S.*: Efficacy of *Clostridium butyricum* preparation concomitantly with *Helicobacter pylori* eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota. *Microbiol Immunol.* 2008 Mar;52(3):156-61.
34. *Francavilla R, Lionetti E, Castellanea SP, Magista AM, Maurogiovanni G, Bucci N, De Canio A, Indrio F, Cavallo L, Ierardi E, Miniello VL.*: Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a pilot study. *Helicobacter.* 2008 Apr;13(2):127-34.
35. *Kim MN, Kim N, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Kim JS, Jung HC, Song IS.*: The effects of probiotics on PPI-triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2008 Aug;13(4):261-8.
36. *Scaccianoce G, Zullo A, Hassan C, Gentili F, Cristofari F, Cardinale V, Gigliotti F, Piglionica D, Morini S.*: Triple therapies plus different probiotics for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008;12(4):251-6.
37. *Solga SF.*: Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Medical Hypotheses* 2003;61:307-13.
38. *O'Sullivan DJ.*: Genomics can advance the potential for probiotic cultures to improve liver and overall health. *Curr Pharm Des.* 2008;14(14):1376-81.
39. *Purohit V, Bode JC, Bode C, Brenner DA, Choudhry MA, Hamilton F, Kang YJ, Keshavarzian A, Rao R, Sartor RB, Swanson C, Turner JR.*: Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium. *Alcohol.* 2008 Aug;42(5):349-61.
40. *Jasmohan S Bajaj.*: Management Options for Minimal Hepatic Encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2(6):785-790.
41. *Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, Pleuss JA, Krakower G, Hoffmann RG, Binion DG.*: Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jul;103(7):1707-15.
42. *Nicaise C, Prozzi D, Viaene E, Moreno C, Gustot T, Quertinmont E, Demetter P, Suain V, Goffin P, Deviere J, Hols P.*: Control of acute, chronic, and constitutive hyperammonemia by wild-type and genetically engineered *Lactobacillus plantarum* in rodents. *Hepatology.* 2008 Oct;48(4):1184-92.
43. *Vleggaar FP, Monkelbaan JF, van Erpecum KJ.*: Probiotics in primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled crossover pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jul;20(7):688-92.
44. *Lazo M, Clark JM.*: The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Global Perspective. *Semin Liver Dis.* 2008;28(4):339-350.
45. *Oh MK, Winn J, Poordad F.*: Review Article: Diagnosis and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(5):503-522.
46. *Guerrero Hernández I, Torre Delgadillo A, Vargas Vorackova F, Uribe M.*: Intestinal flora, probiotics, and cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2008 Apr-Jun;7(2):120-4.
47. *Velayudham A, Dolganiuc A, Ellis M, Petrasek J, Kodys K, Mandrekar P, Szabo G.*: VSL#3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice. *Hepatology.* 2008 Dec 29. [Epub ahead of print]
48. *Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, Wright GA, Davies NA, Jalan R.*: Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 2008 Jun;48(6):945-51.