

Metaanalízis erősítette meg a *Lactobacillus reuteri* Protectis® hatékonyságát

Dr. Dezsőfi Antal gasztroenterológus, gyermekgyógyász

2013 októberében látott napvilágot Sung V. és munkacsoportjának metaanalízise, amely a probiotikumok infantilis kólikában betöltött szerepét vizsgálta. A metaanalízis konklúziója szerint a *Lactobacillus reuteri* Protectis hatékonysága igazolódott a kizárólag szoptatott kólikás csecsemők esetében, ám a tápszerrel táplált csecsemők kezelésében, valamint a kólika megelőzésében betöltött szerepe még további vizsgálatokat igényel. Más probiotikumtörzsek hatékonysága a kólika kezelésében nem igazolódott [1].

Az utóbbi időben a probiotikumok egyre inkább a figyelem középpontjába kerültek, amióta kiderült, hogy számos ponton befolyásolják a bélrendszer működését. Az egyes probiotikumok hatásmechanizmusa nagyban különböző. Képesek modulálni az intestinális barrier permeabilitását, befolyásolják az epithelialis sejtek gyulladáspotenciálját, kompetícióba lépnek a patogénekekkel a mukózális kolonizációban, vagy közvetlenül befolyásolják az immunsejtek aktivitását.

A bakteriális kolonizáció rögtön a születést követően megindul, sőt már a születés módja is meghatározza, hogy milyen flóra fog kialakulni belünkben. A megfelelő flóra kialakulásához szükség van az édesanya hüvelyén való áthaladáshoz, a korai mellre tételre és az anyatejes táplálásra. Természetesen ezt a folyamatot számos tényező megzavarhatja, így az antibiotikumok használata a terhesség végén, a szülés alatt vagy közvetlenül utána. Befolyásolja a kolonizáció folyamatát a szülés helyszíne is, hiszen steril, műtéti körülmények között, például császármetszés során az újszülött először a műtőben dolgozók flórájával, a kórházi flórával, esetleg nosocomialis baktériumokkal fog találkozni, és csak ezt követően az édesanya flórájával. Ezekben az esetekben különösen fontos, hogy elősegítsük a kisdedek megfelelő bélflóra-kialakulását, hogy elejét vegyük a további bajoknak.

Ha megszületést követően az immunrendszer nem stimulálódik a bélbaktériumok által, akkor nem fejlődik ki megfelelően, kevesebb lesz a T-sejtek száma, beleértve a Treg és dendritikus sejteket, valamint gyengébb antitestválaszra lesz képes [2, 3].

Virális, bakteriális eredetű gasztrointesztinális fertőzéseket követően igen gyakran károsodik a normál bélflóra, a rezidens bakteriális bélflóra összetevői kisebbségbe kerülnek, és olyan törzsek jelennek meg, amelyek nem segítik a szervezet működését, sőt egyes esetekben károsak is lehetnek. Ezen túlmenően sérül az intesztinális barrier, azaz a bélnyálkahártya átjárhatóvá válik, amely egyes allergének, toxinok felszívódásának kedvez, akár allergiás tünetek is megjelenhetnek.

Napjainkban számos próbálkozás folyik, hogy stabilizálni tudjuk az intesztinális barrieret. Az eddigi vizsgálatok alapján a legesélyesebb terápiás módszer a probiotikumok alkalmazása. A probiotikumok hatékonysága nemcsak abban nyilvánul meg, hogy segítenek helyreállítani a felborult bélflórát, hanem speciális, pl. motilitásra gyakorolt hatásuk révén tudják csökkenteni a panaszokat.

A gasztrointesztinális traktus funkcionális éretlensége az egyik meghatározó faktora az élet első hónapjában előforduló emésztési zavaroknak és a kólikának. Egyes jótékony baktériumok, amelyek a bélflóra részét képezik, fontos szerepet játszanak számos bélrendszeri funkcióban, így a védelmi funkcióban, a bélmozgás szabályozásában és az immunrendszer érési folyamatában. Ez vezetett ahhoz a hipotézishez, hogy a probiotikumok szerepet játszhatnak a kólika kialakulásának megelőzésében is. Az első, erre vonatkozó közlés 1994-ből való, amikor is Lehtonen és mtsai megfigyelték, hogy hasfájós csecsemők gyakrabban kolonizálódnak *Clostridium difficile*-vel, mint a hasonló életkorú, de nem hasfájós társaik [4].

A *Lactobacillus reuteri* egy olyan Gram-pozitív baktérium, amelyet először 1960-ban azonosítottak (Gerhard Reuter) emlősök és madarak belében, majd igazolták, hogy mind az emberi bélben, mind pedig az anyatejben is jelen van. Probiotikus tulajdonságú, azaz szájon keresztül adva élve eljut a vastagbelekbe, átvészelve a gyomor savas miliójét, képes kolonizálni a bélcsatornát, és emeli a jótékony hatású össz-lactobacillusszámot [5].

Számos vizsgálat bizonyította az *L. reuteri* biztonságosságát gyermekeknél, egészséges felnőtteknél, valamint immunszupprimált HIV-fertőzötteknél is [6].

A *Lactobacillus reuteri* pályafutásának következő állomása a kólikás csecsemőknél Savino és munkacsoportjának nevéhez fűződik, akik 2004-ben kimutatták, hogy az anyatejvel táplált kólikás csecsemők bélrendszerében a *Lactobacillus*-törzsek kolonizációja elmarad a kólikában nem szenvedő csecsemőkhöz képest, viszont több az anaerob Gram-negatív baktérium előfordulása [7].

Ugyanezen munkacsoport 2005-ben arra mutatott rá, hogy nemcsak mennyiségi, hanem minőségi különbség is kimutatható a kólikás és nem kólikás, szoptatott csecsemők bélflóra-összetétele között. Azok a *Lactobacillus*-törzsek, amelyeket a kólikában nem szenvedő, szoptatott csecsemők székletében találtak, különböznek azoktól a törzsektől, amelyeket a kólikában szenvedők székletében mutattak ki. Így például az *L. acidophilus* csak a nem hasfájós csecsemők székletében volt kimutatható [8].

Az *L. reuteri*-vel kapcsolatos egyik jelentős kutatás az a 2007-es Savino és munkatársai által végzett prospektív, kontrollált, randomizált vizsgálat volt, amelynek célja az *L. reuteri* kólika elleni hatékonyságának bizonyítása volt. A vizsgálatba kizárólag anyatejes, kólikás csecsemőket vontak be, tehát az eltérő táplálkozásból adódó jelentős bélflóra-különbségeket ezzel kiküszöbölték. A szülők a sírásos időszakokat jegyezték. A kutatás elején a medián sírási idő azonos volt mindkét csoportban. Az *L. reuteri*-csoportban a napi sírási idő szignifikánsan gyorsabban csökkent, mint a Simethicone-csoportban. A vizsgálat 7. napjától kezdve a sírási idő már szignifikánsan kevesebbé vált az *L. reuteri*-csoportban. A kutatási időszak végén az átlagos sírási idő csupán 51 perc volt az *L. reuteri*-csoportban, míg a Simethicone-csoportban magas,

145 perc maradt. Azon gyerekek számát is összesítették, akiknek az esetében a kezelés sikeresnek bizonyult. A kezelés sikerességének definíciója: ha az adott csecsemő medián sírasi ideje több mint 50%-kal csökken a kezelés ideje alatt. A kezelés ezek alapján a csecsemők 95%-ánál sikeresnek bizonyult az *L. reuteri*-csoportban és csupán 7%-ban volt sikeres a Simethicone-csoportban [9].

Egy másik, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat is igazolta az *L. reuteri* fájdalomcsillapító hatását. Ebben a vizsgálatban anyatejjel táplált kólikás csecsemők kaptak 108 CFU *L. reuteri*t vagy placebót 3 héten keresztül. A vizsgálat során vizsgálták a csecsemők napi sírasi idejét. Egy hét kezelés után a medián sírasi idő 74%-kal csökkent az *L. reuteri* kapó csoportban, a placebót kapóknál a csökkenés 38%-os volt. A kezelésre reagálók aránya is mindvégig szignifikánsan magasabb volt a probiotikumot kapó csoportban [10].

Ezen a területen a legfrissebb közlemény 2013-ból származik Lengyelországból. Hasonlóan az előző vizsgálatokhoz, itt is érett, főleg anyatejjel táplált, 5 hónap alatti kólikás csecsemőknél vizsgálták az *L. reuteri* hatékonyságát. Negyven csecsemő kapott 108 CFU *L. reuteri*t és ugyanennyi placebót 3 héten keresztül. A probiotikumot kapó csoport minden időpontban, 1, 2 és 3 héttel a randomizációt követően szignifikánsan kevesebbet sírt, mint placebót kapó társaik. Ez a kedvező hatás a kezelés befejezése után 1 héttel is kimutatható volt. Adverz reakció a kezelés során nem jelentkezett [11].

Szajewska pozitív vizsgálati eredményének oki hátterét látszik alátámasztani egy szintén frissen publikált holland tanulmány, amely 12, kólikában szenvedő csecsemő bélfóra-összetételét vette össze 12 egyező korú, egészséges csecsemőével. A közleményben nyomon követték hasfájós és nem hasfájós csecsemők székletflórájának alakulását életük első 100 napjában.

A hasfájós csecsemők székletflórája kisebb diverzitást mutat mind a 2., mind a 4. élethéten. Ezen túlmenően már az első két hétben is jelentős különbségek mutathatók ki a két csoport között: a proteobacteriumok magasabb csíraszámában vannak jelen, míg a bifidobacteriumok és lactobacillusok a kontroll-, nem hasfájós csoportban vannak jelen nagyobb számban. A hasfájós csecsemők bélfloájában kevesebb butirát (vajsav) termelő faj volt kimutatható. Ez a vizsgálat megerősíti korábbi kutatások eredményét, amelyben kicsit idősebb, 6 hetes csecsemőknél, hagyományos tenyésztési módszerrel vizsgálva coliform baktériumok (gáztermelő *Escherichia* és *Klebsiella* fajok) magasabb számát észlelték [12]. Ezek a vizsgálatok alátámasztják az élet első hetében zajló kolonizáció jelentőségét. A bélfóra változatosságának csökkenése (csökkent diverzifikáció) és a speciális mintázat (azaz alacsony lactobacillus- és bifidobacterium-előfordulás) jelenléte már korán jelezheti a kólika kialakulásának kockázatát, és egyben megnyitja a lehetőségét az esetleges preventív és terápiás lehetőségeknek.

(Irodalomjegyzék a szerkesztőségben)