

Dr. Demeter Pál

Szent Margit Kórház, Gasztroenterológiai Osztály,
Budapest

Probiotikumok alkalmazása a gasztroenterológiában

A 2006-os év közleményei között az összefoglaló cikkek szokatlanul magas arányt képviseltek. Ennek az lehet a magyarázata, hogy az ismeretek rohamos fejlődése eljutott egy szintre, melyen újból össze kell foglalni az eddigi tudásunkat. Másrészt a klinikai vizsgálatok széles körű végzését az anyagi források szűkös volta is akadályozza, hiszen a táplálék kiegészítőket gyártó cégek messze nem termelnek olyan profitot, mint a gyógyszergyarak. Az IBD-ben történő alkalmazás a kiemelt téma volt, hiszen a szakemberek számára ez a legizgalmasabb és egyben a legtöbb kérdést felvető terület. Sajnos még mindig az experimentális – főleg állatkísérletes munkák – vannak a többségben, ezért a klinikai alkalmazás számára még mindig kevés a megbízható adat. Természetesen a többi témában is folyamatosan bővül az irodalom és érdekes, új szempontok is felmerültek. Mindazonáltal a probiotikumok, mint táplálék kiegészítők, alkalmazása rohamosan terjed, hiszen a gyógyszerekhez képest veszélytelenek a mellékhatások tekintetében.

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. Másrészt egyre nagyobb igény fogalmazódik meg a kontrollált klinikai vizsgálatok végzésére.

Bai és Ouyang összefoglaló közleményében (1) foglalkoznak az IBD patogenizálásban szerepet játszó microbialis tényezőkkel és ennek kapcsán próbálnak választ adni a probiotikumok hatásmechanizmusára. Megállapítják, hogy egyre több evidencia bizonyítja, hogy a bél mikroflórája szerepet játszik a mucosális gyulladásos immunválasz kiváltásában és fenntartásában. IBD-ben a normál mikroflóra baktériumainak (Bifidobaktériumok, Lactobacillusok) jelenléte csökken, míg a patogének, illetve fakultatív patogének aránya nő. Továbbra sem bizonyítható valamely patogén baktérium, mint kiváltó ágens, bár kísérletes körülmények közt újabban a *Fusobacterium varium* felmerült a colitis ulcerosa kiváltásában. Az viszont egyértelmű, hogy a bélflóra összetétele különbözik az IBD-s és az egészséges populációban. Ez a különbség okozhatja a megváltozott mucosális immunválaszt, a fokozott mucosa permeabilitást. A nagyobb arányban jelenlévő patogének enterotoxinok termelésével fokozzák az epithel sejtek permeabilitását, immunsuppressív fehérjéket termelnek, a sulfát redukáló törzsek gátolják a butyrat metabolizmust, rontva ezzel az enterocyták energia ellátását. Ebben a megváltozott milieu-ben a gazdaszervezet abnormális, dysregulált immunválasza figyelhető meg a luminalis Ag-ekkel (rezidens flóra, bakterialis toxinok, táplálék Ag-ek) szemben. A probiotikumok adása a megváltozott bélflóra visszaállítását és a gyulladásos folyamat down-regulációját célozza. A probiotikumok csökkentik bizonyos proinflammatorikus cytokinek (IL-2, TNF- α , IL-1 β , IF γ) excretióját, gátolják a NF- κ B aktivációt, valamint anti-inflammatorikus cytokint (IL-10) termelnek. A feltételezett mechanizmusok a PepT1 aktivitás modulálása, az antiinflammatorikus válasz (TLR9) és az immunsejtek apoptózisának-proliferációjának (TLR2) regulálása a toll-like receptorokon keresztül, a PPAR γ út modulálása, a mucosa permeabilitásának növelése, az alimentáris Ag-ek lebontása és a patogének elleni baktericid proteinek termelése.

Bengmark (2) közleményében megállapítja, hogy a bélflóra megváltozása és az IBD kialakulása között egyértelmű és bizonyított az összefüggés, azonban nem tudjuk a változás pontos részleteit. Felmerül az immunmoduláns, magas fermentációs aktivitású Lactobacillusok csökkenésének szerepe, mely az iparilag és gazdaságilag fejlett populációban megfigyelhető, ahol az IBD előfordulása is

magasabb. Ezeken az országokon belül viszont a vidéki régiókban (falvakban) szignifikánsan kevesebb az IBD, főleg a Crohn-betegség. A kevésbé szigorú higiéné, a nyers zöldségek-gyümölcsök fogyasztása sokkal stabilabb és magasabb bakteriális csíraszámú flórát biztosít, mely preventívnek bizonyul. A fokozott baktérium bevitel mellett az élelmi rostok bevitt mennyisége a rostokat bontó baktériumok (pl.: *Lactobacillus*) szaporodását fokozza. A probiotikumok alkalmazása egyértelmű előnyöket mutat a hasmenések számának csökkentésével a szuperinfekciók csökkentésével. Hátrányos hatást nem figyeltek meg. Ahhoz, hogy az IBD-ben pontosan megítélhessük őket, még további klinikai vizsgálatokra van szükség. A szerző megállapítja, hogy az eddigi eredmények alapján a több törzset tartalmazó készítmények egyértelműen előnyösebbek az egy speciest tartalmazóknál.

Gionchetti összefoglaló közleménye nem maradhat ki, hiszen az egyik legismertebb szakember a témában (3). Ő is kiemeli, hogy az alterált mikroflóra alapvető szerepet játszik az IBD kialakulásában. A változás nem csak a protektív *Lactobacillus*ok és *Bifidobaktérium*ok csökkenését, hanem az agresszív *Bacteroides* és *E.coli* törzsek számának emelkedését is jelenti. A kóros immunválasz a normál flórával szemben az immuntolerancia elvesztését jelenti. Mindezek alapján érthető a törekvés a bélflóra manipulálására antibiotikumokkal és újabban probiotikumokkal.

Ezek előnyeit is összefoglalja (1. táblázat):

Antibiotikumok

Baktérium eradikáció (trigger Ag eliminálása)
Bakterialis “overgrowth” eliminálása
Pro-inflammatorikus bakterialis toxinok csökkentése
Potenciális immunsuppressív hatás

Probiotikumok

Enterális patogének gátlása:

- luminalis pH csökkentése
- baktericid proteinek termelése
- kolonizációs rezisztencia
- epithel sejtekhez kapcs.gátlása

Epithelialis és mucosalis barrier funkció javítása:

- SCFA termelése
- Mucus termelés serkentése
- Mucosa integritásának fokozása

Immunmoduláció:

- IL-10 és TGFβ ↑, TNFα ↓
- IgA termelés ↑

Marteau a téma másik szaktekintélye szintén nagy reménnyel tekint a probiotikumok lehetőségeire (4). Megemlíti, hogy sikerült igazolni az *E.coli* Nissle β-defensin indukáló hatását és erre a non-probiotikus baktériumok nem képesek. Felhívja a figyelmet azonban, hogy az egyes törzseken belül is nagyon eltérőek a tulajdonságok, ezért a további kutatásoknak ezt a technológiai problémát is meg kell oldania.

Bohm és mtsai összefoglalójukban (5) megállapítják, hogy egyre több evidencia igazolja a kommenzális bélflóra szerepét az IBD patogenézisben és a gyulladásos folyamat lokalizációs gyakorisága is megfelel a béltraktus legmagasabb csíraszámú baktériumot tartalmazó szakaszának. Megállapítják, hogy a probiotikumok adása jelenleg a CU remissziójának fenntartásában és a pouchitis kezelésében elfogadott.

Rolfe és Kruis összefoglalója a probiotikumok szerepével foglalkozik a Crohn-betegség remissziójának fenntartásában (6). Elfogadottnak tekintik azt az elméletet, hogy a gyulladásos folyamat ki-váltásában és fenntartásában a bélflóra valamely tagjai, a genetikai fogékonyság és a dysregulált immunválasz együttesen játszanak szerepet. Ezt igazolja az az experimentális tapasztalat is, hogy a gyulladás nem indukálható csíramentes környezetben. A NOD2/CARD15 mutatio, mely a bakterialis lipopoliszacharidok felismerésén és a NF-κβ aktiváción keresztül szerepet játszik a kóros immunfolya-

matban szintén igazolja a hármass kapcsolatot. Leginkább a *Bacteroides* és az *Enterobacteriaceae* (*E.coli*) család tagjai gyanúsíthatók, hiszen ezek találhatók meg a legmagasabb koncentrációban az érintett bélszakaszokban. Mindazonáltal az antibiotikumok nem bizonyultak önmagukban hatásosnak a remissio fenntartásában CD-ben. Ez alapján felmerült a probiotikumok alkalmazása tekintettel azok immunmoduláns és a patogénnel szembeni kolonizációs rezisztenciát biztosító tulajdonságaira. E rendkívül részletes, átfogó tanulmány (meta-analízis) a következőkre kereste a választ:

1. Effektívek-e a probiotikumok a CD remissiójának fenntartásában?
2. Az egy vagy a több speciess tartalmazó készítmények a hatásosabbak?
3. Egyformán hatásosak-e a probiotikumok a vékony- és a vastagbél Crohn-betegségében?
4. Okozhatnak-e a probiotikumok valamilyen nem várt- vagy mellékhatást?
5. Szolgálhatnak-e a probiotikumok gyógyszer (steroid) spórolási lehetőséggel?

Eredményként a következőket foglalják össze: a probiotikumok nem bizonyultak szignifikánsan effektívebbnek a placebo-nál és a mesalazin terápiánál (megjegyzik, hogy kis esetszáma az eddigi vizsgálatok, a protokollok is különbözőek és a mesalazint sem tekinthetjük effektívnek a CD remissiójának fenntartásában); adverb eseményt nem észleltek a probiotikumok használatával összefüggésben, összesen három esetben számoltak be a betegek epigastriális dyscomfortról és obstipációról *Lactobacillus GG* alkalmazásakor; a pontos értékeléshez jó lett volna tudni a tanulmányokban, hogy induláskor milyen volt a beteg béltraktusában a probiotikus törzsek kolonizációja?, kaptak-e előzőleg antibiotikumot?; a több törzset tartalmazó készítmények közül egyedül a VSL3 nevű készítménnyel történt study, de az is nagyon kis esetszáma; nem található adat a vékony és vastagbél érintettség különbségére a probiotikummal kezelt csoportokban; nem mutatható ki steroid spórolás.

Kevin és mtsai összefoglalójában áttekintik a probiotikumok alkalmazását CD-ben, CU-ban és pouchitisben (7). Az első kettőben ők is hasonlóan foglalnak állást, mint az előzőek, bár a néhány kis esetszáma, helyenként szignifikáns előnyt mutató vizsgálatokat nagyobb biztatásnak érzik. Egyértelműnek tekintik azonban a probiotikumok effektivitását pouchitisben, melyet már több randomizált tanulmány is alátámasztott, pl.: egy multispecies készítménnyel (VSL3: *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii*).

Holowacz-Drouault és munkacsoportja a Pasteur Intézetben vizsgálta egy 4 törzsből (*Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius*) álló készítmény hatását *in vitro* a citokin termelésre és *in vivo* a TNBS-indukált colitis lefolyására egerekben (8). Azt találták, hogy a törzseket humán mononucleáris sejtekkel inkubálva, a probiotikus törzsek közül a *Lactobacillus salivarius* és a *Bifidobacterium lactis* erősen indukálta az IL-10 termelést, míg az IL-12 termelés csökkent volt. A vizsgálat másik részében egerekben indukáltak (TNBS) colitist majd az egyik csoportot a probiotikus készítménnyel kezelték, a másik kezelés nélkül maradt. A kezelt csoportban mind a klinikai paraméterek, mind a szövettani kép javulása tekintetében szignifikánsan jobb volt az eredmény.

Kokesova és mtsai az *E.coli* O80, *E.coli* Nissle és *Lactobacillus casei* protectív hatását vizsgálták egerek dextrán-szulfát indukálta colitisében (9). A három csoport eredményeit egy nem kezelt csoporttal hasonlították össze. Az találták, hogy mindhárom probiotikummal előkezelt csoportban szignifikánsan kisebb volt a testsúlycsökkenés és rövidebb colonszakaszban alakult ki a gyulladás. A *Lactobacillus casei* csoportban mind a klinikai score, mind a hisztológiai súlyosság szignifikánsan jobb volt, mint a nem kezelt csoportban.

Van Gossum és munkacsoportja a *Lactobacillus johnsonii* (LAI) hatását vizsgálta ileocecalis resection átesett Crohn betegekben a recidiva megelőzése tekintetében (10). A vizsgálat multicentrikus, kettős vak, placebo kontrollált volt. A 70 beteget még a műtét előtt randomizálták. A recidivát endoscopos vizsgálattal értékelték 12 hét után. A probiotikumot szedő csoportban valamelyest jobbnak találták az CDAI és endoscopos score értékeket, de ez nem bizonyult szignifikánsnak.

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. Újabban egyre erősebben felmerül a syndroma kialakulását megelőző enterális infekció szerepe. 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.

A legnagyobb összefoglaló közleményt Andresen és Baumgart publikálta 2006-ban (11). Közleményükben áttekintik a probiotikumok potenciális hatásait az IBS-ben eddig ismert patogenetikai folyamatokra. A postinfectív IBS-ben megfigyelhető mucosalis gyulladásos folyamat és a cytokin mintázat proinflammatorikus irányba történő elmozdulása (csökkent IL-10/IL12 arány) ismert. Bifidobaktérium infantis adásával az említett cytokin arány emelkedett a tünetek szignifikáns javulása mellett egy klinikai tanulmányban (12). A bélflóra eltérései miatt megváltozott intraluminalis fermentációs folyamatok számos tünetért (meteorismus, flatulencia, distensio, hasmenés) felelnek. Probiotikumok adására ezek rendeződnek, magyarázva a klinikai tünetek javulását. A postinfectív IBS-ben megfigyelhető motilitási zavar (dysfunctio) probiotikum adásával modulálható volt állatkísérletekben és humán vizsgálatokban egyaránt (13,14). Állatkísérletben igazolták a vizsцерális hiperszenzitivitás csökkentését *Lactobacillus paraceasei*-vel. A humán vizsgálatokban a hasi fájdalom csökkenése jelezte a hiperszenzitivitás csökkenését. A szerzők áttekintik az 1989 óta történt klinikai vizsgálatokat. Megállapítják, hogy sok anekdotikus közlés és nem-kontrollált vizsgálat történt. Emellett 11 randomizált, placebo kontrollált klinikai vizsgálat is történt, melyből 4-et 2005-ben közöltek. Kiemelik, hogy a tanulmányok túlnyomó része a rövid távú hatásosságot vizsgálta, pedig érdemes lenne hosszabb időtartamú vizsgálatot is végezni. Nehézségként értékelik a nagyon magas arányú placebo-válasz, mely IBS-ben régóta ismert. Az is nehezíti az összegző értékelést, hogy kis betegszámok voltak, a study-populációk is különböztek, teljesen más készítményekkel vizsgáltak. Mindenesetre az elfogadható, hogy a probiotikumok pozitív hatásuk és ígéretesek az IBS kezelésében.

Camilleri szerint ez az esetek mintegy 15%-ában postinfectív IBS-ről van szó (15). A patomechanizmusban nemcsak a "low-grade" inflammatio és immunaktiváció, hanem a megváltozott intraluminalis metabolikus folyamatok is szerepet játszanak, melyek hátterében a bélflóra eltérése áll, ami ezekben az esetekben ki is mutatható. Mindezek alapján joggal merült fel, hogy terápiás előnyt jelenthet a bélflóra probiotikumokkal történő helyreállítása. A probiotikumok – leginkább a *Lactobacillus*ok és *Bifidobaktérium*ok és ezek különböző kombinációja – lehetséges hatásmechanizmusai az immunmoduláció, a motilitás befolyásolása, a gyulladásos folyamat csökkentése és az intraluminalis milieu helyreállítása. Az *Lactobacillus* és *Bifidobaktérium* subspeciesek képesek dekonjugálni és lebontani az epesavakat, csökkentve ezáltal a nyálkahártya fokozott mucin-termelését és folyadék szekrécióját, melyek részben felelősek a hasmenés kialakulásáért. Az eddig megjelent klinikai tanulmányok alapján a probiotikumok ígéretes terápiás lehetőségnek mutatkoznak az IBS kezelésében. Kiemeli egy kombinációs készítménnyel (VSL3) végzett kettős vak, placebo kontrollált vizsgálat sikerességét, melyben a kezelt csoportban szignifikánsan csökkent a colon tranzit-idő és a flatulencia.

Whorwell és mtsai 362 IBS nőbetegen vizsgálták multicentrikus, randomizált, kettős-vak placebo kontrollált módon a *Bifidobacterium infantis* 35624 hatékonyságát (16). A placebo mellett több terápiás kar is volt, melyekben a probiotikum dózisa különbözött (1×10^6 , 1×10^8 , 1×10^{10} CFU/ml). A 4 hetes vizsgálatban a hasi fájdalom-és dyscomfort, puffadás, székletszám és az elégtelen kiürülés érzése voltak a követett tünetek (IBSQOL). A 1×10^8 CFU/ml dózisú készítmény szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult a placebonál, míg a másik két dózis nem. Mellékhatást, adverz eseményt nem észleltek. A szerzők kiemelik a hatékonyság eléréshez a probiotikumok esetében is fontos a dóziskeresés.

Fanigliulo és mtsai 70 betegen végzett, nyílt, prospektív, randomizált vizsgálatában az orális fel nem szívódó antibiotikum mellett adott *Bifidobacterium longum* W11 adásának hatékonyságát vizsgálta IBS-ben (17). Munkahipotézisük az volt, hogy a bélflóra eltérései szerepet játszanak az IBS pato-

genezisében és korábban történtek vizsgálat, mely az orálisan adott, fel nem szívódó rifaximin adásának hatékonyságát igazolta IBS-ben (18). A két csoport egyike rifaximin+probiotikum a másik csak rifaximin kezelésben részesült. Az antibiotikumot 10 napig kapták (a hónap első 10 napjában), majd ezt követően kaptak vagy nem kaptak probiotikumot. A klinikai tünetek értékelése 2 hónap után történt meg és az eredmények a kombinált kezelés szignifikánsan jobb effektusát igazolták. Ezt a szerzők úgy magyarázzák, hogy az antibiotikum megszüntette a vékonybél bakteriális kontaminációját, a probiotikum pedig tovább növelte a hatékonyságot a bélflóra eltéréseinek korrekciójával.

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) 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. Az effektivitásukat számos klinikai tanulmány alátámasztotta. A 2006-os irodalmat az összefoglaló közlemények és a meta-analízisek uralták.

Katz összefoglaló közleményében áttekinti az irodalmi adatokat és értékeli az eddigi eredményeket (19). Bevezetőjében megállapítja, hogy a probiotikumok a bélflóra helyreállításával effektív terápiás lehetőséget ígérnek a klinikus számára. Számos probiotikus baktérium és a non-patogén élesztőgombák közé tartozó *Sacharomyces boulardii* hatását vizsgálták. Az irodalmi adatok alapján a *S. boulardii* effektív az AAD és a recidív CDD megelőzésében felnőttek esetén, míg a *Lactobacillus rhamnosus* GG alkalmas az AAD kezelésére gyermekekben. Más probiotikumokkal kapcsolatban még nincs elegendő irodalmi adat a betegségek kezelése tekintetében. Bár mindkét készítmény biztonságos és jól tolerálható, immunszupprimált betegekben körültekintően alkalmazhatók. A jövőben nagy betegszámú, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok szükségesek és ezek alapján költséghatékonysági elemzések is javasoltak.

McFarland 31 randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat meta-analízisét végezte el (20). Beválasztásra csak olyan vizsgálatok kerültek, melyet a probiotikus készítményt prevencióra vagy kezelésre alkalmaztak és lektorált folyóiratban közzétették eredményeiket. Összesen 180 study-t áttekintve választotta ki az értékelendőket. 25 vizsgálat adatai alapján megállapította, hogy a probiotikumok szignifikánsan csökkentik az AAD relatív rizikóját ($RR = 0.43$, 95% CI 0.31, 0.58, $p < 0.001$). 6 vizsgálat eredményeinek értékelése a probiotikumok szignifikáns effektivitását igazolta CDD-ben ($RR = 0.59$, 95% CI 0.41, 0.85, $p = 0.005$). Összegzésként megállapítja, hogy a különböző probiotikus készítmények ígéretes és effektív terápiának tűnnek mindkét betegségben. A meta-analízis alapján a *Saccharomyces boulardii*, a *Lactobacillus rhamnosus* GG és egy multispecies készítmény (VSL3) szignifikánsan csökkentette az AAD kialakulását, de a CDD tekintetében csak a *Saccharomyces boulardii* volt effektív.

Can és munkacsoportja 151 kórházban fekvő, széles spektrumú antibiotikummal kezelt betegnél végzett kettős-vak placebo kontrollált vizsgálatot annak eldöntésére, hogy *S. boulardii* preventív adása effektív-e az antibiotikumhoz-asszociált hasmenés megelőzésében (21). A probiotikus készítmény vagy placebo adását legkésőbb 48 órával az antibiotikum megkezdése után kezdték. Az AAD kialakulása a placebo csoportban 9%, a kezelt betegek között 1,4% volt ($p < 0,005$). A placebo csoport AAD esetei közül 2/7-nél volt széklet tox-A pozitivitás, a kezelt csoportban pedig egy esetben. Mellékhatást nem észleltek a kezelt csoportban. A szerzők megállapítják, hogy a *S. boulardii* szignifikánsan hatékonyabb az AAD megelőzésében, mint a placebo.

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 infektiós 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 saját

tosságoktól 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 profilaktikus és terápiás antibiotikus kezelés csak a veszélyeztetett és a nagyon súlyos esetekben jön szóba (22).

Az előző évi aktivitás után meglepetés számomra, hogy 2006-ban egyetlen közlemény sem jelent meg erről a témáról.

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* gátolják a *Hp.* szaporodását, illetve metabolikus termékeik baktericid hatásúak (23, 24). Ezt követően számos klinikai vizsgálat is történt, melyek a kiegészítő probiotikus kezelés kapcsán az eradikációs ráta emelkedéséről és a kezelés mellékhatásainak csökkenéséről számoltak be (25). 2006-ban ebben a témában sem volt nagy irodalmi aktivitás. Főleg összefoglaló cikkeket és néhány klinikai vizsgálatot olvashattunk.

Di Mario és mtsai összefoglaló közleményükben áttekintik az eradikációs kezelések aktuális problémáit (26). Megállapítják, hogy a gyakorlatban az I., II. és III. lépcsős protokollok sem képesek a betegek 15-20%-ánál eradikációt biztosítani és főleg a "magasabb szintű" kezelési kombinációk mellékhatás profilja rontja a betegek együttműködési készségét. Tovább lépési lehetőségként a probiotikumok ajánlhatók, melyek javítják az eradikációs rátát és csökkentik a mellékhatásokat.

Gotteland és mtsai szintén áttekintették az irodalmat és megállapították, hogy az antibiotikus protokollok magas költséget jelentenek, de nem nyújtanak 100%-os megoldást (27). Ismert, hogy bizonyos Bifidobaktériumok és Lactobacillusok bakteriocinek és/vagy organikus savak termelésével képesek gátolni a *H.pylori* növekedését és az epithel-sejthez történő adhesióját. Az is tudott, hogy a probiotikumok stabilizálják a gyomor mucosa barrier funkcióját és csökkentik a mucosális inflammatiót. A klinikai vizsgálatok eddigi eredményei azt mutatják, hogy a probiotikumok önmagukban nem képesek a *H.pylori* eradikációjára, de az antibiotikumok mellett adva növelik az eradikáció sikerességét és csökkentik a mellékhatásokat.

Sheu és munkacsoportja *Lactobacillus* és Bifidobaktérium tartalmú joghurtos előkezelés hatását vizsgálta sikertelen, 3-as kombinációval végzett eradikáció után történő 4-es kombinációs kezelésnél (28). A randomizált vizsgálatba 138 beteget választottak be két csoportot képezve. Az egyikben csak az eradikációs protokollt (2x1000 mg amoxicillin+2x500 mg metronidazole+2x20 mg omeprazole+3x120 mg bismuth subcitrate), a másikban ugyanezt, de megelőző 4 hetes probiotikus joghurtos előkezelés után. Minden betegnél történt *H.p.* tenyésztés és antibiotikum rezisztencia vizsgálat. Az eradikáció eredményességét 6 héttel a gyógyszeres kezelés után C13-urea kilégzési teszttel (C13-UBT) értékelték mindkét csoportban, emellett a joghurtos előkezelés során is végeztek kilégzési tesztet a 0., 2.-és a 4. héten. A joghurtos csoportban a C13-UBT értékei már az előkezelés alatt szignifikánsan csökkentek (a 4.héten szignifikánsan alacsonyabb DOB értékek voltak mint a 0.-és a 2. héten) és ez megfigyelhető volt a clarithromycin-és a metrinodazol rezisztens *Helicobacter*-t hordozó betegekre is. A végeredményt összehasonlítva is szignifikánsan jobb eradikációs arány született az előkezelt csoportban (90,8% vs. 76,6%- $p<0,05$).

Goldman és munkacsoportja Bifidobaktérium *animalis* és *Lactobacillus casei* tartalmú joghurt (10⁷ CFU/ml) additív hatását vizsgálták 3-as terápiás kombináció mellett gyermekekben (29). A randomizált, placebo kontrollált vizsgálatba 65 gyermeket választottak be. A *Hp.* kimutatása C13 UBT és endoscopia-hisztológia alapján történt. Az egyik csoport a protokoll+joghurt, a másik protokoll+plussz placebo volt. A kezelés után 1-és 3 hónappal ismételték a C13 UBT-t. Sem az 1., sem a 3. hónapban elvégzett C13 UBT eredményekben nem találtak szignifikáns különbséget.

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 2006-os évben nem publikáltak a hepaticus encephalopathia probiotikumokkal történő kezeléséről, ami meglepő az előző év aktivitásával szemben. Egy 2 éves Izraeli vizsgálat – “Probiotics for the Prevention of Major Complications of Cirrhosis” – fog lezárulni 2007 áprilisában, mely kettős vak, placebo kontrollált és a cirrhosis major komplikációinak (HE, SBP, varix-vérzés) előfordulását vizsgálja a bevont betegekben.

A probiotikumok biztonságossága

Hammermann és mtsai összefoglaló közleményében áttekinti a probiotikumok biztonságosságának kérdését (31). Mindenekelőtt leszögezik, hogy a biztonságosság és az abszolút rizikómentesség közé nem lehet egyenlőségjelet tenni. Az eddigi irodalmi adatok alapján számos megállapítást tesznek. A Lactobacillusok és Bifidobaktériumok előfordulnak táplálékainkban és az egészségesek béltraktusában egyaránt. Így az ezek által okozott bakteriémia sokszor független a probiotikus készítmények fogyasztásának tényétől. A retrospektív tanulmányok nem igazolták, hogy a probiotikumok fogyasztása és az ezen törzsek kapcsán előforduló bacteriaemia között kapcsolat lenne. Eddig nem közöltek Lactobacillusok okozta szepszist azokban a klinikai vizsgálatokban, melyekben e készítményeket használták még az immunszuprimált betegeknél sem. Ezentúl mérlegelni kell a Lactobacillus okozta bacteriaemia lehetősége és más jóval patogénebb kórokozók okozta szepszis veszélye, melyek megelőzésére adjuk a probiotikumot. A ritka közlésre került esetek is a Lactobacillus rhamnosus GG és a Lactobacillus casei szedésével hozták összefüggésbe a szisztémás fertőzést vagy szepszist. A Bifidobaktériumokkal kapcsolatban is csak extrém ritka a bacteriaemia. Végezetül a szerzők megjegyzik, hogy a különböző törzseknek más és más a biztonságossági profilja.

A PROSAFE (Product Safety Enforcement Forum of Europe) által finanszírozott “Biosafety Evaluation of Probiotic Lactic Acid Bacteria used for Human Consumption” vizsgálat 2002 januárjától 2006 júniusáig tartott. Az eredmények 2007-ben a Clinical Microbiology and Infection c. folyóiratban kerülnek publikálásra. Kíváncsian várjuk, hiszen ez az első nagy, prospektív, minden tényezőre kiterjedő vizsgálat.

Irodalom:

1. Bai PA, Ouyang Q.: Probiotics and inflammatory bowel disease. Postgrad Med J 2006;82;376-382.
2. Bengmark S. Bioecological control of inflammatory bowel disease. Clin Nutr 2006; nov (epub ahead of print)
3. Gionchetti P, Rizzello F, Lammers MK, Morselli C, Sollazzi L, Davies S et al.: Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2006;12:3306-13.
4. Marteau P. Probiotics, prebiotics, synbiotics: ecological treatment for inflammatory bowel disease? Gut 2006;55:1692-93.

5. Bohm SK, Kruis W.: Probiotics: do they help to control intestinal inflammation? *Ann N Y Acad Sci* 2006;1072:339-50.
6. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F.: Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004826. DOI: 10.1002/14651858.CD004826.pub2.
7. Rioux KP, Fedorak RN.: Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:260-63.
8. Holowacz-Drouault S, Foligne B, Dennin V, Goudercourt D, Terpend K, Burckel A, Pot B.: Anti-inflammatory potential of the probiotic dietary supplement Lactibiane Tolerance: In vitro and in vivo considerations. *Clin Nutr* 2006;25:944-1003.
9. Kokesova A, Frolova L, Kverka M, Sokol D, Rossmann P, Bartova J et al.: Oral administration of probiotic bacteria (*E. coli* Nissle, *E. coli* O83, *Lactobacillus casei*) influences the severity of dextran sodium sulfate-induced colitis in BALB/c mice. *Folia Microbiol* 2006;51:478-84.
10. van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F et al.: Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2006;Dec 19 (Epub ahead of print)
11. Andresen V and Baumgart CD.: Role of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: potential mechanisms and current clinical evidence. *Int J Probiotics Prebiotics* 2006; 1:11-18.
12. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K et al.: "Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles". *Gastroenterology* 128: 541-51.
13. Verdu EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang X X, Blennerhassett P, Jackson W et al.: "Specific probiotic therapy attenuates antibiotic-induced visceral hypersensitivity in mice." *Gut* 2006;55:182-90.
14. Bazzocchi G, Gionchetti P, Almerigi PF, Amadini C and Campieri M.: Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. *Digestive & Liver Diseases* 2002;34 Suppl 2: S48-53.
15. Camilleri M.: Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mechanisms, and evidence of clinical efficacy. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:264-69.
16. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L et al.: Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581-90.
17. Fanigliulo L, Comparato G, Aragona G, Cavallaro L, Iori V, Maino M et al.: Role of gut microflora and probiotic effects in the irritable bowel syndrome. *Acta Biomed* 2006;77:85-9.
18. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:557-63.
19. Katz JA.: Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:249-55.
20. McFarland LV.: Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:812-22.
21. Can M, Besirbellioglu BA, Avci IY, Beker CM, Pahsa A.: Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study. *Med Sci Monit* 2006;12:P119
22. Demeter P.: A probiotikumok alkalmazásának lehetőségei emésztőszervi betegségekben. *LAM* 2006;16 (1):41-47.
23. 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.
24. Lorca GL, Wadstrom T, Valdez GF, Ljungh A.: *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Curr Microbiol* 2001;42:39-44.
25. 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.
26. Di Mario F, Cavallaro LG, Scarpignato C.: "Rescue" therapies for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2006;24:113-30.
 27. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S.: Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1077-86.
 28. Sheu BS, Chenq HC, Kao AW, Wang ST, Yang YJ, Yang HB et al.: Pretreatment with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed triple therapy. *Am J Clin Nutr* 2006;83:864-69.
 29. Goldman CG, Barrado DA, Balcarce N, Rua EC, Oshiro M, Calcaqno ML et al.: Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Nutrition* 2006;22:984-88.
 30. Solga SF.: Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Medical Hypotheses* 2003;61:307-13.
 31. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M.: Safety of probiotics: comparison of two popular strains. *BMJ* 2006;333:1006-8.