

Paul Enck ■ S. Klosterhalfen ■ U. Martens

Az irritábilis bél szindróma kezelése probiotikumokkal

Kommentár: Dr. Herszényi László

Az irritábilis bél szindróma (IBS) a leggyakoribb gasztroenterológiai kórképek egyike. Prevalenciája Németországban 12% körül van. Jellemzői a hasi fájdalom vagy diszkomfortérzés, a székletürítés gyakoriságának és a széklet konzisztenciájának megváltozása, a meteorizmus és a puffadás. Az IBS-ben szenvedő betegeket ellátó szakemberek (házi orvos, gasztroenterológus, pszichoszomatikus betegségek szakorvosa) között nincs teljes egyetértés a klinikai diagnózis felállításának kritériumaiban. IBS-ben szenvedőkön végzett terápiás vizsgálatok metaanalízisei szerint a probiotikumok hatásos ellenszerei az IBS-nek, szemben más, újonnan fejlesztett IBS elleni gyógyszerekkel, amelyeket vagy nem hoztak forgalomba, vagy beszüntették a forgalmazásukat. A nemzetközi IBS-vizsgálatok mellett a cikk bemutat három olyan németországi vizsgálatot is, amelyben *Escherichia coli* tartalmazó probiotikus készítmények hatásosságát igazolták IBS-ben szenvedő felnőtteken és gyermekeken.

KULCSSZAVAK: BIFIDOBACTERIUM, ESCHERICHIA COLI, IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA, LACTOBACILLUS, PROBIOTIKUMOK

A probiotikus kezelések történeti előzményei

A testi betegségek szájon át adagolt élő baktériumtörzsekkel való kezelése történetileg arra a ma már nem elfogadott elképzelésre vezethető vissza, hogy sok testi betegség a bélből kiinduló autointoxikáció következménye, mert fehérjebontó képességük révén a bélben élő baktériumok a gazdaszervezetet károsító toxikus metabolitokat termelnek.⁴² A 19. században összegyűjtött mikrobiológiai ismeretek alapján 1900-ban izoláltak először bizonyos kommenzalista baktériumtörzseket, köztük *Lactobacillus*okat és *Bifidobacterium*okat. Ilja Iljics Mecsnyikov (1845–1919) – Louis Pasteur (1822–1895) utóda a párizsi Pasteur

Intézet élén – 1908-ban nem kevesebbet állított,³¹ mint hogy a tejsavbaktériumok a bélben található, rothadást okozó baktériumok elleni hatásukkal meghosszabbíthatják az életet. Néhány évvel később (1916-ban) Alfred Nissle (1874–1965) leírta az *Escherichia coli* és a *Salmonella* baktériumok közötti bakteriális antagonizmust. A 20. század harmincas éveiben Frederick Rettger az Egyesült Államokban és Minoru Shirota Japánban izolált egyes *Lactobacillus*-törzseket, és terápiás hatást tulajdonított nekik.

A „probiotikus kezelés” – szemben az antibiotikum-kezeléssel – azt jelentette, hogy élő baktériumtörzseket vetünk be a bélflóra befolyásolására. Magát a „probiotikum” kifejezést az 1950-es évek óta hasz-

nálják, a mai értelemben pedig R. B. Parker 1974-es közleményének megjelenése³⁸ óta. R. Fuller definíciója¹² ma is érvényes. Ennek értelmében a probiotikumok „élő mikrobákat tartalmazó táplálékkiegészítők”, amelyek a bélben uralkodó mikrobiális egyensúly kedvező befolyásolásával a gazdaszervezetnek hasznára vannak. Ez a meghatározás összhangban áll a WHO/FAO 2001-es definíciójával: a probiotikumok „élő mikroorganizmusokat tartalmaznak, amelyek megfelelő mennyiségben a szervezetbe juttatva javítják a gazdaszervezet egészségi állapotát”.⁸ Ez a meghatározás már nem utal a vélt hatásmechanizmusra, amelyben a fogalom történetének száz éve alatt jelentős változások történtek.

A probiotikumok IBS-ben kifejtett hatásának elvi alapjai és mechanizmusa

Még néhány évvel ezelőtt is elsősorban azzal magyarázták a probiotikumok kedvező hatását, hogy a kívülről bejuttatott élő baktériumok eltoldást idéznek elő a bélflórában, azaz a vastagbélben „játékony” baktériumok telepednek meg, és visszaszorítják a patogén mikroorganizmusokat. Ez a „visszaszorítási elv” még ma is gyakran felbukkan a probiotikus táplálékkiegészítők és gyógyszerek kereskedelmi termékismertetőiben, s voltaképpen nem más, mint a „kolonizációs rezisztencia” elvének trivializált változata. A kolonizációs rezisztencia

1. táblázat. Az irritábilis bél szindróma kezelésének lehetőségei: terápiás beavatkozások különböző metaanalízisek szerint

Terápia	Hivatkozás	Vizsgálatok száma	Betegek száma	Átlagos hatáselőny (%)*	Esélyhányados*	95%-os MT
Borsmentaolaj	9	4	392	38,7	4,11	2,65–6,36
Pszichoterápia	10,51	22	1314	23,2	2,60	2,01–3,37
Probiotikumok	17,32	14	1865	19,1	2,21	1,79–2,74
Triciklikus antidepresszívumok	10,40	9	575	18,4	2,10	1,62–2,71
SSRI	10,40	6	284	11,1	2,08	1,24–3,49
Cilansetron	11	3	2229	16,3	1,98	1,66–2,35
Spazmolitikumok	9,14	22	1718	17,6	1,97	1,59–2,45
Alosetron	11	8	4987	14,5	1,78	1,57–2,02
Domperidon	14	3	176	10,2	1,65	0,74–3,68
Tegaserod	11	9	8572	6,8	1,48	1,34–1,62
Renzaprid	11	4	2524	4,5	1,23	1,02–1,49
Cisaprid	11	4	317	3,6	1,17	0,74–1,18
Salakképző anyagok	9,40	12	611	3,4	1,12	0,77–1,63
Összesen		120	25 564			

* Placebóval szemben

MT: megbízhatósági tartomány; SSRI: szelektív szerotoninviszavétel-gátlók. Az egyes terápiás eszközöket az esélyhányadosok sorrendjében tüntettük fel

konceptiója szerint a domináns flóra gátolja a kórokozó mikroorganizmusok meglepedését.⁴⁸ Ma már biztosan tudjuk, hogy ez a kissé mechanisztikusnak tűnő elképzelés a „rossz” baktériumokat visszaszorító „jó” baktériumokról ebben a formában nem állja meg a helyét, s hogy a hatásmechanizmus középpontjában sokkal inkább az „új” baktériumok szisztémás és/vagy lokális immunrendszert aktiváló hatása áll.³⁷ Ennek ellenére máig tisztázatlan, hogy a különféle baktériumtörzsek gyakran hasonló hatásai megmagyarázhatók-e valamelyik mechanizmussal, illetve mikor melyikkel magyarázhatók. A veleszületett (vagy öröklött) immunitás lokális és szisztémás reakcióinak is lehet a probiotikumok hatásában kisebb vagy nagyobb szerepük,⁴¹ ezt azonban eddig csak egy baktériumtörzs esetében (*Bifidobacterium infantis* 35624) sikerült konzekvensen bizonyítani,^{37,49} és nem lehet minden probiotikumra kiterjeszteni.

A probiotikumok gyomor-bél betegségekben való alkalmazása az 1990-es években terjedt el széles körben. Klinikai hatásukat olyan kórképekben sikerült metodikailag kifogástalan, placebokontrollos, kettős vak vizsgálatokban igazolni, mint az antibiotikum kiváltotta diarrhoea,⁴⁵ az utazási diarrhoea,³⁶ valamint a rotavirus,⁹ illetve *Clostridium difficile* által kiváltott diarrhoea.²⁸ A gyermekek hasmenése elleni terápiás hatásuk is már régen bebizonyosodott.¹⁸ Az *E. coli* Nissle törzséről³⁴ ugyancsak hamar kiderült, hogy hatásos obstipáció ellen,²³ és ezen az indikációs területen talált klinikai alkalmazásra. E gyógyszer további indikációja a remisszió fenntartása colitis ulcerosában.²⁴

Kézenfekvő volt ezek után, hogy az emésztési tünetek probiotikus kezelésének hatásosságát olyan betegségekben is megvizsgálják, amelyekben fennáll ugyan hasmenés vagy székrekedés, de nem ez a domináns tünet, így pl. irritábilis bél szindrómában.

Az első kisebb vizsgálatok, amelyekben még nem egységes IBS-definiót vettek alapul,²⁶ azt mutatták, hogy ebben a kórképben is klinikai javulás érhető el,³³ bár gyakran csak a tünetegyüttest alkotó egyik tünet, pl. a puffadás³⁵ vagy a hasmenés⁵⁰ tekintetében.

Abban a kevés későbbi vizsgálatban, amelyben kielégítően nagy, a római kritériumoknak megfelelő²⁵ IBS-populáció vett részt, a globális tüneti javulást is sikerült kimutatni, beleértve a fájdalom enyhülését,^{21,43,49} ennek magyarázatára azonban egy ideig semmilyen hihető mechanizmus nem kínálkozott. Egy nemrég lezárult vizsgálat alapján azonban kirajzolódott egy lehetséges mechanizmus, miután a vizsцерális fájdalom kísérletes állatmodelljében megfigyelték, hogy a kísérleti állatok *Bifidobacterium*okkal történő előkezelése csillapította a fájdalmat.³⁰ A hipotézis emberen való ellenőrzése még várat magára.

A probiotikumok hatásossága IBS-ben – metaanalízisek

Az IBS kezelésének lehetőségei a probiotikumok mellett számos más gyógyszer-csoportot és nem gyógyszeres beavatkozást is magukba foglalnak, amelyekkel szintén lefolytatták a megfelelő hatásossági vizsgálatokat.⁷ Az elmúlt öt évben több mint tíz nagy, nemzetközi metaanalízisben^{2,9,10,11,17,29,32,39,40,51} több mint 120 kontrollcsoportos, többnyire kettős vak terápiás vizsgálatot értékelték, hogy meghatározzák az egyes eljárások klinikai értékét. (Az IBS-sel kapcsolatos 122 terápiás vizsgálat irodalmi hivatkozásainak listáját a szerző kérésre megküldi.) Az 1. táblázat az esélyhányadossal (odds ratio, OR) kifejezett klinikai hatásosságuk szerint sorolja fel ezeket az eljárásokat. (Az esélyhányados itt azt fejezi ki, mekkora a javulás rela-

tív valószínűsége a kezelt csoportban a kontrollcsoporttal összehasonlítva. Ezt a kezelés hatásosságának mérőszámaként foghatjuk fel: minél nagyobb az esélyhányados, annál hatásosabb a terápia a placebohoz képest.)

Mint kiderült,⁷ a probiotikumok a terápiás lehetőségek hatásosság szerinti sorában a harmadik helyet foglalják el: csak a borsmentaolaj típusú növényi készítmények és a pszichoterápia előzik meg őket. Vagyis a probiotikumok, amelyekkel ennek az elemzésnek az adatai szerint 14 vizsgálat történt és azokban összesen több mint 1800 beteget kezeltek, e kettőt kivéve minden más terápiás lehetőségnél jobbnak bizonyultak, köztük olyanoknál is, amelyeket lényegesen nagyobb anyagi ráfordításokkal fejlesztettek ki és teszteltek.

Természetesen jóval több vizsgálatban tanulmányozták a probiotikus

gyógyszerek és táplálékkiegészítők IBS-ben kifejtett hatását, s nem csupán abban a 14-ben, amelyet az imént említett elemzésben figyelembe vettek, amint az az IBS probiotikus kezelésének metaanalíziseiből is kitűnik. Egy 2010-ben készült rendszerezett áttekintés¹⁶ a 2000 és 2008 közötti időszakból 31 vizsgálatot sorol fel, ezek egy része azonban a szigorúbb minőségi kritériumokat nem elégti ki,²⁰ így metaanalízisekben nem vehető számításba.

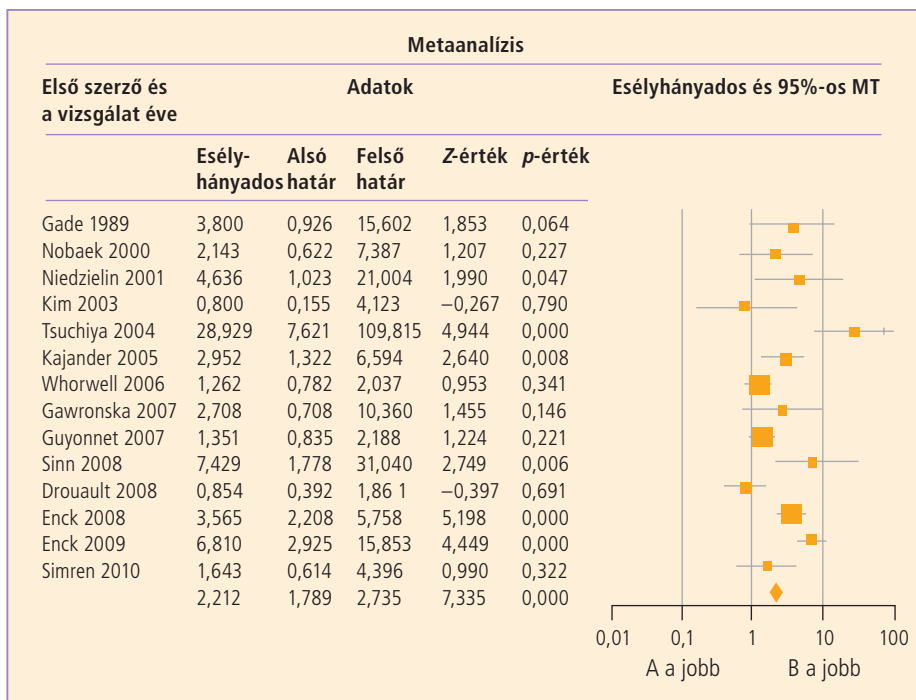
Másfelől a figyelembe vett 14 probiotikum-vizsgálat nagyon különböző volt a betegség definíciója, a kezelési csoportok mérete, a kezelési idő és a vizsgálat felépítése szempontjából (2. táblázat), ami az összesített megítélést legalábbis megnehezíti, illetve igen problematikusá teszi. Az 1. ábra tipikus példa a metaanalízisekben szokásos „Forrest Plot” ábrázolásra, amely lehetővé teszi a különböző vizsgálatokban

2. táblázat. Kettős vak, placebo-kontrollos probiotikum-vizsgálatok irritábilis bél szindrómában

Első szerző	Hivatkozás	Baktériumtörzs	Betegszám	Kezelési idő	Kezelési minimum (NNT)
Gade 1989	13	<i>Streptococcus faecalis</i>	54	4 hét	4–5
Nobaek 2000	35	<i>Lactobacillus</i>	60	4 hét	7–8
Niedzielin 2001	33	<i>Lactobacillus</i>	40	8 hét	3–4
Kim 2003	22	Keverék (VSL) ¹	25	4 hét	Negatív
Tsuchiya 2004	46	Keverék (VSL) ¹	25	8 hét	1–2
Whorwell 2005	49	<i>Bifidobacteriumok</i>	363	4 hét	17–18 ²
Kajander 2006	21	Keverék (VSL) ¹	103	6 hónap	3–4
Gawronska 2007	14	<i>Lactobacillus</i>	103	4 hét	4–5
Guyonnet 2007	15	<i>Bifidobacteriumok</i>	267	6 hét	13–14
Sinn 2008	44	<i>Lactobacillus</i>	40	4 hét	2–3
Drouault 2008	3	Keverék ¹	116	4 hét	Negatív
Enck 2008	5	<i>E. coli</i>	298	8 hét	3–4
Enck 2009	6	<i>E. coli</i> és <i>Enterococcus</i>	297	8 hét	7–8
Simren 2010	43	Keverék ¹	74	8 hét	9–10
Összesen			1865		

¹A VSL nyolc különböző baktériumtörzs keveréke, Németországban nincs kereskedelmi forgalomban. A Drouault³ által használt keverék négyféle baktériumtörzsből, a Simren⁴³ által használt keverék pedig öt különböző baktériumtörzsből áll: különböző *Lactobacillus*- és *Bifidobacterium*-törzsek mellett *Streptococcus thermophilus*-t tartalmaz

²A kezelési minimum (NNT) feltűnően nagy értéke abból adódott, hogy a kezelés három közül csak egy dózisban volt hatásos



1. ábra. „Forrest-Plot” annak bemutatására, hogy 14 különböző probiotikum-tanulmányban a probiotikum mennyire volt hatásos az IBS tüneteivel szemben a placeboval összehasonlítva. A hatását kifejező esélyhányadosok azt mutatják meg, hogy hányszor valószínűbb a tüneti javulás a vizsgált probiotikum alkalmazása mellett, mint akkor, ha csak placebo-t kap a beteg. Ha az esélyhányados 1-nél nagyobb, akkor a vizsgált szer hatásosabb a placebónál („B a jobb”), ha pedig kisebb 1-nél, akkor a placebo hatásosabb („A a jobb”).

MT: megbízhatósági tartomány

talált hatásosság összehasonlítását. Az összességében nagymértékben szignifikáns eredmény azért állhatott elő, mert csak nagyon kevés vizsgálatban adódott gyenge hatás vagy negatív eredmény, és különösen a nagy esetszámú vizsgálatok kifejezett hatást igazoltak.

Gondot okozhat az ilyen analízisekkel kapcsolatban az is, hogy nagyon különböző probiotikum-kezeléseket vettek egy kalap alá, hiszen nem tudhatjuk biztosan, hogy a különféle probiotikumok mind egységesen, ugyanolyan mechanizmussal fejtik-e ki a hatásukat. A 14 vizsgálatból kettőben kizárólag *Bifidobacterium*ok, négyben *Lactobacillus*-törzsek, ötben kevert baktériumtörzsek hatását vizsgálták. Mindössze egy vizsgálatban tanulmányozták a *Streptococcus faecalis*, az *E. coli* és az *E. coliból* és *Enterococcus faecalisből* álló keverék hatását (2. táblázat).

Statisztikailag a *Lactobacillus* csoport hatásosabbnak mutatkozott az IBS kezelésében, mint a *Bifidobacterium* csoport, s mivel a kevert készítmények kivétel nélkül mind

Bifidobacterium-, mind pedig *Lactobacillus*-törzseket tartalmaztak, hatásosságukat elsősorban a kétféle összetevő arányára vezetik vissza,³² bár az ezt megerősítő összehasonlító vizsgálatok egyelőre váratnak magukra.

Németországi vizsgálatok

Az IBS probiotikum-kezelésével kapcsolatos 14 vizsgálat közül, amely a fenti elemzésben szerepelt, az *E. colival* végzett mindkét vizsgálat Németországból származik. Ezek véletlen besorolásos, placebo-kontrollos, kettős vak tanulmányok voltak, mindkettőt IBS-ben szenvedő betegek bevonásával végezték az 1950-es évek óta forgalomban levő készítményekkel, amelyek utólagos hatásági jóváhagyásra vártak. Egy harmadik, nyílt, megfigyeléses vizsgálat résztvevői IBS-ben szenvedő gyermekek voltak.

A vizsgálatok közül kettőt az 1980-as évek végén végeztek, azaz néhány évvel azelőtt, hogy a bélflóra és annak probiotikumokkal történő befolyásolása újra a figyelem középpontjába

került volna, illetve hogy standardizálták volna az IBS diagnosztikáját.⁴ A metaanalízisben szereplők közül²⁹ időrendben ezek voltak a legelső, kielégítő esetszámú vizsgálatok, jóllehet – az akkori idők többi vizsgálatához hasonlóan – nem kielégítően definiálták bennük az IBS-betegek populációját. A római kritériumoknak és a terápiás válasz kritériumainak a vizsgálati adatokra való utólagos, metodikailag problematikus alkalmazása⁶ éppúgy, mint az eredetileg rögzített kritériumok szerinti értékelés,⁵ a probiotikumot a placebónál szignifikánsan hatásosabbnak mutatta, a mellékhatások ritka előfordulása mellett.

Abban a vizsgálatban, amelyben inaktív *E. coli* és *Enterococcus faecalis* keverékét alkalmazták⁶ – vagyis olyan készítményt, amely a szokásos, szigorúbb kritériumok alapján nem is tekinthető probiotikumnak –, a Kaplan–Meyer-elemzésből az derült ki, hogy a terápiás válaszhoz (a tünetek 50%-os javulásához) szükséges idő az aktívan kezelt csoportban 4-5 hét volt a placebo-csoportban talált 8 héttel szemben. Abban a vizsgálatban, amelyben aktív *E. coli*-készítményt kaptak a betegek,⁵ a 100%-os válasz aránya 18%, illetve 5% volt az aktívan kezelt, il-

letve a placebocsoportban. A fájdalom pontszámán mért hatásosságot 19%-osnak találták az aktívan kezelt és 7%-osnak a placebocsoportban. *Post hoc* elemzésben nem találtak különbséget a gyógyszer hatásosságában a nemek, illetve a különböző korcsoportok között.

A gyermekkori IBS nehezen kezelhető betegség, kezelésére kevés olyan gyógyszer áll rendelkezésünkre, amelyek nincsenek jelentős mellékhatásai. Másrészt gyermekeken – elsősorban etikai és jogi okokból – nagyon nehéz placebokontrollos vizsgálatokat végezni. Így ezen a területen különösen tág tér nyílhat a mellékhatásokban szegény probiotikumok alkalmazása előtt. A probiotikumok a gyermekgyógyászatban nemcsak hasmenéses megbetegedésekben, hanem légúti és allergiás-immunológiai betegségekben is hatásosnak bizonyultak. Tudomásunk szerint a gyermekkori IBS probiotikumokkal való kezelését csak kevés placebokontrollos vizsgálatban tanulmányozták.^{1,14,47} A harmadik németországi vizsgálat több mint 200, funkcionális gyomor-bél rendszeri bántalmakban szenvedő gyermek adatai alapján a probiotikus készítmények hatásosságára és jó tolerálhatóságára hívta fel a figyelmet.²⁷

Összegzés

A probiotikumokat több mint száz éve használják különböző intesztinális és extraintesztinális betegségek kezelésére, s több mint tíz éve próbálják szisztematikusan probiotikumokkal enyhíteni az

IBS-t és a kórkép különböző résztüneteit. Az első vizsgálatokat még jelentős metodikai hiányosságok terhelték, de az utóbbi öt évben az adatok minősége sokat javult. Összességében a különböző probiotikumok terápiás hatását egyaránt jónak értékelhetjük, különösen ha az egyéb terápiás lehetőségeink szükségére gondolunk. A probiotikumok a felnőtt-, a fiatal- és a gyermekkori IBS kezelésére egyaránt alkalmasak. Úgy tűnik, a különböző baktériumtörzsek nagyjából egyformán hatásosak. Ez egységes hatásmechanizmusra utal, amelynek lényege az immunrendszerre gyakorolt szisztémás vagy helyi serkentő hatás, nem pedig a kórokozók és a nem patogén bélflóra közti közvetlen antagonizmus, ahogy azt még néhány évvel ezelőtt is hitték. Az IBS-ben tapasztalható terápiás hatás pontos mechanizmusa azonban továbbra is tisztázatlan, nem utolsósorban azért, mert magának az irritábilis bél szindrómának a kóreltétanát sem ismerjük még pontosan.

Nyilatkozat. P. E. tanácsadói szerződésben áll a Symbiopharm GmbH. céggel. U. M. és S. K. részéről nincs érdekütközés.

PROBIOTISCHE BEHANDLUNG DES REIZDARMSYNDROMS • VOL 136 / NO 8 / 2011 / DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Levelezési cím: Paul.Enck@uni-tuebingen.de

Irodalom:

1. Bausserman M, Michail S. The use of Lactobacillus GG in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005;147:197–201
2. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1033–1049

3. Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, et al. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:147–152

4. Enck P, Martens U. Der nächste Konsensus zum Reizdarmsyndrom muss interdisziplinär sein. *Z Gastroenterol* 2008;46:211–215

5. Enck P, Zimmermann K, Menke G, Klosterhalfen S. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic E.-coli preparation (DSM17252) compared to placebo. *Z Gastroenterol* 2009;47:209–214

6. Enck P, Zimmermann K, Menke G, et al. A mixture of *Escherichia coli* (DSM 17252) and *Enterococcus faecalis* (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome – a randomized controlled trial with primary care physicians. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:1103–1109

7. Enck P, Junne F, Klosterhalfen S, Zipfel S, Martens U. Therapy options in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* (in press)

8. Food and Agriculture Organisation, World Health Organisation. Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food, including powder milk with live lactic acid bacteria. *FAO & WHO Expert Consultation Report*, 2001

9. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a2313

10. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367–378

11. Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1831–1843

12. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989;66:365–378

13. Gade J, Thorn P. Paragurt for patients with Irritable Bowel Syndrome. *Scand J Prim Health Care* 1989;7:23–26

14. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:177–184

15. Guyonnet D, Chassany P, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multi-centre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:475–486

16. Haller D, Antoine JM, Bengmark S, et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: probiotics in chronic inflammatory bowel disease and the functional disorder irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2010;140:690S–697S

Főbb gyakorlati következtetések*

- A probiotikumok hatásos ellenszerei az irritábilis bél szindrómának.
- Probiotikumok alkalmazásakor csupán enyhe mellékhatásokkal kell számolnunk.
- A probiotikumok irritábilis bél szindrómában akár a kezelés első vonalában is adhatók.

*Ehez lásd dr. Herszényi László véleményét a kommentár végén (42. oldal) – a szerk.

- 17.** Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009;9:15
- 18.** Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, Sillanau-kee P, Koivula T. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes re-covery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 1991;88:90–97
- 19.** Isolauri E, Kaila M, Mykkänen H, Ling WH, Salminen S. Oral bacteriotherapy for viral gastro-enteritis. *Dig Dis Sci* 1994;39:2595–2600
- 20.** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1–12
- 21.** Kajander K, Krogius-Kurikka L, Rinttila T, et al. Effects of multispecies probiotic supplementa-tion on intestinal microbiota in irritable bowel syn-drome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:463–473
- 22.** Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diar-rhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:895–904
- 23.** Krammer HJ, Kämper H, Bünau R, et al. Pro-biotische Arzneimitteltherapie mit *E. coli* Stamm Nissle 1917 (EcN): Ergebnisse einer prospektiven Datenerhebung mit 3807 Patienten. *Z Gastroen-terol* 2006;44:651–656
- 24.** Kruis W, Schütz E, Frick P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Alim-ent Pharmacol Ther* 1997;11:853–858
- 25.** Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480–1491
- 26.** Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irri-table bowel syndrome. *Brit Med J* 1978;2:653–654
- 27.** Martens U, Enck P, Zieseniss E. Probiotic treatment of irritable bowel syndrome in child-ren. *Ger Med Sci* 2010; 8: Doc07
- 28.** McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913–1918
- 29.** McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:2650–2661
- 30.** McKernan DP, Fitzgerald P, Dinan TG, Cryan JF. The probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:1029–1035
- 31.** Metschnikoff II. The prolongation of life – Optimistic studies. Heidelberg: Springer, 2004 Erstauflage: G.P.Putham's Sons, New York 1908
- 32.** Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325–332
- 33.** Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld 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;13:1143–1147
- 34.** Nissle A. Über die Grundlagen einer neuen ursächlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora. *Dtsch Med Wochenschr* 1916;42:1181–1184
- 35.** Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syn-drome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1231–1238
- 36.** Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, et al. Prevention of travellers' diarrhoea by *Lactobacil-lus GG*. *Ann Med* 1990;22:53–56
- 37.** O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and rela-tionship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541–551
- 38.** Parker RB. Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Anim Nutr Health* 1974;29:4–8
- 39.** Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispas-modic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (2CD003460)
- 40.** Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Efficacy of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *World J Gas-troenterol* 2009;15:1548–1553
- 41.** Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr* 2000;130(Suppl):396S–402S
- 42.** Schulze J, Sonnenborn U, Ölschläger T, Kruis W. Probiotika. *Mikroökologie, Mikrobiologie, Qualität, Sicherheit und gesundheitliche Effekte*. Kap. 2.2: Die Entwicklung des probiotischen Konzeptes. Stuttgart: Thieme, 2009
- 43.** Simrén M, Ohman L, Olsson J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:218–227
- 44.** Sinn DH, Song JH, Kim HJ, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:2714–2718
- 45.** Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology* 1989;96:981–988
- 46.** Tsuchiya J, Barreto R, Okura R, et al. Single-blind follow up study on the effectiveness of a symbiotic preparation in irritable bowel syn-drome. *Chin J Dig Dis* 2004;5:169–174
- 47.** Vandenplas Y, Benninga M. Probiotics and functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(Suppl 2):S107–109
- 48.** Van der Waaij D. The digestive tract in immu-nocompromised patients: importance of main-taining its resistance to colonization, especially in hospital-in-patients and those taking antibiotics. *Antonie van Leeuwenhoek* 1984;50:745–761
- 49.** Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syn-drome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581–1590
- 50.** Wunderlich PF, Braun L, Fumagalli I, et al. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing *Enterococcus SF68* in the preven-tion of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *J Int Med Res* 1989;17:333–338
- 51.** Zijdenbos IL, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Quartero AO. Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (1CD006442)

Kommentár

Az irritábilis bél szindróma kezelése probiotikumokkal

Az irritábilis bél szindróma (IBS) az egyik leggyakoribb gasztroenterológiai kórkép, amely jelentősen rontja a betegek életminőségét. Az átlagnépességben az IBS prevalenciája széles határok között mozog (3–25%). Idült funkcionális eltérésről van szó, amelyben a széklethabitus változásához (székrekedés vagy hasmenés) visszatérő hasi fájdalom vagy diszkomfortérzés, valamint egyéb emésztőszervi tünetek (puffadás, teltségérzés, flatulencia) társulnak. A definíció értelmében a tünetek egyértelmű strukturális, organikus vagy biokémiai eltérések hiányában jelentkeznek.

Az IBS alapvetően „tünetorientált”, illetve kizárásos diagnózis. Patogenezise multifaktoriális, a betegség és a tünetek kialakulásában számos tényező szerepe feltételezhető: kóros bélmotilitás, motoros és szenzoros diszfunkció, vizscerális hiperszenzitivitás, pszichoszociális stressz, kóros agy-bél interakció, genetikai tényezők, kisfokú gyulladás, kóros immunválasz, élelmiszer-szenzitivitás (-intolerancia), valamint a bélflóra (bélmikrobióta) változása. A jelenlegi felfogás szerint a felsorolt etiológiai faktorok közül egynek vagy többnek a jelenléte, illetve kölcsönhatása vezet az összetett és heterogén tünetek kialakulásához. Kockázati tényezőként szerepelnek a női nem (nők esetében kétszer-háromszor olyan gyakori a betegség), a lezajlott heveny gasztrointesztinális fertőzés („posztinfekciós” IBS), valamint pszichés tényezők.

IBS: terápiás nehézségek

Mivel jelenleg még nem rendelkezünk egyértelmű kuratív kezeléssel, az IBS kezelése alapvetően palliatív és szup-

portív, a jellegzetes tünetek enyhítését célozza. Általánosságban elmondható, hogy az eddigi kezelési próbálkozások tartós hatása nem megfelelő. Jóllehet a betegek kb. 30%-a egy éven belül javulásról számol be, 70%-uk 5 éven belül a tünetek visszatéréséről panaszodik. Az IBS-ben alkalmazott bármely kezelés hatásosságának objektív értékelését



Dr. Herszényi László

Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

nagyban nehezíti a különösen nagy arányú (30–50%-os) placeboválasz.

IBS-ben számos vizsgálat igazolta a bélflóra (bélmikrobióta) károsodását, valamint enterális fertőzéseket követően az IBS jellegzetes tüneteinek megjelenését, fokozódását. Mindez arra utalhat, hogy a bélflóra helyreállítása, korrigálása jótékony hatású lehet IBS-ben. Az egyik lehetséges stratégiát a probiotikumok alkalmazása jelenti. A probiotikumok kedvező hatását egyértelműen igazolták antibiotikum-asszociált hasmenésben, utazók hasmenésében (traveler's diarrhoea), *Clostridium difficile* asszociált hasmenésben, valamint pouchitis esetében.

IBS: hatásosak-e a probiotikumok?

IBS-ben a probiotikumok kedvező hatása számos mechanizmus révén következhet be: a probiotikumok ja-

víthatják a bélnyálkahártya barrier funkcióját, a nyálkahártya immunrendszerét, a vizscerális érzékelést, pozitív irányban befolyásolhatják az erjedéssel kapcsolatos eltéréseket, valamint a neurotranszmitter tulajdonságú anyagokat.

Az ismertetett német cikk az IBS kezelésében alkalmazott probiotikumok hatásosságát elemzi. Az összefoglaló jellegű közlemény a nemzetközi IBS-vizsgálatok metaanalízise mellett három olyan németországi vizsgálatot is bemutat, amelyben *Escherichia coli* törzset tartalmazó probiotikus készítmények hatásosságát vizsgálták IBS-ben szenvedő felnőtteken és gyermekeken. A német szerzők által ismertetett metaanalízis szerint a terápiás hatásosság terén a borsmentaolaj típusú növényi készítményeket és a pszichoterápiát követően a probiotikus kezelés sorrendben a harmadik leghatásosabb terápiát jelentette.

Jóllehet a probiotikumokkal kapcsolatban az ismertetett eredmények első látásra meggyőzőek, az értékelést mégis megfelelő óvatossággal kell kezelni. Ahogy a szerzők is megjegyzik, a vizsgálatok objektív összehasonlítását és értékelését számos tényező nehezíti: a metaanalízis során figyelembe vett vizsgálatokban igen eltérő volt a betegség definíciója (ami elsősorban az IBS heterogén megnyilvánulásából adódik), a kezelési csoportok mérete és összetétele, a probiotikus törzsek heterogenitása, valamint a kezelési idő. A felsoroltak alapvetően megnehezítik az összesített érdemi megítélést. Az értékelést tovább nehezíti a már korábban említett, IBS-ben jól ismert igen nagy arányú placeboválasz, amely különösen a kezelés első 3 hónapjában jelentős. Ezért külön kiemelő a metaanalízisbe bevont vizsgálatok

viszonylag rövid időtartama (általában 4–8 hét, egyetlen vizsgálat időtartama érte el a 6 hónapot).

A fentiekben részletezett számos módszertani problémával magyarázható, hogy a bizonyítékokon alapuló orvoslás szigorú szabályainak figyelembevételével az amerikai gasztroenterológiai szakmai ajánlások a probiotikumokat az IBS komplementer és alternatív kezelési lehetőségei között említik. Külön kiemelendő, hogy az amerikai ajánlásban a székrekedés-predomináns IBS-ben a probiotikumok nem szerepelnek, míg a hasmenés-predomináns IBS-ben a tüneteket befolyásoló hatásuk csupán 2C besorolást kapott, amely bizonytalan evidenciát és javallatot képez (a nem megfelelő minőségű adatok miatt). Ezzel szemben pl. az antidepresszívumok alkalmazása az IBS mindkét formájában 1B evidenciaként szerepel.

Összegzés

A számos véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat eredménye arra utal, hogy a probiotikumok hatásosak lehetnek IBS-ben. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a terápiás hatás pontos mechanizmusa még tisztázásra vár, mint ahogy az IBS patomechanizmusa is igen összetett, és összességében heterogén betegségről beszélhetünk. A fentiekben részletesen ismertetett számos módszertani kérdés miatt jelenleg a probiotikumok pozitív hatásával kapcsolatban óvatosan kell fogalmaznunk. Ezért a közlemény végén olvasható főbb gyakorlati következtetések helyett árnyaltabb fogalmazást javaslok: a kategorikus állító mondatok helyett inkább feltételes módon fogadható el, hogy a probiotikumok hatásos ellenszerei lehetnek az irritábilis bél szindrómának, másrészt hangsúlyozandó, hogy a bizonyítékalapú orvoslás szabályai és

az amerikai irányelvek alapján jelenleg a probiotikumok még nem tartoznak az IBS első vonalbeli kezeléséhez.

Levelezési cím: herlasz@freemail.hu

Ajánlott irodalom:

1. Jae B, Bal Y-T. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17, doi:10.5056
2. Chey WD, Maneerattaporn M, Saad R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2011;5:253–266
3. Longstreth GF, Thompson WG, Houghton KLA, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480–1491
4. Pimentel M, Chang C. Inflammation and microflora. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:69–85
5. Brandt LJ, Chew WD, et al, American College of Gastroenterology Task Force on irritable bowel syndrome. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104(suppl 1):S1–S35
6. McFarlan L, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:2650–2661
7. Tulassay Zs, szerk. *A belgyógyászat alapjai*. Medicina, Bp., 2011
8. Lonovics J, Nemesánszky E, Simon L, Tulassay Z, Wittmann T, szerk. *Varró – Gasztroenterológia*. Medicina, Bp., 2011



Az Orvostovábbképző Szemlében megjelenő tudományos információk és folyamatosan frissülő online tartalmak, a cikkeken belüli gyors keresés lehetőségével.

Heti Hírlevél regisztrált felhasználóknak.

Regisztráljon Ön is!
www.otszonline.hu