

Probiotikumok emésztőszervi betegségekben

LAKATOS GÁBOR DR. ■ TULASSAY ZSOLT DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest
Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

A probiotikumok a szervezet számára előnyös tulajdonságú, élő mikroorganizmust tartalmazó készítmények. A tápcsatorna baktériumflórájának megváltoztatása kedvező hatású lehet számos emésztőszervi betegség kezelésében. Bár a probiotikumok pontos hatása nem egyértelmű, alkalmazásuk széles körben elterjedt a világ számos országában. Az egyes probiotikumokkal, illetve kombinációkkal kapcsolatos eredmények nem általánosíthatók. Nem tisztázott a kezelés ajánlott dózisa sem. Bár a probiotikumokat általában biztonságos szereknek tekintik, óvatosság indokolt a készítmények rutinszerű alkalmazásával kapcsolatban, mivel a kezelés mellékhatásaként súlyos szövődmények jelenhetnek meg. Összefoglalónkban az emésztőszervi betegségekben alkalmazott probiotikumokkal szerzett tapasztalatokat ismertetjük.

Kulcsszavak: probiotikum, prebiotikum, emésztőszervi, biztonságosság

Probiotics in gastrointestinal disorders

Probiotics are preparations containing viable microorganisms that confer potential health benefits for the host. Alteration of bacterial flora both in terms of specific content and concentration may be beneficial in many gastrointestinal disorders. Probiotics are widely used for the management of these conditions in many countries. However, mechanisms of probiotics are incompletely understood. Benefits observed clinically with one species or combinations of species can not be generalized. The optimal dose of treatment has to be determined. Although probiotics are generally regarded safe, caution is needed when using these supplements routinely. It has been proved, that severe adverse events can occur as a complication of probiotic treatment. This review summarizes the recent knowledge concerning the use of probiotics in gastrointestinal disorders.

Keywords: probiotic, prebiotic, gastrointestinal, safety

(Beérkezett: 2009. március 1.; elfogadva: 2009. március 23.)

Rövidítések

AAD = antibiotikumhoz kapcsolódó hasmenés; CD = Crohn-betegség; CDAD = *Clostridium difficile* okozta hasmenés; FOS = fruktooligoszacharid; GALT = bélhez kapcsolódó limfoid szövet; GOS = galaktooligoszacharid; IBD = gyulladós bélbetegség; IBS = irritábilis bél szindróma; IPAA = ileoanalis pouch anasztomózis; NAFLD = nem alkoholos eredetű zsírmáj betegség; UC = colitis ulcerosa

A bél mikroflórája központi szerepet játszik az emésztőszervi folyamatokban. A bélflóra betegségmegelőző vagy gyógyító szándékú befolyásolása kitüntetett figyelmet kapott az elmúlt években.

A *probiotikumok* élő mikroorganizmusok, amelyek megfelelő mennyiségben a tápcsatornába jutva kedvező

hatásúak lehetnek. E hatás több folyamat eredőjeként valósul meg. A probiotikumok természetes körülmények között is megtalálhatók az emberi bélrendszerben. A probiotikumoknak át kell jutniuk a gyomor-bél rendszer felső szakaszán, azaz ellenállóknak kell lenniük a gyomorsavval és az epével szemben, meg kell tapadniuk a bélnyálkahártyán, kolonizációs képességgel kell rendelkezniük. A különböző törzsek jelentősen különböznek egymástól ezekben a képességekben és a hatásokban egyaránt. Az egyes probiotikummal, illetve együtt adásukkal kapcsolatos eredmények nem általánosíthatók.

A probiotikumok recept nélkül kaphatók, használatuk széles körben elterjedt. Alkalmazásuk hamarosan túlnőtt a tudományos kereteken, az alternatív és komplementer medicina művelőinek divatos területe lett. A leggyakrabban alkalmazott probiotikumok a *Lactobacillus* és *Bifidobacterium* törzsek bizonyos fajai (1. táblázat).

A prebiotikumok emészthetetlen táplálékalkotók, amelyek szelektíven serkentik a bélflóra meghatározott baktériumainak növekedését és aktivitását, ezáltal előnyösen hatnak a gazdaszervezet egészségi állapotára. A leggyakrabban alkalmazott prebiotikumokat a 2. táblázat tartalmazza. A modern készítmények a pre- és probiotikumokat egyaránt tartalmazzák, ezeket szimbiotikumnak nevezik.

A bélflóra összetétele és működése

A bél 300–500 különböző baktériumfajt tartalmaz, a bélflórát alkotó mikrobák száma körülbelül tízszerese az emberi test eukaryotasejtjeinek.

A gyomorban az alacsony pH miatt kisszámú mikroba él [0–10³ kolóniaformáló egység (CFU)/g]. A sejtszám a duodenumban nő (0–10⁵ CFU/g), az ileumban eléri a 10⁸/g-ot. Az emésztőrendszer felső szakaszán tapasztalt alacsony mikrobaszámot a gyomorsav, az epe és a hasnyálmirigyenzimek sejtölő hatása mellett a bél erőteljes motoros aktivitása is befolyásolja. A vastagbélben a hosszabb áthaladási idő és a nagy mennyiségben rendelkezésre álló táplálék miatt a sejtszám nagyságrendekkel nagyobb; 10¹⁰–10¹² CFU/g. A colonban élő mikroorganizmusok 99%-a anaerob, ilyenek a bifidobaktériumok, a peptostreptococcusok, a *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium* és *Fusobacterium* fajok.

Az endogén bélflóra kialakulása a születést követően azonnal megindul, a szoptatást követően a második életév végére válik a felnőttéhez hasonlóvá. A mikroflóra összetétele meglehetősen állandó, jelentősen különbözik viszont az egyes egyedek között, ezért bakteriális ujjlenyomatként is felfogható [1].

A mikroflóra fontos lebontó, trofikus és védelmi feladatot lát el (3. táblázat). A colonban zajlik az emészthetetlen táplálékmaradványok és a hámsejtek által termelt nyák fermentációja. A folyamat energiát és további felszívható tápanyagokat biztosít a gazdaszervezet számára, ezenkívül energiával és tápanyaggal szolgál a baktériumok növekedéséhez és szaporodásához. Az emészthetetlen szénhidrátok (nagy méretű poliszacharidok,

1. táblázat | Probiotikumként használt baktériumok és élesztőgombák

<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>B. berve</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
<i>B. infantis</i>	<i>L. acidophilus</i>
<i>B. bifidum</i>	<i>L. casei</i>
<i>B. adolescentis</i>	<i>L. bulgaricus</i>
<i>Lactococcus cremoris</i>	<i>L. gasseri</i>
<i>L. lactis</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>S. cerevisiae</i>

2. táblázat | Prebiotikumként alkalmazott szénhidrátok

Fruktooligoszacharidok
Inulin
Galaktooligoszacharidok
Szója-oligoszacharidok
Xilo-oligoszacharidok
Pirodextrinek
Izomalto-oligoszacharidok
Laktulóz

3. táblázat | Az endogén bélflóra fő hatásai

Metabolikus hatások:
– Az emészthetetlen táplálékmaradványok és az endogén nyák fermentációja.
– Az energia rövid szénláncú zsírsavak formájában történő megőrzése.
– K-vitamin-termelés.
– Ionok (kalcium, magnézium, vas) felszívódásának segítése.
Trofikus hatások:
– Az epithelsejtek növekedésének és differenciálódásának szabályozása.
– Az immunrendszer működésének szabályozása.
Védelmi működés:
– Kórokozók elleni védelem.

kevés oligoszacharid, fel nem szívódó cukrok és alkohol) lebontásának végtermékei rövid szénláncú zsírsavak. A jobb colonszélben a fermentáció kifejezett, ami nagy mennyiségű rövid szénláncú zsírsav termelését, savas pH-t és a baktériumok gyors növekedését eredményezi. A bal colonszélben ezzel szemben kevesebb tápanyag van jelen, a pH közel semleges, a fehérjebontás aránya nagyobb, a baktériumpopulációk mérete és összetétele állandóbb. A termelő rövid szénláncú zsírsavak kulcsszerepet játszanak az epithelsejtek növekedésében és differenciálódásában. In vitro körülmények között a butirát gátolja a neoplasztikus jellegű sejtek szaporodását és segíti differenciálódásukat, amelynek jelentősége lehet a tumoros folyamatok megelőzésében [2].

A külvilágból származó antigének, fertőző hatások elsőként a szervezet valamely nyálkahártyafelületével (tápcsatorna, légutak, húgy-ivari szervek) kerülnek kapcsos-

latba. A bél immunrendszere (gut associated lymphoid tissue: GALT) a szervezet legnagyobb immunszerve. A lamina propria és a bélnyálkahártya nagyszámú immunsejtje mellett a Peyer-plakkok és a mesenterialis nyirokcsomók is részei a GALT-nak.

Az emésztőrendszer immunrendszerének egyszerre kell védekeznie az ártalmas, illetve túlzott antigén-invázió (protektív immunitás), részben pedig a felesleges, túlzott immunválasz ellen (orális tolerancia). Egyre több adat igazolja, hogy az egészséges mucosalis immunválasz kialakulásában a születést követő időszak meghatározó jelentőségű. A probiotikumként alkalmazott baktérium-törzsek általában a bél saját flórájának alkotói. A saját flórával szemben megnyilvánuló immunválasz alapvetően különbözik attól, amely a kórokozókkal szemben kialakul. Ez a különbség a természetes és a szerzett immunitás szintjén egyaránt megnyilvánul, lényeges szempont a probiotikumok gyógyító célú alkalmazásakor.

Az endogén mikroflóra meghatározó szerepű a kórokozók és az opportunisták elleni védelemben (kolonizációs rezisztencia). Csíramentes kísérleti állatokban a különböző fertőzések kialakulásának hajlama fokozott. Bizonyos antibiotikumok hatására a bélflóra védelmet biztosító egyensúlya felborulhat, ami a patogének (például *Clostridium difficile*) szaporodásának kedvez.

A barrier hatás több folyamat eredményeként valósul meg. A bélflóra egyedei az epithelsejtekhez tapadva akadályozzák a kórokozók kötődését és bejutásukat a sejtbe. A megfelelő összetételű flóra biztosítja a nyálkahártya permeabilitásának épségét. A mikrobák fokozzák a bélmotilitást. A bélben élő mikroorganizmusok versengenek a rendelkezésre álló tápanyagokért. A gazdaszervezet és a saját flóra szimbiózisa eredményeként a tápanyag meghatározott mennyiségben és minőségben van jelen a bélben, ami megelőzi a kórokozók túlzott szaporodását. Baktericid vagy bakteriosztatikus hatású anyagok (például bakteriocinek) termelése révén a bélflóra egyedei gátolják a patogének növekedését [3].

A probiotikumok és prebiotikumok hatásai

Régóta foglalkoztatja a kutatókat a probiotikumok lehetséges egészségjavító hatása. *Metchnikoff* 1907-ben a bolgár parasztok hosszabb életkorát a *Lactobacillus*-tartalmú fermentált tejtermékek (aludttej) fogyasztásával magyarázta. A korai vizsgálatok a magyarázatot elsősorban fertőző emésztőszervi betegségekben keresték.

A probiotikumok kedvező tulajdonsága számos, egy mást részben átfedő hatás eredője. Az elképzelés szerint a probiotikumok szabályozzák a bélflóra homeosztázisát, gátolják a kórokozók megtelepedését és átjutását a bélfalon, befolyásolják a helyi és szisztémás immunológiai folyamatokat, a pro- és antiinflammatorikus citokinek termelődését, hatását, segítik a nyálkahártya-barrier működését, különböző enzimek befolyásolása

4. táblázat | A probiotikumok lehetséges hatásai

A bélflóra homeosztázisának szabályozása.
A kórokozók kolonizációjának gátlása.
Helyi és szisztémás immunológiai folyamatok befolyásolása.
A bélnyálkahártya barrierműködésének fenntartása.
A daganatképződésben szerepet játszó enzimaktivitás gátlása.
Az értékes tápanyagok képződését szolgáló enzimatikus folyamatok elősegítése.

révén csökkentik a daganatok kialakulását elősegítő anyagok termelését, és elősegítik az értékes tápanyagok képződését szolgáló enzimatikus folyamatokat (4. táblázat) [4].

Az elmúlt években a probiotikumok alkalmazása széles körben elterjedt. Az előnyös tulajdonságok bizonyítékon alapuló megközelítése mégis számos problémát vet fel.

A pre- és probiotikumok hatását vizsgáló tanulmányok többségükben a megfigyelésre korlátozódnak, nem terjednek ki a mechanizmus tisztázására, ezért csak ritkán magyarázzák meg a probiotikus jelenségekért felelős folyamatokat. A hatásmechanizmus tisztázását célzó vizsgálatok többségében in vitro rendszereket alkalmaztak, ezekben a tápcsatornát jellemző összetett hatások természetesen nem érvényesülhetnek. A megállapítások többsége rövid távú megfigyeléseken alapszik.

A probiotikumok nem képesek valamennyi hatásuk megvalósítására, jelentős különbségek mutatkoznak az egyes törzsek között. A probiotikumok különböznek gyomorsavval, illetve epesavval szembeni ellenálló képességben, a bélnyálkahártyán való kolonizálóképességben, citokinek termelését befolyásoló képességben. Az egyes probiotikummal, illetve kombinációval kapcsolatos kedvező eredmények nem általánosíthatók.

A baktériumok felszíni molekulái és a mikrobák által termelt anyagok is különbözőek, így eltérően hatnak a bélnyálkahártya és az immunrendszer sejtjeire.

Az adherencia kulcsfontosságú tényező a probiotikumok hatásmechanizmusában. A leggyakrabban alkalmazott *Lactobacillus*- és *bifidobaktérium*-törzsek közül azonban csupán kevés képes valóban kötődni a bélfalhoz. A nyálkahártyához kötődés képességét in vitro körülmények között emberi epithelsejtvonalakon (Caco-2, HT29) vizsgálják. A kereskedelmi forgalomban gyakran alkalmazott *Lactobacillus bulgaricus* és *Lactobacillus acidophilus* fajok nem kötődnek a Caco-2 sejtvonalhoz. A vizsgált *bifidobaktériumok* szintén csak részben vagy egyáltalán nem kötődnek a hámsejtekhez.

A *Lactobacillus rhamnosus* GG a legtöbbet vizsgált probiotikus törzs. Alkalmazását hatásosnak találták az emésztőrendszer fertőzéseinek kezelésében és megelőzésében. Probiotikumként alkalmazva a *L. GG* csökkenti a bélsár β -glukuronidáz-, nitroreduktáz- és hidrolázaktivitását, ezért daganatképződést megelőző hatását feltételezik.

A probiotikumok emészthetetlen táplálékalkotók, amelyek szelektíven serkentik a bélflóra meghatározott

baktériumainak növekedését és aktivitását. A prebiotikumként gyakran alkalmazott inulin, fruktooligoszacharidok (FOS), galaktooligoszacharidok (GOS) és laktulóz az egészséges flórában is nagy számban megtalálható bifidobaktériumok és lactobacillusok növekedését serkentik [5]. Ezekre a törzsek inkább szénhidrát-fermentáció jellemző, szemben a patogén törzsek fehérje- és aminosav-lebontó képességével. A szénhidrát-katabolizmus eredményeként képződő rövid szénláncú zsírsavak előnyösek a gazdaszervezet számára, a proteolízis termékei azonban nem. A kizárólag anyatejjel szoptatott csecsemők flórája döntő többségében bifidobaktériumokat tartalmaz. Az oligoszacharidtartalmú anyatej természetes prebiotikumnak tekinthető.

A gyakorlatban a prebiotikumok szelektív növekedést serkentő hatása számos kérdést vet fel. A különböző mikrobák aránya a tápcsatornában széles határok között változhat. Egy tanulmányban az egészséges flórában a bifidobaktériumok és a *Bacteroides* törzsek aránya 0,08–1,07 volt, prebiotikumok alkalmazását követően 0,4–5,01 [6]. Jelenleg nincs kiforrott álláspont a szelektivitás mennyiségi értelmezésére.

A prebiotikumok kizárólag a bélben már jelen lévő mikrobák növekedését serkentik. Az egyes emberek baktériumflórája azonban lényegesen különbözhet egymástól az étrendi tényezők, a kor, a különböző betegségek és a szedett gyógyszerek függvényében.

A prebiotikumok és probiotikumok összetett hatásait jelenlegi tudásunk alapján legfeljebb becsülhetjük, a valós folyamatok tisztázása további, in vivo klinikai vizsgálatokkal lehetséges.

A probiotikumok klinikai alkalmazása

Antibiotikum-kezeléshez társuló hasmenés

Az antibiotikus kezelés mellékhatásaként az esetek jelentős részében (5–25%) hasmenés jelentkezik (antibiotic associated diarrhea – AAD), amelynek gyakorisága az alkalmazott antibiotikum típusától, illetve a vizsgált népesség jellegzetességeitől függ. Elsősorban a széles spektrumú, illetve az anaerob flórára ható szerek okozhatnak AAD-t.

Az AAD kialakulásának módja többirányú, és nem teljesen tisztázott. Az antibiotikus kezelés hatására megváltozik a bélflóra összetétele, a megváltozott szénhidrát-metabolizmus és a rövid szénláncú zsírsavak csökkent felszívódása ozmotikus hasmenést okozhat. Károsodik a kolonizációs ellenállás, ami a kórokozók megtelepedésének kedvez.

Számos probiotikus törzset vizsgáltak az AAD megelőzésére. A tanulmányok döntő többsége kis betegszámmon, módszertani ellentmondásokkal történt, ezért nehezen értékelhetők. A *Lactobacillus* GG túléli a gyomor savas közegét, ellenáll az epesavaknak, és életképes a távolabbi bélszakaszokban is. Hat placebokontrollált ta-

nulmányból négyben láttak jelentős előnyt *Lactobacillus* GG alkalmazásával AAD megelőzésére [7].

L. casei, *L. bulgaricus* és *S. thermophilus* együttes alkalmazása során mind az AAD, mind a *C. difficile* okozta hasmenés (CDAD) jelentősen kisebb arányban fordult elő placebokontrollal összehasonlítva [8]. Más vizsgálatokban *L. acidophilus* és *L. bulgaricus* (Lactinex) nem javította az AAD arányát sem felnőttekben, sem gyermekekben.

A kontrollált vizsgálatok mellett metaanalízisben is igazolták a probiotikumok hatékonyságát a betegség kezelésére. A *D'Souza és mtsai* által elvégzett metaanalízis a probiotikumok alkalmazásának szignifikáns előnyét igazolja AAD megelőzésében [9]. A *Saccharomyces boulardii* olyan élesztőgomba, amely ellenáll a gyomorsavnak, és eléri a vastagbelet. *Szajewska és mtsai* a *Saccharomyces boulardii*-kezelés hatásosságát igazolták [10].

A *Clostridium difficile*-fertőzés az AAD 15–25%-áért felelős. Az elmúlt években a CDAD gyakorisága növekedett a világ számos országában. Nőtt a súlyos (pseudomembranosus colitissel járó) esetek aránya, illetve a korábban kis kockázatúnak tartott csoportokban (fiatal nők, gyermekek, antibiotikum-kezelésben nem részesült betegek) is gyakoribbá vált a betegség. Az utóbbi években Észak-Amerikában és Európában is több, szinte járványszerű halmozódást figyeltek meg, súlyosabb lefolyással, refrakter esetekkel. A kórkép súlyosabbá válásáért a fokozottan virulens NAP-1 (North American pulsed-field gel electrophoresis type-1) *Clostridium difficile* törzset teszik felelőssé. A CDAD általában kedvezően reagál antibiotikum- (metronidazol- vagy vancomycin-) kezelésre, de a NAP-1 törzs gyakran ellenálló metronidazolra. Az esetek 20%-ában a betegség kiújul, ezek aránya az utóbbi években nő.

Kevés adat ismert a CDAD probiotikus kezeléséről. A *S. boulardii*val elvégzett három vizsgálatból kettőben tapasztaltak kedvező hatást, azonban kizárólag vizsgázott betegség esetén [11]. Idős, hospitalizált betegekben hasonlították össze *L. acidophilus* és *B. bifidum* értékét placebóval a betegség megelőzésében. A kezelt csoportban nagyobb volt a *C. difficile* toxinpozitivitás aránya, ugyanakkor kevesebb hasmenéses eset fordult elő [12]. Egy közelmúltban megjelent metaanalízisben a vizsgált probiotikus készítmény (*S. boulardii*, *L. GG* és több más baktérium) szignifikánsan csökkentette az AAD esélyét. A *C. difficile* okozta hasmenés (CDAD) megelőzésében azonban csupán a *S. boulardii* bizonyult hatásosnak [13].

Előzetes adatok alapján kedvezőnek mutatták a *Lactobacillus* GG alkalmazását visszatérő betegségben. Kontrollált vizsgálati adatok azonban nem támasztották alá a probiotikum hatékonyságát [14].

Egy oligofruktóz hatását vizsgáló tanulmányban a prebiotikum alkalmazása sem az AAD, sem a CDAD kockázatát nem csökkentette [15]. Visszatérő CDAD megelőzésében szignifikánsan hatásosnak bizonyult a készítmény [16].

Összességében az antibiotikumot szedőkben a probiotikumok csökkentik az AAD kialakulásának kockázatát. Nem ismert azonban a kezelés adagja, ideje, és az sem, hogy már kialakult AAD-ben javul-e a lefolyás. CDAD-ban, illetve pseudomembranosus colitisben nincs bizonyító erejű adat a probiotikumok eredményességéről.

Akut, fertőzőes hasmenéses kórképek

A probiotikumok hatását számos tanulmányban vizsgálták akut, fertőzőes, hasmenéssel járó kórképekben, jelentős részben gyermekekben. Több metaanalízis szerint egyes probiotikumok átlagosan 20 órával csökkentették a hasmenés időtartamát, különösen rotavírusos esetekben. Következésképpen jó eredményt csak *L. GG*-vel mutattak ki. *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. delbrueckii* és *S. thermophilus* esetén nem láttak kedvező hatást. Felnőttkori esetekben hasonló eredményeket értek el [17].

A rendelkezésre álló adatokból nehéz megítélni a probiotikus kezelés mérsékelt tüneti értékének jelentőségét fertőzőes hasmenésekben. A hasmenés ideje az összesített vizsgálatok szerint a placebóval kezeltékhez képest nem egészen egy nappal rövidebb volt. Nincs azonban adat arra, hogy mennyiben változott a szövődmények (exsiccosis, súlyosabb következmények, halálozás) aránya. Nincs adat arra sem, hogy a fertőzőes hasmenések által különösen veszélyeztetett fejlődő országokban van-e előnye. Nem ismert a várhatóan hatásos probiotikum típusa, adagja, a kezelés szükséges tartama sem.

Összefoglalóan, ha fertőzőes hasmenéses betegség megelőzésére vagy kezelésére probiotikumot adunk, legyünk tudatában annak, hogy a várható terápiás haszon szerény, nem helyettesíti az egyéb (például rehidráció) kezelést.

A probiotikus megelőző kezelés hatása utazók hasmenésére ellentmondásos, az alkalmazott probiotikus törzs és a célország jelentősen befolyásolják az eredményeket. Egy metaanalízisben 12 tanulmány eredményeit összegezték. *Saccharomyces boulardii*, *L. acidophilus* és *Bifidobacterium bifidum* együttes adása kismértékben csökkentette a hasmenés kockázatát (OR: 0,85) [18].

A prebiotikumok alkalmazásáról utazók hasmenésének megelőzésére mindössze egy klinikai vizsgálat adatai ismertek. FOS adását követően a hasmenés kialakulásának esélye kisebb volt ugyan, de az eredmény nem volt szignifikáns. Az utazók hasmenését okozó kórokozók egy része elsősorban a vékonybelet fertőzi meg. A prebiotikumok előnyös hatása a vastagbélben jelentkezik, a vékonybél betegsége esetén nem számíthatunk kedvező hatásra [19].

Irritábilis bél szindróma

Az irritábilis bél szindróma (IBS) gyakori, funkcionális emésztőszervi betegség, amelyet hasi fájdalommal, diszkomfortérzéssel és székelési zavarokkal járó tünetek jelle-

meznek. Genetikai tényezők (IL-10, G-protein GNB3, alfa-adrenoreceptor, szerotonin reuptake transzporter génpolimorfizmusok), környezeti hatások (pszichoszociális zavarok és stressz), korábbi fertőzés, bakteriális túlnövekedés a vékonybélben, megváltozott motilitás/szekréció, visceralis érzékenység, központi idegrendszeri érzékelés játszhatnak szerepet a betegség kialakulásában.

A bélflóra összetételének változását írták le IBS-ben; a lactobacillusok és a bifidobaktériumok száma csökken, az aerob törzseké nő [20]. Kiemelik a bélflóra instabilitását IBS-ben, amelynek talán egyik oka, hogy az IBS-betegek gyakrabban részesülnek antibiotikus kezelésben egyéb panaszai miatt. Egyes adatok szerint hasmenéstülsúlyú IBS-ben csökken a bélben a *Lactobacillus* speciestek aránya, míg obstipáló esetekben több a *Veillonella* [21].

A mikroflóra meghatározó a vastagbélben termelődő gáz és rövid szénláncú zsírsavak termelése szempontjából. Ez utóbbiak befolyásolják a bélmozgást, 5-hidroxi-triptamin termelése révén hatnak a bélnedv termelésére és az érzékelés folyamatára. A megváltozott flóra – függetlenül attól, hogy a betegség oka vagy következménye – ilyen módon összefügghet az IBS tüneteivel. Az eredmények azonban ellentmondásosak, az esetek rendkívül szerteágazóak, ez tovább nehezíti az értékelést. A bélflóra szerepe fertőzés vagy antibiotikum alkalmazását követően kialakult fertőzést követő IBS-betegcsoportban a leginkább meggyőző.

A probiotikumok számos, az IBS szempontjából lényeges folyamatra hatnak. Módosítják a bélflóra anyagcseréjét; a rövid szénláncú zsírsavak és a gázok termelését, az epesavak dekonjugációját és felszívódását. Kísérleti adatok igazolják, hogy a probiotikumok befolyásolják a bélmozgást, javítják a barrier működést, a zsigeri túlérzékenységet, csökkentik a bélnedv és a nyák termelését, gyulladáscsökkentő hatásúak, az endocannabinoid rendszer és a hypothalamus–agyalapi mirigy–mellékvese tengely módosítása révén pedig befolyásolják az érzékelést [22].

A különböző típusú probiotikumok eltérően befolyásolják az IBS tüneteit. *Nobaek* és *mtsai* ötvenkét, a római kritériumok alapján meghatározott IBS-betegben alkalmaztak *L. plantarum* 299v-t. A készítmény előnyösen befolyásolta a hasi fájdalmat és a flatulentiát, de nem javította a puffadás tüneteit [23]. Egy másik vizsgálatban ugyanakkor a *Lactobacillus GG* nem javította a tüneteket puffadás/hasi dystensio túlsúlyú betegcsoportban. A VSL#3 több probiotikus törzset tartalmazó készítmény. A szer alkalmazása hasmenéstülsúlyú IBS-betegekben nem változtatta meg a béltartalom áthaladási idejét, ugyanakkor javultak a puffadás tünete [24].

Saggiaro és *mtsai* nagy esetszámú tanulmányban *L. plantarum*/*Bifidobacterium breve*, *L. plantarum*/*Lactobacillus acidophilus* hatását vizsgálták placebokontrollal. A probiotikummal kezelt csoportokban javult a fájdalom és az IBS tünete [25]. *O'Mahony* és *mtsai* het-

venhét, a római II. kritériumok alapján besorolt IBS-beteget 8 hétig kezeltek *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium infantis* probiotikummal vagy placebóval. A *L. salivarius* alkalmazása javította a bélmotilitást a kontrollhoz képest. A *B. infantis* a *L. salivarius*nál és a placebónál is kedvezőbbnek bizonyult a hasi fájdalom, a kellemetlenségérzet, a bélmozgás és az összesített emésztőszervi működésben. A vizsgálat kezdetekor az IBS-betegeknél jelentősen alacsonyabb IL-10/IL-12 arányt mértek egészséges kontrollokkal összevetve. A *B. infantis* alkalmazása növelte a gyulladásgátló citokin arányát, *L. salivarius* használata nem befolyásolta a hányados értékét [26].

A prebiotikumok tulajdonságai korlátozzák alkalmazhatóságukat IBS-ben. Ismert, hogy már kis mennyiséget követően is növekszik a tápcsatornában a gáztermelés [27]. Puffadás- vagy hasmenéstülsúlyú IBS esetén elméletileg sem hasznos a prebiotikumok alkalmazása. Széklethígító tulajdonságuk miatt székrekedéssel járó betegség esetén jó hatásúak lehetnek. Jelenleg nem ismert ellenőrzött vizsgálatból származó adat a prebiotikumok alkalmazásáról IBS-ben. A meglévő eredmények nem igazolják a készítmények kedvező hatását döntően székrekedéssel járó esetekben sem [28].

Összefoglalóan: az IBS probiotikus kezelésével kapcsolatos tanulmányok gyakori hibája, hogy nem választják szét sem az IBS alcsoportjait, sem az alkalmazott probiotikumokat, ezért az eredmények korlátozottan értékelhetők. Az eddigi adatok szerint a puffadás, hasi feszülés mérsékelt csökkenését várhatjuk elsősorban a probiotikumoktól.

Gyulladásos bélbetegségek

Mai felfogásunk szerint a gyulladásos bélbetegségek (IBD) genetikailag fogékony egyénben környezeti, elsősorban enterális, mikrobiális antigénekre adott szabálytalan mucosalis immunválasz révén alakulnak ki. Kulcsfontosságú lehet a saját enterális flórával szembeni tolerancia legalábbis részleges elvesztése.

A bélflóra szerepét bizonyítja, hogy kísérletes modellekben a steril körülmények között tartott állatok tápcsatornájában nem alakul ki gyulladás [29]. További bizonyíték az is, hogy Crohn-betegségben (CD) jó hatású bizonyos antibiotikumok alkalmazása és az, hogy a gyulladás gyakran olyan anatómiai területet érint, ahol jelentős a mikrobák száma. A bakteriális antigének felismerésében szerepet játszó NOD2/CARD15 gén polimorfizmusainak mind mélyebb megismerése CD-ben a bélflóra és az immunrendszer kölcsönhatásának fontosságát támasztja alá. Az IBD kialakulása nem magyarázható konkrét mikroba szerepével, így az intenzív kutatómunka ellenére nem bizonyítható a *Mycobacterium paratuberculosis*, a *Listeria monocytogenes* vagy a paramyxovírusok kóroki szerepe.

Bár az eredmények nem egyértelműek, úgy tűnik, hogy IBD-s betegeknél megváltozik a kommenzális

flóra összetétele. A *Bacteroides* és *Enterobacteriaceae* törzsek nagyobb hányada mellett csökken a bifidobaktériumok és a lactobacillusok száma [30]. CD-ben megfigyelték, hogy a széklettel ürülő flóra összetétele nem állandó. Számos vizsgálat igazolta, hogy IBD-s betegek nyálkahártyája nagyobb számban tartalmaz baktériumokat egészséges társaikénál [31].

Nem tisztázott az sem, hogy az endogén flóra változása IBD-ben a gyulladás kiváltó oka vagy következménye-e. A bélflóra összetételének, következményesen az immunválasz folyamatának probiotikumok révén történő módosítása logikus törekvés, amely napjainkban intenzív kutatás tárgya.

Crohn-betegség (CD)

CD-ben a probiotikus kezelés eredményességét célzó vizsgálatok többségében az esetszám kicsi, kevés az ellenőrzött tanulmány.

Fujimuri és mtsai tíz, aktív, 5-aminoszalicilat (5-ASA) és prednisolonkezelésre nem reagáló, CD-ben szenvedő beteget kezeltek szimbiotikummal 12 hónapot meghaladó ideig. Hat beteg került remisszióba, hárman nem reagáltak a kezelésre [32]. *Malchow és mtsai* 28 colitises CD-beteget kezeltek prednisolon kiegészítéseként *E. coli* Nissle-vel vagy placebóval. Nem láttak jelentős különbséget a két csoport között a remisszió arányában, az ehhez szükséges időben, valamint a relapsusok gyakoriságában [33]. *Bousvaros és mtsai* placebóval ellenőrzött tanulmányában a hagyományos kezelés kiegészítéseként adott *L. GG* hatástalannak bizonyult a remisszió fenntartására gyermekekben [34]. *Guslandi és mtsai* 32, remisszióban lévő beteget kezeltek 6 hónapig mesalammal vagy mesalamin kiegészítéseként adott *Saccharomyces boulardii*-vel. Mesalamin önálló alkalmazásával a betegek 37,5%-ában újult ki a betegség, a kezelést probiotikummal kiegészítve az arány 6,25% volt [35].

A CD sebészi kezelést követően ismét megjelenhet. Negyvenöt ileocaecalis reszekción átesett beteget egy évig kezeltek *L. GG*-vel vagy placebóval. A betegség kiújulásának klinikai és endoszkópos jelei megegyező arányban mutatkoztak mindkét csoportban [36]. *Marteau és mtsai* vékonybél-reszekción átesett betegeken vizsgálták *Lactobacillus johnsonii* LA1 hatékonyságát a betegség kiújulásának megelőzésére. Hat hónapos kezelést követően az endoszkópos kiújulás aránya 64% (30/47) volt a placebo csoportban, a probiotikummal kezeltben 49% (21/43). Klinikailag 4 esetben láttak relapsust *L. johnsonii* és 3 esetben placebo mellett [37].

A kedvezőtlen eredmények okaként felmerült az, hogy a vizsgálatokban csupán egy probiotikus törzset alkalmaztak. *Chermesh és mtsai* négy-négy különböző probiotikumot és prebiotikumot tartalmazó szimbiotikumot alkalmaztak műtéten átesett betegeknél [38]. Sem endoszkóppal, sem a klinikai képen nem láttak különbséget a két csoport között a kiújulás arányában.

Összességében Crohn-betegségben a probiotikumok szerepét vizsgáló tanulmányok eredményei ellentmondóak. Nem igazolható kedvező hatásuk sem aktív betegségben, sem a remisszió fenntartásában.

Colitis ulcerosa (UC)

UC-ban több adat igazolja a probiotikus kezelés hatékonyságát, mint CD-ben. Egyértelműen pozitív adatok ugyanakkor csak az *E. coli* Nissle 1917 törzssel végzett kezeléssel ismertek.

Aktív betegségben *Furrie és mtsai* [39] kettős vak vizsgálatban *Bifidobacterium longum*ot és inulin-oligofruktóz prebiotikumot (Synergy 1) tartalmazó kombinált készítményt alkalmaztak. A négyhetes vizsgálati idő elteltével nem láttak különbséget a klinikai és az endoszkópos aktivitást jelző mutatókban a két csoport között. A szimbiotikummal kezelt csoport szövettani mintáiban a gyulladás mértéke, a TNF- α és az IL-1 α szintje csökkent. *Tursi és mtsai* a 8 különböző baktériumtörzset tartalmazó VSL#3 és balsalazid együttes hatását vizsgálták enyhe és mérsékelt súlyos betegségben. A betegek balsalazid/VSL#3, balsalazid- vagy mesalazinkezelést kaptak. A balsalazid/VSL#3 csoportban a remisszió aránya nagyobb, a remisszióig eltelt idő rövidebb volt a másik két csoporttal összevetve. A készítmény alkalmazása előnyös volt a közérzet, a székletszám, az endoszkópos és a szövettani mutatók összehasonlításakor is [40].

Az UC nyugalmi szakában három kontrollált tanulmány ismert az *E. coli* Nissle 1917 hatásáról. *Kruis és mtsai* 12 hetes tanulmányban mesalazin és *E. coli* Nissle 1917 törzset tartalmazó készítmény (Mutaflor) összehasonlító vizsgálatát végezték. A relapsus aránya az *E. coli*-csoportban 16%, a mesalazincsoportban 11,3% volt. Nem láttak különbséget a két csoport között a szövettan súlyosságában sem [41]. Ugyanez a munkacsoport nagyobb esetszámú tanulmányban is összevetette a mesalazin és *E. coli* Nissle 1917 hatását 12 hónapos alkalmazás során. A két készítmény egyenértékű volt a betegség kiújulásának megelőzésében [42]. *Rembacken és mtsai* aktív UC-s betegeket vizsgáltak. Gentamicin mellett a betegek mesalazint vagy *E. coli* Nissle 1917-et (kapszulánként $2,5 \times 10^{10}$ élő baktérium) kaptak. Tizenkét hetes kezelést követően a remisszióban lévő betegeket tovább követték, mesalazint vagy probiotikumot alkalmazva. A vizsgálat végén a betegség megegyező arányban maradt nyugalmi szakban a két csoportban (25, illetve 26%) [43]. *Zocco és mtsai* a betegség nyugalmi szakaszában hasonlították össze a *Lactobacillus* GG és mesalazin értékét. A szerek egyenértékűek voltak a remisszió fenntartásában [44].

Összességében, colitis ulcerosában a remisszió fenntartásában jelentős tanulmány igazolja az *E. coli* Nissle 1917 készítmény mesalazinhoz hasonló hatékonyságát, ugyanakkor aktív betegségben csupán néhány, kis esetszámú közlés áll rendelkezésre, ezekből messzemenő következtetések nem vonhatók le.

Pouchitis

Az UC miatt colectomián és ileoanalis pouchműtéten (IPAA) átesett betegek mintegy 15–53%-ában lép fel a rezervoár ismeretlen eredetű gyulladása [45]. Familiáris adenomatous polyposis miatt végzett műtét esetén a pouchitis ritka.

Kuisma és mtsai 20 aktív pouchitises beteget kezeltek 3 hónapig *Lactobacillus* GG-vel vagy placebóval. A vizsgálat végén nem láttak különbséget a klinikai és a szövettani aktivitásban a két csoport között [46]. Egy másik vizsgálatban inulintartalmú prebiotikum 3 hetes alkalmazása során az endoszkópos és a szövettani aktivitás mértékében mérsékelt, de szignifikáns javulás mutatkozott. A kedvező hatás összefüggött a széklet pH-jával, butirát- és epesavtartalmával [47].

Visszatérő krónikus pouchitis esetén két kontrollált vizsgálat eredménye meggyőzően igazolja a probiotikumok hatékonyságát. *Gionchetti és mtsai* 40, kombinált antibiotikus kezelés (rifaximin és ciprofloxacín) alkalmazását követően remisszióba került beteget kezeltek VSL#3-mal vagy placebóval 9 hónapig. A probiotikummal kezelt betegek 15%-ában újult ki a betegség 9 hónap elteltével, placebokezelés során minden esetben [48]. Prospektív tanulmányban 31 antibiotikum-függő, pouchitisben szenvedő beteget kezeltek VSL#3-mal. A nyolc hónapos vizsgálati idő elteltével csupán 6 beteg alkalmazta a kezelést, a többiek a betegség kiújulása (84%) vagy mellékhatások (16%) miatt felfüggesztették azt [49].

Ellenőrzött kettős vak vizsgálatban frissen operált betegeken vizsgálták a VSL#3 értékét a pouchitis megelőzésére. A probiotikummal kezelt betegek 10%-ában alakult ki gyulladás, a placebo csoportban 40%-ban. A kezelés előnyösen befolyásolta a betegek átlagos székletszámát azoknál is, akiknél nem alakult ki pouchitis [50].

Összességében egyes probiotikus készítmények (elsősorban a VSL#3) hatékonynak bizonyultak a krónikus pouchitis megelőzésében, illetve a remisszió fenntartásában. Az aktív pouchitis probiotikus kezelésének eredményességéről nincsenek értékelhető adatok.

Diverticulitis

A diverticulitis probiotikus kezelésének elméleti alapja az lehet, hogy a diverticulumokban, illetve közvetlen környezetében megváltozik a mikroflóra, ennek következtében állandó, enyhe fokú, körülírt, mikroszkopikus colitis zajlik. Ez a gyulladás jelenti az alapját a progressziónak. A probiotikumoknak a nyálkahártya-barrierre, helyi immunfolyamatokra való hatása révén remélhető, hogy gátolják a helyi gyulladást, illetve a progressziót.

Jelenleg kevés adat ismert a probiotikumok hatásáról diverticulosisban, diverticulitisben. *Fric és Zavoral* [51] 15 ismert, panaszos, szövődmenymentes diverticularis betegségben szenvedő egyénnek adtak *E. coli* Nissle 1917-et. A probiotikummal kezelt betegek szignifikán-

san hosszabb ideig maradtak remisszióban (14,1 hónap), mint hagyományos kezeléssel (2,4 hónap).

Tursi és mtsai 90 panaszos, szövődménymentes diverticularis betegségben szenvedő beteget kezeltek mesalazinnal és rifaximinnel, majd, miután panaszmentesek lettek, mesalazint, *Lactobacillus casei* vagy mindkettőt adták fenntartó kezelésnek. Az együttes kezeléssel a betegek 96,7%-a maradt remisszióban, míg az önmagában adott mesalazinnal vagy probiotikummal egyaránt 76,7%.

A probiotikumok hatásáról tartósan tünetekkel járó diverticulosis esetekben, akut diverticulitisben, továbbá akut diverticulitis utáni fenntartó kezelésben nincs adat.

Májbetegségek

Krónikus májbetegségben (alkoholos hepatitis, cirrhosis) a spontán bakteriális fertőzés kialakulásának esélye nagyobb. A fokozott fertőzéshajlam hátterében a tápcsatorna bakteriális túlnövekedése, a baktériumok nagyobb arányú átjutása a bél falon és az immunrendszer védő működésének károsodása állhat [52]. A döntő mechanizmus a bakteriális átrendeződés, azaz élő mikroorganizmusok kivándorlása a béllumenből a mesenterialis nyirokcsomókba vagy más, bélen kívüli szövetekbe.

A Gram-negatív bakteriális átrendeződés tovább rontja a cirrhosisra jellemző hiperdinamias keringést (hyperdynamic circulatory state: HCS), ezáltal nyelőcsővísszértágulatok, ascites és hepatorenalis szindróma kialakulására hajlamosít [53]. A bakteriális átrendeződés gátlására prokinetikumokat, illetve a tápcsatorna szelektív dekontaminációját alkalmazzák. A bakteriális túlnövekedés gátlása és a bél falbarrier működésének javítása révén a probiotikumok elméletileg jó hatásúak lehetnek májbetegségek kezelésében. A probiotikumok különböző gyulladást elősegítő citokineket gátolnak (például: TNF- α), így kedvezően befolyásolhatják a nem alkoholos eredetű zsírmáj betegség (NAFLD) lefolyását. Egyre több adat áll rendelkezésre a szerek alkalmazásáról hepaticus encephalopathia kezelésére is.

Spontán bakteriális peritonitis

A májsugorodás, különösen előrehaladott állapotban, spontán bakteriális peritonitis kialakulására hajlamosít. A probiotikumok alkalmazása interleukin-10-hiányos egerekben védőhatású volt a tápcsatorna-fertőzésekkel szemben. Az állatkísérletek eredményei ellentmondások arról, hogy probiotikumok alkalmazása kedvezően befolyásolná a bakteriális átrendeződést [54]. A készítmények nem változtatták meg a mikroflóra összetételét.

Hepaticus encephalopathia

A bélflóra ammóniatermelése meghatározó a hepaticus encephalopathia kialakulásában. A szindróma megelőzésére és kezelésére alkalmazott laktulóz és egyes fel nem szívódó antibiotikumok (neomycin és rifaximin) a mikro-

flóra befolyásolása, a tápcsatorna szelektív dekontaminációja révén hatnak.

A témában megjelent első, probiotikumok hatását vizsgáló tanulmányban *Enterococcus faecium* SF68 és laktulóz értékét hasonlították össze. A vizsgálat végén a probiotikummal kezelt csoportban alacsonyabb ammóniaértékeket és a neurokognitív tulajdonságok nagyobb arányú javulását látták, mint a laktulózzal kezeltékben. A mentális állapot javulása tartós volt az *E. faecium*-csoportban, ami nem volt jellemző laktulóz adását követően [55].

Liu és mtsai minimális hepaticus encephalopathia javulását tapasztalták szimbiotikum (Synbiotic 2000) adása során. A készítménnyel kezelt betegekben a kognitív és egyéb mentális működéseket mérő vizsgálatok eredményei jelentősen jobbák voltak a kontrollcsoporttal (placebo vagy prebiotikum) összehasonlítva [56]. Egy hónapos szimbiotikus kezelést követően a betegek 47%-ában tapasztalták a Child-Pugh-érték javulását, prebiotikum adását követően az arány 29%, placebo esetén 8% volt. A kedvező hatás elsősorban a bilirubin, az albumin és a protrombinidő javulásának következménye volt.

Májsugor talaján kialakult minimális hepaticus encephalopathiában *Bifidobacterium longum* és fruktoooligoszacharid együttes alkalmazásának hatását mérték fel 60 betegben. Placebokontrollal összehasonlítva a mentális tesztek és az ammóniaérték jelentősen jobb volt a probiotikumcsoportban [57].

Nem alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD)

Állatkísérletek alapján a tápcsatorna bakteriális túlnövekedése fontos szerepet játszik az alkoholos zsírmáj és az NAFLD kialakulásában. A bakteriális átrendeződés és a következményes endotoxaemia serkenti a máj Kupfersejtjeinek TNF- α -termelését, ami fokozza a kötőszövetes átépülést és a lipidperoxidációt. A TNF-ellenes kezelés jó hatású zsírmájbetegségben [58]. Az NAFLD állatkísérletes vizsgálata során VSL#3 alkalmazását követően javult a májban a fibrosis foka, a GPT, a TNF- α -aktivitás, az inzulinrezisztencia és a zsírsav-oxidáció mértéke.

Ellenőrzött vizsgálatokból származó adatok hiánya miatt jelenleg a probiotikumok nem javasolhatók NAFLD kezelésére.

Akut pancreatitis

Európában és az Egyesült Államokban az akut pancreatitis incidenciája évente 5%-kal növekszik. A betegek mintegy ötödében alakul ki nekrotizáló gyulladás, 10–30%-os mortalitási aránnyal, ami főként a fertőzőes szövődményekből adódik. A felülfertőzést az alsó tápcsatornában és az oropharynxban élő Gram-negatív, olykor Gram-pozitív baktériumok okozzák. A fertőzés kialakulásában fontos szerepe lehet a tápcsatorna bakteriális túlnövekedésének, a nyálkahártya-barrier sérülésének, a bélbaktériumok átrendeződésének. A szövődmények

megelőzésére régóta próbálkoznak antibiotikumok megelőző adásával, azonban ellenőrzött vizsgálatok nem támasztották alá az antibiotikus kezelés hatékonyságát.

A probiotikumok tulajdonságai (bakteriális túlnövekedés gátlása, barrierfunkció javítása, immunológiai folyamatok befolyásolása) elméletileg alkalmassá teszik a szereket a fertőzőes szövődmények arányának csökkenésére súlyos akut pancreatitisben.

Van Minnen és mtsai több törzs keverékét tartalmazó probiotikus készítményt alkalmaztak akut hasnyálmirigygyulladásban, patkánymodellben [59]. Probiotikum alkalmazásával kisebb mértékű volt a bél bakteriális túlnövekedése, csökkent a bakteriális átrendeződés mértéke, és javult a mortalitás.

Oláh és mtsai randomizált klinikai vizsgálatban értékelték *Lactobacillus plantarum* 299 hatását az endotoxinaemia megelőzésére akut hasnyálmirigygyulladásban [60]. A vizsgálatba 45 beteget vontak be, a kezelt csoportban (22 beteg) élő, a kontrollcsoportban (23 beteg) hőkezeléssel előlt probiotikumot tartalmazó készítményt alkalmaztak. A probiotikummal kezelt csoportban szignifikánsan kisebb arányban alakultak ki fertőzőes szövődmények (fertőzőes hasnyálmirigy-nekrózis, tályog). A szerzők későbbi vizsgálatukban már nem tudták megerősíteni a probiotikumok kedvező hatását.

Kínai szerzők az enterális táplálás kiegészítéseként alkalmazott *Lactobacillus plantarum* hatását vizsgálták akut hasnyálmirigygyulladásban [61]. A vizsgálat elsődleges végpontja a fertőzőes szövődmények gyakorisága volt. Vizsgálták a nasogastricus aspirátumok és a székletminták tenyésztésének eredményeit, a székletminták bakteriális eloszlását és a bélfal permeabilitását. Eredményeik alapján a probiotikus kezelés javította a betegség lefolyásának súlyosságát, a bélfal permeabilitását és a klinikai mutatókat.

A korai kedvező tapasztalatoknak ellentmondanak a Hollandiában végzett, nagy esetszámú multicentrikus PROPATRIA vizsgálat eredményei. Randomizált, kettős vak vizsgálatban több probiotikus törzset tartalmazó készítmény értékét mérték fel súlyos akut hasnyálmirigygyulladás kezelésében. A tünetek kezdetétől számított 72 órán belül randomizációt követően kezdtek probiotikus vagy placebokezelést. A tanulmány elsődleges végpontja a fertőzőes szövődmények (fertőzőes hasnyálmirigy-nekrózis, bacteraemia, pneumonia, uroszepszis, fertőzőes ascites) számának alakulása volt. A probiotikus kezelés nem javította a szepsztikus szövődmények arányát a placebohoz képest, ugyanakkor növekedett a mortalitás, amelynek az oka döntően többszervi elégtelenség volt. A probiotikus csoportban a kilenc halálesetből nyolc betegben bélischaemia alakult ki, amelyet a placebóval kezeltékben nem észleltek [62].

A probiotikumok biztonságossága

A probiotikumokat hagyományosan biztonságos készítményeknek tekintik. Különböző élelmiszerek (például

tejtermékek) formájában régóta alkalmazunk probiotikus készítményeket. Az emberi, az állati és a növényi szervezetben is megtalálhatók bizonyos törzsek képviselői. A probiotikumok biztonságosságával kapcsolatban megfogalmazott legfontosabb aggályok az alábbiak:

1. A mikrobák anyagcseretermékei által okozott kedvezőtlen hatások.
2. Az antibiotikum-rezisztencia elősegítése.
3. Fokozzák a fertőzések (bacteraemia, endocarditis, szepsztikus szövődmények) kockázatát.

A probiotikumok anyagcseretermékei befolyásolhatják az emésztőrendszer működését. Elméleti megfontolások alapján az epesavak dekonjugációja révén malabszorpciót okozhatnak. A baktériumok D-laktát-termelése acidózist okozhat, elsősorban rövidbél-szindróma esetén.

Feltételezik, hogy a probiotikumok alkalmazása elősegíti a tápcsatornában jelen lévő kórokozókban az antibiotikum-rezisztencia kialakulását. A gyógyszer-rezisztenciát kódoló génszakaszok (úgynevezett plazmidok) terjedhetnek az egyes egyedek között, ez azonban ritka jelenség. Jelenleg nem egyértelmű az, hogy valóban számolnunk kell-e az antibiotikum-rezisztencia valós terjedésével a probiotikumok alkalmazása során.

Nincs bizonyíték arra, hogy a probiotikumok alkalmazása általában fokozza-e a bakteriális átrendeződés veszélyét, ezáltal a fertőzések kockázatát. Humán vizsgálatokban a készítmények alkalmazása inkább csökkentette az átrendeződés kockázatát.

A lactobacillusok és a bifidobaktériumok igen ritkán okoznak fertőzést, fertőzőes endocarditis és bacteraemia háttérben 0,05–0,4%-ban mutathatók ki [63]. Néhány súlyos, szepsztishez vezető esetet közöltek *Saccharomyces boulardii* alkalmazásakor.

A veszély elsősorban kritikus állapotban levő és/vagy immunszupprimált betegek esetében merül fel. A lactobacillusok által okozott súlyos fertőzések szinte kivétel nélkül immunkárosodott betegekben alakultak ki. Nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy a lactobacillus és a bifidobaktérium törzsek immunszupprimáltakban fokozzák a fertőzések esélyét. HIV-fertőzöttekben biztonságosan alkalmaztak probiotikumokat. A PROPATRIA tanulmányban észlelt nyolc súlyos bélischaemia okának felderítése további tisztázásra vár. Az irodalom kritikusán súlyos állapotú betegekben megkérdőjelezi a probiotikus kezelés indokoltságát.

Következtetés

Ellenőrzött vizsgálatokban a probiotikumok kedvező hatásáról számoltak be antibiotikum okozta hasmenés megelőzésében. *Clostridium difficile*-fertőzés esetén azonban nincs biztos adat a hatásosságra. Heveny fertőzőes hasmenéses betegség megelőzésében és kezelésében szerény haszon várható a probiotikumoktól (a hasmenés idejét közel egy nappal rövidíti). Irritábilis bél szindrómában az eddigi adatok szerint elsősorban a puf-

fadás, hasi feszülés mérsékelt csökkenését remélhetjük a probiotikumoktól.

A gyulladással járó betegségek közül Crohn-betegségben nem igazolható kedvező hatásuk sem aktív betegségben, sem a remisszió fenntartásában. Colitis ulcerosában a remisszió fenntartásában az *E. coli* Nissle 1917 készítmény a mesalazinhoz hasonlóan hatékony lehet, aktív betegségben nincs biztos adat az eredményességre. A krónikus pouchitis megelőzésében, illetve a remisszió fenntartásában a VSL#3 készítmény hatásossága igazolt.

A probiotikumok alkalmazása kedvezően befolyásolhatja a hepaticus encephalopathia tüneteit. Nincs elegendő adat a szerek értékéről spontán bakteriális peritonitis, NAFLD, illetve cirrhosis esetén.

A kezdeti biztató eredmények után mai ismereteink szerint súlyos, nekrotizáló pancreatitisben a probiotikumok nem csökkentik a szepszis szövődmények arányát, adásuk nem indokolt.

A bélflóra betegségmegelőző vagy gyógyító szándékú befolyásolása kitüntetett figyelmet kap az utóbbi években. Az elképzelés szerint a probiotikumok szabályozzák a bélflóra homeosztázisát, gátolják a kórokozók megtelepedését a nyálkahártyán, befolyásolják a helyi és szisztémás immunológiai folyamatokat, fenntartják a bélnyálkahártya barrierműködését, gátolják a daganatképződést elősegítő enzimaktivitást, ugyanakkor elősegítik az értékes tápanyagok képződését szolgáló enzimatikus folyamatokat.

A különböző probiotikus törzsek eltérő mértékben képesek a felsorolt tulajdonságok megvalósítására. Egy adott törzs tulajdonságai nem általánosíthatók az összes probiotikumra. Az egyes emberek baktériumflórája lényegesen különbözhet egymástól az étrendi tényezők, a kor, a különböző betegségek és a szedett gyógyszerek függvényében.

A probiotikumok alkalmazása az elmúlt években széles körben elterjedt, főként emésztőszervi betegségek kezelésében, ennek ellenére kevés igazán meggyőző bizonyíték áll rendelkezésre a hatékonyságukról. Valószínű, hogy az egyes kórképek különböző alcsoportjaiban eltérő szerepük lehet, ezek részletei alig ismertek. Nem tisztázott az sem, hogy mikor, melyik készítményt, milyen adagban és mennyi ideig célszerű adni. További kutatások szükségesek ahhoz, hogy a szerek elterjedt használata és a kezelés hatékonyságát alátámasztó bizonyítékok hiánya közti aránytalanság feloldható legyen.

Bár a probiotikumokat alapvetően biztonságos szereknek tekintjük, kritikus állapotú betegekben megfigyelt súlyos szövődmények miatt ilyen esetekben mind hatékonysági, mind biztonsági okokból megfontolandó az adásuk.

Richard N. Fedornak, a téma neves szakértője írta összefoglalójában: Ha a probiotikumokat gyógyszerként akarjuk alkalmazni, szigorú minőségi kontrollt kell felállítanunk, hogy a szerek az ételkiegészítők közül a gyógyszerek közé kerülhessenek. A tudományos kutatásoknak sokkal jobban kell tisztázniuk a hatásmechanizmust.

Olyan ismeretekre van szükség, amely alapján adott probléma kezelésére meghatározott probiotikumot vagy meghatározott probiotikus kombinációt célzottan, tudományosan alátámasztva alkalmazhatunk [64].

Irodalom

- [1] Zoetendal, E. G., Akkermans, A. D., Akkermans-van Vliet, W. M. és mtsai: The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb. Ecol. Health. Dis.*, 2001, 13, 129–134.
- [2] Gibson, P. R., Moeller, I., Kagelari, O. és mtsai: Contrasting effects of butyrate on the expression of phenotypic markers of differentiation in neoplastic and non-neoplastic colonic epithelial cells in vitro. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1992, 7, 165–172.
- [3] Lievin, V., Peiffer, I., Hudault, S. és mtsai: Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. *Gut*, 2000, 47, 646–652.
- [4] Boirivant, M., Strober, W.: The mechanism of action of probiotics. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2007, 23, 679–692.
- [5] Gibson, G. R., Probert, H. M., Van Loo, J. és mtsai: Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr. Res. Rev.*, 2004, 17, 259–275.
- [6] Cummings, J., Kong, S. C.: Probiotics, prebiotics and antibiotics in inflammatory bowel disease. In *Inflammatory bowel disease*. Szerk.: Chadwick, D., Goode J. John Wiley & Sons, Chichester, 2004, 99–114.
- [7] Hawrelak, J. A., Whitten, D. L., Myers, S. P.: Is Lactococcus rhamnosus GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review. *Digestion*, 2005, 72, 51–56.
- [8] Hickson, M., D'Souza, A. L., Muthu, N. és mtsai: Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ*, 2007, 35, 80.
- [9] D'Souza, A. L., Rajkumar, C., Cooke, J. és mtsai: Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*, 2002, 324, 1361.
- [10] Szajewska, H., Mrukowicz, J.: Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005, 22, 365–372.
- [11] Surawicz, C. M., McFarland, L. V., Greenberg, R. N. és mtsai: The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 31, 1012–1017.
- [12] Plummer, S., Weaver, M. A., Harris, J. C. és mtsai: *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int. Microbiol.*, 2004, 7, 59–62.
- [13] Macfarland, L. V.: Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101, 812–822.
- [14] Lawrence, S. J., Korzenik, J. R., Mundy, L. M.: Probiotics for recurrent *Clostridium difficile* disease. *J. Med. Microbiol.*, 2005, 54, 905–906.
- [15] Lewis, S., Burmeister, S., Cohen, S. és mtsai: Failure of dietary oligofructose to prevent antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005, 21, 469–477.
- [16] Lewis, S., Burmeister, S., Brazier, J.: Effect of the probiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a randomized, controlled study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005, 3, 442–448.
- [17] Jonkers, D., Stockbrügger, R.: Review article: probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, 26, 133–148.

- [18] *Macfarland, L. V.*: Meta-analysis of probiotics for the prevention of travelers's diarrhea. *Travel. Med. Infect. Dis.*, 2007, 5, 97–103.
- [19] *Cummings, J. H., Christie, S., Cole, T. J.*: A study of fructo oligosaccharides in the prevention of traveller's diarrhea. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2001, 15, 1139–1145.
- [20] *Malinen, E., Rinttila, T., Kajander, K. és mtsai*: Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, 100, 373–382.
- [21] *Spiller, R.*: Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 28, 385–396.
- [22] *Quigley, E. M.*: The efficacy of probiotics in IBS. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2008, 42, 85–90.
- [23] *Noback, S., Jobanson, M. L., Molin, G. és mtsai*: Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000, 95, 1231–1238.
- [24] *Kim, H. J., Camilleri, M., McKinzie, S. és mtsai*: A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3 on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant IBS. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, 17, 895–904.
- [25] *Saggioro, A.*: Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2004, 38, 104–106.
- [26] *O'Mahony, L., McCarthy, J., Kelly, P. és mtsai*: Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome (IBS): symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*, 2005, 128, 541–551.
- [27] *Stone-Dorshow, T., Levitt, M. D.*: Gaseous response to ingestion of a poorly absorbed fructo-oligosaccharide sweetener. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1987, 46, 61–65.
- [28] *Hunter, J. O., Tuffnel, Q., Lee, A. J.*: Controlled trial of oligofructose in the management of irritable bowel syndrome. *J. Nutr.*, 1999, 127, 1451–1453.
- [29] *Bhan, A. K., Mizoguchi, E., Smith, R. N. és mtsai*: Colitis in transgenic and knockout animals as models of human inflammatory bowel disease. *Immunol. Rev.*, 1999, 169, 195–207.
- [30] *Neut, C., Bulois, P., Desreumaux, P. és mtsai*: Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, 97, 939–946.
- [31] *Swidsinski, A., Ladhoff, A., Pernthaler, A. és mtsai*: Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2002, 122, 44–54.
- [32] *Fujimori, S., Tatsuguchi, A., Gudis, K. és mtsai*: High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 22, 1199–1204.
- [33] *Malchow, H. A.*: Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J. Clin. Gastroenterol.*, 1997, 25, 653–658.
- [34] *Bousvaros, A., Guandalini, S., Baldassano, R. és mtsai*: A randomized, doubleblind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2005, 11, 833–839.
- [35] *Guslandi, M., Mezzi, G., Sorghi, M. és mtsai*: Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.*, 2000, 45, 1462–1464.
- [36] *Prantera, C., Scribano, M. L., Falasco, G. és mtsai*: Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut*, 2002, 51, 405–409.
- [37] *Marteau, P., Lemann, M., Seksik, P. és mtsai*: Ineffectiveness of Lactobacillus johnsonii LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut*, 2006, 55, 842–847.
- [38] *Chermesh, I., Tamir, A., Reshef, R. és mtsai*: Failure of synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.*, 2007, 52, 385–389.
- [39] *Furrie, E., Macfarlane, S., Kennedy, A. és mtsai*: Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut*, 2005, 54, 242–249.
- [40] *Tursi, A., Brandimarte, G., Giorgetti, G. és mtsai*: Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med. Sci. Monit.*, 2004, 10, 126–131.
- [41] *Kruijs, W., Schütz, E., Fric, P. és mtsai*: Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997, 11, 853–858.
- [42] *Kruijs, W., Fric, P., Pokrotnieks, J. és mtsai*: Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*, 2004, 53, 1617–1623.
- [43] *Rembacken, B., Smelling, A., Hawkey, P. M. és mtsai*: Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*, 1999, 354, 635–639.
- [44] *Zocco, M., dal Verme, L., Cremonini, F. és mtsai*: Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 1567–1574.
- [45] *Simchuk, E., Thirlby, R.*: Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomosis. *World. J. Surg.*, 2000, 24, 851–856.
- [46] *Kuisma, J., Mentula, S., Jarvinen, H. és mtsai*: Effect of Lactobacillus rhamnosus GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, 17, 509–515.
- [47] *Welters, C. F., Heineman, E., Thunnissen, F. B. és mtsai*: Effect of dietary insulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis. Colon. Rectum.*, 2002, 45, 621–627.
- [48] *Gionchetti, P., Rizzello, F., Venturi, A. és mtsai*: Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a doubleblind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 2000, 119, 305–309.
- [49] *Shen, B., Brzezinski, A., Fazio, V. W. és mtsai*: Maintenance therapy with a probiotic in antibiotic-dependent pouchitis: experience in clinical practice. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005, 22, 721–728.
- [50] *Gionchetti, P., Rizzello, F., Helwig, U. és mtsai*: Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 2003, 124, 1202–1209.
- [51] *Fric, P., Zavoral, M.*: The effect of non-pathogenic *Escherichia coli* in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, 15, 313–315.
- [52] *Almeida, J., Galhenage, S., Yu, J. és mtsai*: Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *World. J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 1493–1502.
- [53] *Wiest, R., Garcia-Tsao, G.*: Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*, 2005, 41, 422–433.
- [54] *Sheth, A. A., Garcia-Tsao, G.*: Probiotics and liver disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2008, 42, 80–84.
- [55] *Loguercio, C., Abbiati, R., Rinaldi, M. és mtsai*: Long-term effects of *Enterococcus faecium* SF68 versus lactulose in the treatment of patients with cirrhosis and grade 1 to 2 hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.*, 1995, 23, 39–46.
- [56] *Liu, Q., Duan, Z. P., Ha, D. K. és mtsai*: Symbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2004, 39, 1441–1449.
- [57] *Malaguarnera, M., Greco, F., Barone, G. és mtsai*: Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig. Dis. Sci.*, 2007, 52, 3259–3265.

- [58] *Li, Z., Yang, S., Lin, H. és mtsai:* Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2003, 37, 343–350.
- [59] *Van Minnen, L. P., Timmerman, H. M., Lutgendorff, F. és mtsai:* Modification of intestinal flora with multispecies probiotics reduces bacterial translocation and improves clinical course in a rat model of acute pancreatitis. *Surgery*, 2007, 141, 470–478.
- [60] *Oláh, A., Belágyi, T., Issekutz, A. és mtsai:* Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br. J. Surg.*, 2002, 89, 1103–07.
- [61] *Qin, H. L., Zheng, J. J., Tong, D. N. és mtsai:* Effect of lactobacillus plantarum enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2008, 62, 923–930.
- [62] *Besselink, M. G., van Santvoort, H. C., Buskens, E. és mtsai:* Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, 371, 651–659.
- [63] *Gasser, F.:* Safety of lactic-acid bacteria and their occurrence in human clinical infections. *Bull. Inst. Pasteur.*, 1994, 92, 45–67.
- [64] *Fedorak, R. N.:* Probiotics in the management of inflammatory bowel disease? *Am. J. Gastroenterology*, 2007, 102, 22–28.

(Lakatos Gábor dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: lakagab@yahoo.com)



Az antibiotikum kúra természetes kiegészítője

A Lactiv egyedi probiotikus törzsek kombinációja révén segít helyreállítani az antibiotikum okozta bélflóra károsodást.

Antibiotikum + Lactiv 
Jobbulás jobb árakon

ratiopharm Hungária Kft. • 1145 Budapest, Uzsoki u. 36/a
Tel.: (1) 273-2730 • Fax: (1) 273-2731
E-mail: info@ratiopharm.hu • www.lactiv.hu

Probiotikumokat és vitaminokat tartalmazó étrend-kiegészítő készítmény