

# A probiotikumok alkalmazásának lehetőségei emésztőszervi betegségekben

Demeter Pál

Az emlősök béltraktusában a mikroorganizmusok komplex, dinamikusan változó, sokszínű közössége él. A normális bakteriális flóra szerepet játszik a patogénekkal szembeni kolonizációs rezisztencia kialakulásában, a bél-mucosa barrier épségének fenntartásában és immunmoduláns hatású.

A probiotikumok élő mikroorganizmusokat tartalmazó készítmények, amelyek orális adagolást követően kedvező hatást fejtenek ki a gazdaszervezetre a béltraktus mikrobiológiai egyensúlyának helyreállításával. Az ezekkel az élettani hatásokkal kapcsolatos kutatásokat egyre nagyobb érdeklődés övezi.

Vizsgálatok tárgya, hogy a probiotikumok milyen szerepet játszanak az antibiotikumok okozta hasmenés, az utazók hasmenése, az irritábilis bél szindróma, az ismeretlen eredetű gyulladásos bélbetegségek, a *Helicobacter pylori*-fertőzés és a hepaticus encephalopathia megelőzésében és kezelésében. Humán adatok szerint az alkalmazott probiotikumok biztonságosak, jól tolerálhatók, és hatékonyak tarthatók az antibiotikum okozta hasmenés, az utazók hasmenése és a pouchitis esetében. A többi említett körképet illetően további randomizált és kontrollált klinikai vizsgálatok szükségesek. Ugrászerű fejlődés várható a probiotikumkutatás és a genetikailag tervezett probiotikus baktériumok előállítása területén.

**megváltozott bélflóra,  
emésztőszervi betegségek, probiotikumok**

## THE POSSIBILITIES OF USING PROBIOTICS IN DIGESTIVE DISEASES

The mammalian intestinal tract contains a complex, dynamic and diverse society of microorganisms. The beneficial effects of developing a normal bacterial flora are: colonic resistance against pathogens, immunomodulation and intact intestinal barrier.

Probiotics are live microbial supplements which beneficially affect the host by improving its intestinal microbial balance after oral administration. The health benefits of probiotics have been the subject of increased research interests. This paper gives a review of the literature that study the roles of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea, traveller's diarrhea, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, *Helicobacter pylori* infection and hepatic encephalopathy. In human studies the examined probiotics are safe, tolerable and seem to be effective in conditions of diarrhea caused by antibiotics, traveller's diarrhea and pouchitis. In other above-mentioned conditions further randomized and controlled clinical trials are needed to evaluate their efficacy. Based on these results, in the research and manufacturing of genetically-engineered probiotic bacteria a major leap is expected.

**altered microflora,  
digestive diseases, probiotics**

dr. Demeter Pál (levelezési cím/correspondence): Szent Margit Kórház,  
III. Sz. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály/Szent Margit Hospital,  
3rd Department of Internal Medicine and Gastroenterology;  
H-1032 Budapest, Bécsi u. 132. E-mail: pal.demeter@sztmargit.hu

Érkezett: 2005. július 14. Elfogadva: 2005. október 4.

Az emlősök béltraktusában élő mikroorganizmusok komplex, sokszínű és dinamikusan változó közössége – az úgynevezett *bélflóra* – a gazdaszervezettel szoros egységet alkotva fejti ki biológiai hatását.

Már születésünk első pillanataiban megkezdődik a bélflóra kialakulásának bonyolult folyamata. Természetes szülés esetén a szülőcsatornán áthaladva az újszülött tápcsatornájába az anyai rectalis-vaginalis flóra baktériumai jutnak be először (Enterobacteraceae, Staphylococcusok, Streptococcusok), amelyek igen intenzív oxigénmetabolizációt folytatnak, megteremtve ezzel az anaerob környezetet a kezdeti bélflórát alkotó Bifidobaktériumok és Lactobacillusok számára. E folyamat körülbelül kettő–négy hetet késik, illetve tökéletlenül zajlik a császármetszéssel született, a korai antibiotikum-kezelésben részesülő és a mesterségesen steril környezetben (inkubátor) tartott újszülötteknél (1). A fokozatosan kialakuló mikroflóra mennyiségi és

minőségi összetételét az immunszisztéma B-lymphocytái szabályozzák szekretoros IgA-n keresztül. E folyamat kedvező hatását igazolja, hogy a „csíra-mentes” (germ-free) állatok súlya és Peyer-plakkjainak fejlettsége elmarad az egészségesekhez képest (2). A bélflóra immunmoduláns hatásának köszönhetően az újszülött Th<sub>2</sub>-túlsúlyú citokinprofilja fokozatosan az egyensúly irányába tolódik el. Az anyatejes táplálás is segíti a megfelelő flóra kialakulását (az ilyen csecsemők bélflórájának 95%-a bifidobaktérium). A kezdeti flóra kialakulását követően egy életre szóló kommunikáció kezdődik bélbaktériumaink és enterális immunrendszerünk között, amely meghatározó a végleges összetétel kialakulásában. A kialakult mikroflórát mintegy 400 faj alkotja, csíraszámuk a gyomortól a rectumig haladva 10<sup>3</sup>–10<sup>12</sup>/g között változik, össztömegük eléri az 1 kg-ot. A bélflóra baktériumainak szerepe igen sokrétű. Gátolják a patogén kórokozók kolonizációját oly módon, hogy a bélmucosához tapadva az epithelsejteken lévő receptorokon versenyre kelnek velük. Némelyek baktericid vagy bakteriosztatikus fehérjéket termelnek a kórokozókkal szemben. Ehhez hozzájárul a bifidobaktériumok által termelt acetát, laktát pH-csökkentő hatása és számos egyéb, a patogén mikroorganizmusok megtapadását és szaporodását gátló mechanizmus. Fokozzák a bélmotilitást, olyan metabolitokat termelnek, amelyek szekunder módon protektív nutriensek, mint az arginin, a glutamin és a rövid láncú zsírsavak. Fokozzák a szekretoros IgA termelését, modulálják az antigének felvétel-prezentáció-degradáció folyamatát. A flóra egyes tagjai antiinflammatoricus citokineket (például IL-10) termelnek vagy serkentik termelődésüket, mások a macrophagok phagocytoticus aktivitását fokozzák. A megfelelő összetételű flóra biztosítja a mucosa permeabilitásának épségét (3). Fontos tény, hogy az immunrendszer mintegy 70%-a a béltraktusban és ahhoz kapcsolódóan (mesenterialis nyirokcsö-

A bélflóra a gazdaszervezettel szoros egységet alkotva fejti ki biológiai hatását.

mók) helyezkedik el. Ez a fejlődéstanilag meghatározott arány érthető, hiszen a bélhuzam mintegy 400 m<sup>2</sup> nagyságú felszínén elképzelhetetlenül nagyszámú, folyamatosan bejutó idegen antigén „vár” az immunrendszerrel való találkozásra.

## Probiotikumok

Az egészség szempontjából előnyös baktériumokat tartalmazó ételek jó hatására már az Ószövetségben (perzsa változat) is találhatunk utalást. Eszerint „Ábrahám hosszú életét a savanyított tej fogyasztásának köszönhetette” (Genesis 18:8). Plinius kr. e. 76-ban fermentált tejtermékek fogyasztását javasolta gastroenteritisben. Az 1908-ban Nobel-díjjal kitüntetett Mecsnyikov kifejtette, hogy a Lactobacillus-tartalmú fermentált tejtermékek (aludttej) fogyasztása csökkenti a bélben levő, toxint termelő patogének számát, és ezek fogyasztásával magyarázta a bolgár parasztok hosszú élettartamát.

A probiotikum fogalma 1965-ben született, a probios (életért) kifejezésből. A probiotikumok olyan készítmények, amelyek megfelelő számban tartalmaznak élő, speciálisan kiválasztott, a bél szempontjából releváns mikroorganizmusokat (leginkább Lactobacillusokat és Bifidobaktériumokat), és ezek, orális alkalmazásukat követően, fiziológiásan kedvező hatást fejtenek ki a humán szervezetben. A prebiotikumok olyan oligoszacharidok (főleg frukto-oligoszacharidok és a laktulóz), amelyek szintén gátolják a patogének kolonizációját, és segítik a probiotikus baktériumok megtelepődését és szaporodását. A mai modern probiotikus készítmények már mindkettőt tartalmazzák, és ezeket szimbiotikumoknak is nevezik. A fogalmak összezavarásának elkerülése érdekében a továbbiakban csak a probiotikum kifejezést használom. Azokat a tulajdonságokat, amelyek alapján egy baktérium probiotikumnak tekinthető, az 1. táblázat foglalja össze (4).

A probiotikumok alkalmazása – étrendi kiegészítőként vagy adjuváns kezelésként – olyan gaszterológiai betegségek esetében merült fel, amelyekben igazolható a bélflóra kóros megváltozása, és feltételezhető, hogy ez szerepet játszik a patomechanizmusban.

## Alkalmazás

### Antibiotikum okozta hasmenés

A széles spektrumú antibiotikumok alkalmazása mellett mintegy 5–39%-ban jelentkezik hasmenés. A normális bélflóra jelentős csökkenése, pusztulása több olyan változást von maga után, amely szerepet játszik a patomechanizmusban. Egyrészt a megváltozott szénhidrát-metabolizmus és a rövid láncú zsírsavak csökkent reszorpciója ozmotikus hasmenést okoz. Másrészt csökken a mikroflóra által biztosított kolonizációs rezisztencia, és az így felszaporodó *Clostridium difficile* toxinja a colonmucosa károsodásához vezet. Az esetek kisebb részében az antibiotikumok egyéb

összetevői (vivőanyagok) okozta irritatív hatás áll a háttérben.

Számos klinikai vizsgálat elemezte a probiotikumok hatását az antibiotikumok okozta hasmenés megelőzésében és kezelésében. Több randomizált tanulmány is igazolta a *Lactobacillus rhamnosus* preventív és kuratív hatását (5, 6). Szignifikáns csökkenést mutattak ki mind a székletszám, mind a klinikai tünetek tekintetében. Három probiotikum (*Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii* és *Lactobacillus acidophilus*+*Bifidobacterium lactis*) preventív hatását vizsgálták *Helicobacter pylori* miatti eradikációs kezelés kapcsán fellépő hasmenés megelőzésére egy nagy placebokontrollált tanulmányban. Hasmenés 5%-ban fordult elő a probiotikumot szedők csoportjában, szemben a placebo-csoportban észlelt 30%-os értékkel (7). *Zoppi* és munkatársai számos kezelési protokollt hasonlítottak össze olyan betegekben, akiknél a felső légúti infekció miatt alkalmazott ceftriaxonkezelés hasmenést okozott. A „multispecies” készítményt (*Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii*) értékelték a legjobbnak (8). A tanulmányok eredményei alapján ígéretesnek tűnik a probiotikumok alkalmazása az antibiotikum okozta hasmenés megelőzésében és kezelésében.

## Az utazók hasmenése

A fejlődő országokba utazók mintegy 20–50%-ánál lép fel nagy mennyiségű vizes hasmenéssel, hányingerrel és hányással járó tünetcsoport. Az esetek 85%-ában igazolható az infekciós eredet, kisebb részben a repülőgépen felszolgált és az utazás során fogyasztott egzotikus ételek anyagai, elkészítési módja a kiváltó ok. A leggyakoribb kórokozó az enterotoxikus *E. coli*, de emellett a földrajzi sajátosságoktól függően számos más kórokozó is előfordul (*Campylobacter jejuni*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Salmonella*, *Giardia lamblia*, *rotavírus*, *Norwalk-vírus* stb.). Fokozottan veszélyeztetettek a gyulladással járó bélbetegségekben szenvedők (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) és az immundeprimált betegek. Az utazók hasmenésénél elsődleges cél a megelőzés. Ennek eszközei a higiénés fegyelem és a probiotikumok preventív alkalmazása. A profilaktikus és terápiás antibiotikus kezelés csak a veszélyeztetett betegeknek és a nagyon súlyos esetekben jön szóba.

Több nagy tanulmány vizsgálta a probiotikumok preventív hatását. *Oksanen* és munkatársai a *Lactobacillus rhamnosus GG* preventív hatékonyságát tanulmányozták 820, Törökországba utazó turista esetében, az úticél szerint két csoportra osztva őket. Az egyik csoportban a probiotikumot szedők 24%-ánál fordult elő hasmenés, a probiotikumot nem kapóknál 40%-ban. A másik helyszínen nem volt szignifikáns különbség a csoportok között (38% versus 43%) (9). Egy másik vizsgálat 195 dán turista kétéltű egyiptomi utazása kapcsán vizsgálta a hasmenés előfordulását. Az egyik

## 1. TÁBLÁZAT

### A probiotikus baktériumok jellemzői

Humán eredetűek.
A természetben nem patogének.
Rezisztensek a technológiai folyamatok destruktív hatásával szemben.
Rezisztensek a gyomorsav és az epesavak destruktív hatásával szemben.
Megtapadnak a bél epitheliumán.
Rövid idő alatt is kolonizációra képesek a béltraktusban.
Antimikrobiális anyagokat termelnek.
Modulálják az immunválaszt.
Befolyásolják a metabolikus folyamatokat, például a koleszterolasszimilációt, a vitaminprodukciónak.

csoport kombinált probiotikumot (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus bulgaricus* és *Streptococcus thermophilus*), a másik placebót kapott. A placebo-csoportban 73%-ban, míg a probiotikumot szedőknél 43%-ban fordult elő diarrhoea (10). *Hilton* munkacsoportja 245, különböző célállomásra utazót tanulmányozott. A résztvevők vagy *Lactobacillus GG*-t vagy placebót tartalmazó készítményt kaptak. A placebo-csoportban az incidenciát átlagosan 7,4%/nap, a probiotikumot szedő csoportban 3,9%/nap volt (11). Más vizsgálatokban azonban nem tudták a *Lactobacillus fermentum*, a *Lactobacillus acidophilus* és a *Streptococcus thermophilus* hatékonyságát igazolni (12, 13).

## Irritábilis bél szindróma

Az irritábilis bél szindróma (IBS) funkcionális bélbetegség, amelyet legalább három hónapja fennálló, visszatérő, hasi fájdalommal, diszkomfortérzéssel és székelési zavarokkal járó tünetcsoport jellemez. Patomechanizmusában centrális (pszichés, pszichoszociális) és „végszervi” (motilitászavar, visceralis hiperszenzitivitás) eltérések játszanak szerepet. Ismert, hogy fertőzést követő állapot, tartós antibiotikum-szedés fokozott kockázatot jelent az irritábilis bél szindróma kialakulására (14). A bélflóra elemeinek csökkenése is kimutatható, különös tekintettel a *Lactobacillus* és *Bifidobacterium* törzsekre (15). Feltételezik, hogy a megváltozott bélflóra következtében megváltozik az epithelium integritása, és csökken a mucosa immunvédekezése, illetve az emésztés során képződött termékek megváltozott összetétele következtében csökken a gyulladáscsökkentő aktivitás, amelyet a citokinmintázat kóros változása is igazol (16).

A probiotikumok megfelelő számban tartalmaznak élő, speciálisan kiválasztott, a bél szempontjából releváns mikroorganizmusokat.

## A prebiotikumok segítik a probiotikus baktériumok megtelepedését és szaporodását.

Az utóbbi években egyre több klinikai vizsgálat tárgyát képezte a probiotikumok lehetséges szerepe az irritábilis bél szindróma kezelésében. A betegek egy részében kimutatták a vékonybél bakteriális kontaminációját, amelynek eradikációs kezelését követően a klinikai tünetek jelentősen javultak (17). *Niedzielin* hatásosnak találta a *Lactobacillus plantarum* adását irritábilis bél szindrómás betegekben (18). *O'Mahony* és munkacsoportja két törzs (*Bifidobacterium infantis* és *Lactobacillus salivarius*) hatását vizsgálta a betegség tüneteire és a citokinmintázat (IL-10, illetve IL-12 aránya) változására randomizált és placebokontrollált tanulmányában. Azt találták, hogy a *B. infantis* szedők csoportjában a tünetek szignifikánsan javultak, és ezzel párhuzamosan normalizálódott az antiinflammatoricus és a proinflammatoricus citokinek aránya (19). *Saggiaro* két kombinációt (*Lactobacillus plantarum*+*Bifidobacterium breve* és *Lactobacillus plantarum*+*Lactobacillus acidophilus*) alkalmazott placebokontrollált vizsgálatában. Azt találta, hogy négyhetes kezelés után a két, probiotikumot szedő csoportban szignifikánsan csökkent a betegek hasi fájdalma a placebo csoport betegeivel összehasonlítva (20). A kutatók többsége egyetért abban, hogy további vizsgálatok szükségesek, több törzset tartalmazó készítményekkel és hosszabb ideig tartó kezeléssel.

## Ismeretlen eredetű gyulladós bélbetegségek

Az ismeretlen eredetű gyulladós bélbetegségek csoportjába tartozó Crohn-betegség és colitis ulcerosa patomechanizmusa jelenleg sem tisztázott. Mai tudásunk szerint kialakulásukban a következő főbb tényezők játszanak szerepet: genetikai predispozíció (DR2, DRB1\*0103, DRB1\*12 allélek, NOD2/CARD15 génmutáció), környezeti faktorok és a rezidens flóra egyes baktériumaival szembeni túlméretezett, agresszív, sejt által mediált immunválasz (21). Ez utóbbiak közé tartoznak főként a Gram-pozitív anaerobok, különösen a coliform baktériumok és a *Bacteroides* genus. Egészséges egyéneknél a normális bélflórával szemben immuntolerancia figyelhető meg, amelynek elemei a mucosalis barrier, az M-sejtekhez való kötődés hiánya, valamint a specifikus IgA-blokk. Az ismeretlen eredetű gyulladós bélbetegségekben ez megszűnik, és megfigyelhető a mikroflóra protektív elemeinek szignifikáns csökkenése is (22). Ezeket a tényeket az állatkísérletek is alátámasztották. Megfigyelték, hogy csíramentes állatokban nehezen vagy egyáltalán nem indukálható colitis (23). Azt is igazolták, hogy IL-2, illetve IL-10 génkiütött egerekben nem fejlődik ki ismeretlen eredetű gyulladós bélbetegség, ha csíramentes környezetben tartják őket, de a steril körülmények megszűnésekor igen (24).

A bélflórában bekövetkező kóros változások megfigyelése kapcsán felvetődött, hogy a rezidens, nem

patogén baktériumok helyes arányának visszaállítása, illetve azok protektív és immunmoduláns hatásának kihasználása esetleg új terápiás lehetőséget kínál (25). Így kerültek előtérbe a probiotikumok, amelyek az állatkísérletekben ígéretesnek bizonyultak. Több vizsgálat igazolta, hogy patkányokban a *Lactobacillus* törzsek adása alkalmas az experimentális colitis kialakulásának megelőzésére, illetve súlyosságának csökkentésére (26, 27). Leírták, hogy a genetikailag tervezett, probiotikus *Lactobacillus lactis* IL-10-et termel és ezáltal csökkenti a kísérletesen előidézett, gyulladásos bélbetegség tüneteit patkányban (28). Igazolták, hogy a Bifidobaktériumok a kóros host-microbiota reakcióban főszerepet játszó *Bacteroides* törzseket kompetitíve gátolják (29).

Az elmúlt években számos randomizált, humán klinikai vizsgálat történt. Értékelték a probiotikus készítményeket a remisszió indukálása és fenntartása tekintetében Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és pouchitisben. *Venturi* egy komplex, négy *Lactobacillus*, három *Bifidobacterium* törzsből és *Streptococcus salivarius*ból álló,  $5 \times 10^{11}$ /g csíraszámú készítményt vizsgált és hatásosnak találta a colitis ulcerosa remissziójának fenntartásában (30). *Gionchetti* vizsgálatában ugyanez a készítmény jelentősen csökkentette pouchitisben a relapsusok arányát (15% a probiotikus, 100% a placebo csoportban) (31). Az *E. coli* Nissle 1917 számos tanulmány tárgya volt. Colitis ulcerosában nem bizonyult hatásosnak, de Crohn-betegségben csökkentette a relapsusok számát és a szteroidigényt (32). *Guslandi* munkacsoportja a *Saccharomyces boulardii* adásának hatását vizsgálta Crohn-betegségben (5-acetilszalícilsav+*Saccharomyces boulardii* versus 5-acetilszalícilsav), és szignifikánsan kevesebbnek találta a relapsusok számát a hat hónapos vizsgálati időtartam alatt (33). Az egyik legújabb tanulmányban egy komplex készítmény (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp.*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus plantarium*, *Streptococcus thermophilus*) hatását vizsgálták a remisszióindukcióra (53%) és az aktív betegség javulására enyhe és közepesen súlyos betegeknél (24%) hathatós kezelés során (34).

Az irodalmi adatok alapján a probiotikumok adása egyértelműen hatásos a pouchitis kezelésében, ígéretes a Crohn-betegség remissziójának fenntartásában. Még nem áll elegendő adat a rendelkezésünkre a colitis ulcerosa esetében kifejtett hatásokról. Káros, illetve mellékhatásról nem számoltak be az irodalomban.

## Hepaticus encephalopathia

A hepaticus encephalopathia akut vagy krónikus májbetegség következményeként kialakuló komplex tünetcsoport. Oka ismeretlen, bár magyarázatára számos hipotézis született (ammónia-, egyéb neurotoxinok okozta, hamis neurotransmitter-, GABA-hipotézis). Jellemzője, hogy a májbetegség mellett neuromuscularis és neuropszichiátriai tünetek jelennek meg (35).

A MAGYARORSZÁGON FORGALOMBAN  
LÉVŐ PROBIOTIKUMOK

ProGastro 825 és ProGastro Sport – por;  
 Probinul Cioccolato e Neutro – granulátum;  
 Protexin termékcsalád – kapszula;  
 Multidophilus – kapszula;  
 Bonolact termékcsalád – tableta, kapszula, por;  
 Normaflore – szuszpenzió;  
 Acidophilus – kapszula;  
 Lactobact – liofilizált készítmény;  
 Highland acidophilus – kapszula;  
 Acidophylus-Bifidus – kapszula.

Internetes adatbázis alapján összeállítva.

A probiotikumok adása mint terápiás lehetőség a következő megfigyelések nyomán került előtérbe (36):

- Csökkentik a bélben a bakteriális ureáz aktivitását (a Gram-negatív ureáztermelő baktériumok kompetitív gátlásával).

- Az intraluminalis pH csökkentésével gátolják az ammónia felszívódását.

- Csökkentik a bélmucosa 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.

Összehasonlítva a laktulóz- és az antibiotikus kezeléssel, a probiotikumok több előnyös tulajdonsággal rendelkeznek (2. táblázat), emellett kiemelkedő tolerálhatóságuknak köszönhetően nem kell a szokásos mellékhatásokkal (puffadás, hasmenés) számolnunk. Már a 60-as években több szerző felvetette a *Lactobacillus acidophilus* adását hepaticus encephalopathiában (37, 38). Liu és munkacsoportja placebokontrollált vizsgálatában négy törzsből álló készítmény (*Pediococcus pentoseceus* 5-33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 32-77:1, *Lactobacillus paracasei* subspecies *paracasei* 19, *Lactobacillus plantarum* 2592) hatását vizsgálta hepaticus encephalopathiás tünetektől szenvedő betegek esetében, 30 napos kezelést követően. A probiotikus csoportban szignifikánsan csökkent a széklet-pH értéke, a potenciálisan ureáztermelő baktériumok (*Fuso-*

bacterium, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* stb.) száma és a szérumammónia-szint, szignifikánsan javultak a neuropszichiátriai tesztek eredményei és a betegek Child-Turcotte-Pugh-besorolása a placebocsoporttal összehasonlítva (39). Bongaerts és munkatársai főként a fakultatív heterolacticus *Lactobacillus*ok (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*) használatát javasolják, mivel ezek az intraluminalis glükózból döntően laktátot állítanak elő, elhanyagolható vagy kis mennyiségű szén-dioxid-termelés mellett, elkerülve a fokozott gázképződést (40).

Bár a hepaticus encephalopathia probiotikus kezeléséről áll rendelkezésünkre a legkevesebb klinikai vizsgálati adat, a kezdeti eredmények biztatóak.

### Helicobacter pylori-fertőzés

Mai tudásunk szerint a *Helicobacter pylori*-fertőzés előfordulása a fejlődő országok lakossága körében mintegy 70–90%, a fejlett országok esetében ez az arány 20–50%. Szepepe ismert a krónikus gastritis, az ulcusbetegség és a gyomor malignus daganatainak kialakulásában. Annak a lehetősége, hogy a kezelés mellékhatásait probiotikumokkal befolyásolhatjuk, valamint az első in vitro vizsgálatok, amelyek a probiotikus baktériumok és a *Helicobacter pylori* kölcsönhatására irányultak, felkeltették az érdeklődést e készítmények iránt. Igazolták, hogy a *Lactobacillus casei*, a *Lactobacillus acidophilus*, a *Lactobacillus salivarius* és a *Lactobacillus johnsonii* in vitro gátolják a *Helicobacter pylori* szaporodását, illetve metabolikus termékeik baktericid hatásúak (41, 42). Kabir és munkacsoportja csíramentes egerekben vizsgálta patogén *Helicobacter pylori* törzsek kolonizációját. Azt találták, hogy a megtelepedés igen gyors, de ha előzőleg megfelelő számú *Lactobacillus* (*L. salivarius*) juttatnak a gyomorba, nem következik be (43). Coconnier *Helicobacter felis*-fertőzött konvencionális egereket kezelt *Lactobacillus acidophilus*-tenyészet felülűszójával, és azt találta, hogy csök-

Az utazók hasmenésénél elsődleges cél a megelőzés. Ennek eszközei a higiénés fegyelem és a probiotikumok preventív alkalmazása.

### 2. TÁBLÁZAT

A probiotikumok, a laktulóz és az antibiotikumok hatásainak összehasonlítása hepaticus encephalopathiában (36)

	A bélflóra módosítása, NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> -produkciónak csökkenése ↓	Intraluminalis pH, NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> -abszorpció ↓	Rövid szénláncú zsírsavtermelés ↑	Intestinalis permeabilitás ↓	Hepatocyták oxidatív stressz, inflammatoricus reakció ↓	Egyéb toxinok felszívódása ↓
Probiotikum	+	+	+	+	+	+
Laktulóz	+	+	+	–	–	–
Antibiotikum	+	–	–	–	–	–

NH<sub>4</sub><sup>+</sup>: ammóniumion; +: van hatás; -: nincs hatás; ↓: csökkenés; ↑: fokozódás

kent mind az ureázaktivitás, mind a szöveti elváltozások mértéke (44).

A humán klinikai vizsgálatok egy részében monoterápiában alkalmazták a probiotikumokat és az eradikációt C<sup>13</sup>-urea-kilégzési teszttel, illetve biopsziával ellenőrizték. Sakamoto *Lactobacillus gasseri*-kezelést alkalmazott 31, *Helicobacter pylori*-pozitív betegnél nyolc hétig. A kezelés végén elvégezték a tesztet, ennek során a kapott DOB- (delta over baseline) értéknek, a kiindulási értékhez mérten, szignifikáns csökkenését észlelték (45). Michetti munkacsoportja 20, tünetmentes, *Helicobacter pylori*-pozitív beteget kezelte két hétig *Lactobacillus johnsonii*-tenyészet felülúszójával, azt 20 mg omeprazollal vagy placebóval kombinálva. A kezelést követően hat héttel mindkét csoportban csökkent a C<sup>13</sup>-urea-kilégzési teszt értéke, de gyomorbiopsziával a *Helicobacter pylori* perzisztálását igazolták (46). Canducci 120, *Helicobacter pylori*-pozitív be-

teg randomizált, paralel csoportos vizsgálatát végezte. Az egyik csoport betegeit egy klasszikus hármas eradikációs protokoll (2×20 mg rabeprazol+3×250 mg clarithromycin+3×500 mg amoxicillin) alapján kezelték, a másik csoport ugyanezt a gyógyszerelést kapta liofilizált, inaktivált *Lactobacillus acidophilus* tartalmazó készítménnyel kiegészítve. Az eradikációs ráta az első csoportban 72%, míg a másodikban 87% volt (47).

További betegségekben is várható a probiotikumok alkalmazása. Erre jó példa az Európában nagy betegszámmal folyó PROPATRIA vizsgálat. Ebben akut pancreatitisben tanulmányozzák a probiotikus baktériumok hatását a szeptikus szövödményekre, amelyek létrejöttében alapvető szerepe van a felső vékonybélszakaszban felszaporodó, nagyszámú patogén törzsnek.

A leírtakból következik, hogy a közeljövőben ezen a területen is élénk kutatási tevékenység várható.

## IRODALOM

- Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19-25.
- McCracken VJ, Lorenz RG. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Cell Microbiol* 2001;3:1-11.
- Isolauri E, Majamaa H, Arvola T, Antala I, Virtanen E, Arvola M. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology* 1993;105:1643-50.
- Saavedra JM. Microbes to fight microbes: a not so novel approach to controlling diarrheal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:125-9.
- Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkanen H, Salminen S, Maunula L, et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999;104:1121-2.
- Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus GG* in prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999;135:564-8.
- Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Amuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2744-9.
- Zoppi G, Cinquetti M, Benini A, Bonamini E, Minelli EB. Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children during treatment with ceftriaxone. *Curr Ther Res* 2001;62:418-35.
- Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, Hamalainen P, Ihanola-Vormisto A, Muurasniemi-Isoviita L, et al. Prevention of traveler's diarrhoea by *Lactobacillus GG*. *Ann Med* 1990;22:53-6.
- Marteau PR, De Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001;73(Suppl.1):430-6.
- Hilton E, Kolakowski P, Singer C, Smith M. Efficacy of *Lactobacillus GG* as a diarrheal preventative in travelers. *J Travel Med* 1997;4:41-3.
- Katellaris PH, Salam I, Farthing M. Lactobacilli to prevent traveler's diarrhea? *N Engl J Med* 1995;333:1360-1.
- Mitra AK, Rabbani GH. A double-blind, controlled trial of Bioflorin (*Streptococcus faecium* SF68) in adults with acute diarrhea due to *Vibrio cholera* and enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Gastroenterology* 1990;99:1149-2.
- Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis, and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997;314:779-82.
- Madden JA, Hunter JO. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics. *Br J Nutr* 2002;88(Suppl)1:67-72.
- King TS, Elia M, Hunter LO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998;352:1187-9.
- Pimental M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-6.
- Niedzielin K, Kordecki H, Brinkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1143-7.
- 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* 2005;128(3):541-51.
- Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(Suppl6):104-6.
- Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and clinical implications. In: Sartor RB, Sandborn WJ (eds.). *Kirsner's inflammatory bowel diseases*. 6th ed. Edinburgh: Elsevier; 2003. p. 138-62.
- Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyerzum Buschenfelde KH. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995;102:448-55.
- Taugro JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernandez-Suerio JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994;180:2359-64.
- Sellon RK, Tonkonogy S, Schultz M, Dieleman LA, Grenther W, Balish E, et al. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin 10 deficient mice. *Infect Immun* 1998;66:5224-31.
- Shanahan F. Therapeutic manipulation of gut flora. *Science* 2000;289:1311-2.
- Kasper H. Protection against gastrointestinal diseases. Present facts and future developments. *Int J Food Microbiol* 1998;41:127-31.
- Mao Y, Nobaek S, Kasravi B, Adawi D, Stenram U, Molin G, et al. The effects of *Lactobacillus* strains and oat fiber on methotrexate-induced enterocolitis in rats. *Gastroenterology* 1996;111:334-44.
- Steidler L, Hans W, Schotte L, Neiryck S, Obermeier F, Falk W, et al. Treatment of murine colitis by *Lactobacillus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 2000;289:1352-5.
- Shiba T, Aiba Y, Ashikawa H, Ushiyama A, Takagi A, Mine T, et al. The suppressive effect of Bifidobacteria on *Bacteroides vulgatus*, a putative pathogenic microbe in inflammatory bowel disease. *Microbiol Immunol* 2003;47:371-8.

30. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, et al. Impact of fecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1103-8.
31. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9.
32. Malchow HA. Crohn's disease and E. coli. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:653-8.
33. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:1462-4.
34. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1539-46.
35. Blei A, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968-76.
36. Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Medical Hypotheses* 2003;61:307-13.
37. Macbeth W, Kass E, McDermott W. Treatment of hepatic encephalopathy by alteration of intestinal flora with Lactobacillus acidophilus. *Lancet* 1965;1:399-403.
38. Read AE, McCarthy CF, Heaton KW, Laidlaw J. Lactobacillus acidophilus (Enpac) in treatment of hepatic encephalopathy. *BMJ* 1966;1:1267-9.
39. Liu Q, Duan ZP, Hada K, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1441-9.
40. Bongaerts G, Severijnen R, Timmerman H. Effect of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment for hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2005;64:64-8.
41. 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.
42. Lorca GL, Wadstrom T, Valdez GF, Ljungh A. Lactobacillus acidophilus autolysins inhibit Helicobacter pylori in vitro. *Curr Microbiol* 2001;42:39-44.
43. Kabir AMA, Aiba Y, Takagi A, Kamiya S, Miwa T, Koga Y. Prevention of Helicobacter pylori infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut* 1997;41:49-55.
44. Coconnier M-H, Lievin V, Hemery E, Servin AL. Antagonistic activity against Helicobacter infection in vitro and in vivo by the human Lactobacillus acidophilus strain LB. *Appl Environ Microbiol* 1998;64:4573-80.
45. Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, Takagi AQ, Miwa T, Koga Y. Suppressing effect of Lactobacillus gasseri OLL 2716 (LG21) on Helicobacter pylori infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:709-10.
46. Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, Brassart D, Verdu E, Herranz M, et al. Effect of whey-based culture supernatant of Lactobacillus acidophilus (johnsonii) La-1 on Helicobacter pylori infection in humans. *Digestion* 1999;60:203-9.
47. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, Cammarota G, Bartolozzi F, Pola P, et al. A lyophilized and inactivated culture of Lactobacillus acidophilus increases Helicobacter pylori eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1625-9.