

Dr. Micskey Éva

Saccharomyces boulardii gyermekkori akut és antibiotikus kezeléshez társuló hasmenésben

Összefoglalás

A *Saccharomyces boulardii* (1. ábra) apatogén, gomba eredetű probiotikum, amelyet az utóbbi időben mind gyermekek, mind felnőttek kezelésében széleskörűen alkalmaznak. Klinikai tanulmányok és metaanalízisek igazolták hatékonyságát mind az akut, mind az antibiotikus kezelés által kiváltott hasmenéses betegségek prevenciójában és gyógyításában, valamint számos egyéb etiológiájú akut és krónikus bélbetegség (IBD, *H. pylori* fertőzés, AIDS, stb.) kezelésében. A tanulmány célja az volt, hogy bemutassa a *Saccharomyces boulardii* hatásmechanizmusát, a védekezésben kifejtett tevékenységeit, valamint trófikus, antiszekretoros, antiinflammatoros és immunstimuláló tulajdonságait.

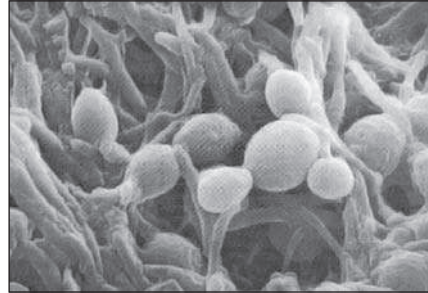
Kulcsszavak: *Saccharomyces boulardii*, gyermekkori, akut gastroenteritis, antibiotikus kezeléshez társuló hasmenés

Bevezetés

A *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) gyümölcsökből eredő trópusi gombafajta, amit elsőként 1923-ban Henry Boulard francia kutató Indonéziában izolált lychee és mangó héjből. A tudós azt is megfigyelte, hogy ez a gombafajta képes a bélcsatorna bakteriális egyensúlyának megőrzésére, helyreállítására, azaz probiotikus tulajdonságokkal rendelkezik. A távolkeleti emberek előszeretettel rágták a gyümölcshéjakat kolerás tüneteik enyhítése céljából. Ma már tudjuk, hogy ennek hatása a só és vízháztartás, azaz az akut enterális tünetek javulásában nyilvánult meg. Ma a *S. boulardii* az egyik leghatásosabb és biztonságosabb probiotikum, ami lyophilizált formában:

Dr. Micskey Éva
Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza
és Észak-Budai Egyesített Kórházai,
Budai Gyermekkorház
1023 Budapest, Bolyai u. 9.

1. ábra



Saccharomyces boulardii scanning-elektromikroszkópos képe¹

kapszulában, illetve kisebb gyermekek számára por alakban áll rendelkezésre. Melyek a *Saccharomyces boulardii* legfontosabb hatásmechanikai lépései, illetve milyen egyedülálló tulajdonságai vannak az akut és az antibiotikumok által előidézett, sokszor krónikussá váló hasmenésben?

A *Saccharomyces boulardii* metaanalitikai kiértékelések szerint gyártási technológiájának és saját egyedi képességeinek köszönhetően stabil és hatékony. Farmakodinámiás tulajdonságainak köszönhetően per os alkalmazása esetén ellenáll a gyomorsavnak, a proteolízisnek, genetikailag rezisztens az antibiotikumokkal szemben. Kompetitív módon gátolja a bélcsatornában élő gombák, különösen a *Candida albicans* szaporodását. A gyomor-bélcsatorna minden részén (nemcsak a vastagbélben) adekvát, állandó koncentrációban és élő formában van jelen, adásának befejezése után a bélből a széklettel 2–5 nap alatt kiürül, a szervezetben csak nyomokban lelhető fel.

A *Saccharomyces boulardii* gyomor-bélrendszerre gyakorolt hatásai

- A *S. boulardii* trophikus hatásai jórészt a bélrendszerben kibocsátott kationos polyaminokból (spermin, spermidin) erednek, amelyek a sejt metabolizmus fontos részei, esszenciális növekedési faktorok. A polyaminok kedvezően befolyásolják a bélsejt regenerációt, érést, a DNA

1. táblázat

Mechanizmus:

Hatékony interakció a bél saját flórájával
Antimikrobiális anyagok termelése
A bakteriális toxinok inaktíválása
Toxinkötődés gátlás a receptorokon
Antiszekretoros hatás (Na⁺, Cl⁻)
Trophikus hatás a bél mukozára
Az immunrendszer stimulálása (IgA)
Antiinflammatoros hatás

A *Saccharomyces boulardii* hatásmechanizmusa²

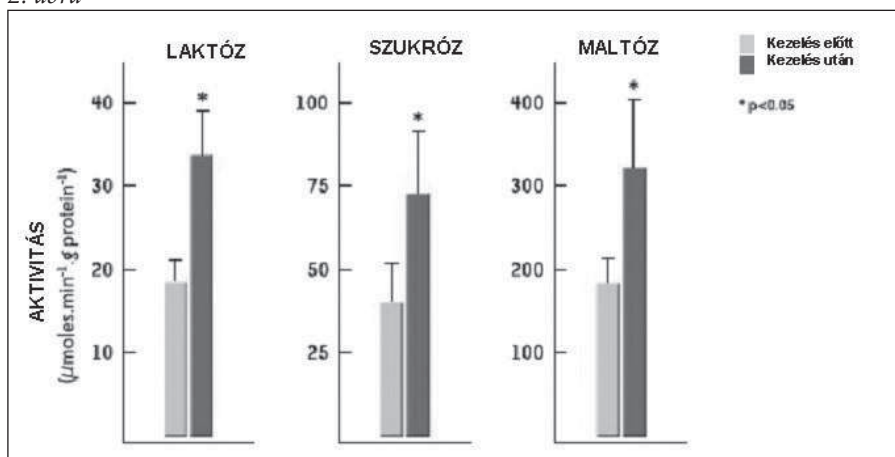
szintézist, a gén transzkripciót, a crypta-sejt osztódást, a bél enzimek működését, ami számos kedvező klinikai hatásban nyilvánul meg.^{2,17,18} (1. táblázat)

- A *S. boulardii* serkenti a SCFA (short chain fatty acid = rövid szénatom számú zsírsavak) termelést, ami a bél ökoszisztéma felborulása eredményeként átmenetileg csökken. A SCFA-k a vastagbél folyadékforgalom mozgatórugói, legfontosabb szerepük a víz és elektrolit reabszorpció fenntartása. Az elektrolit és folyadék visszaszívódás javítása mind az akut, mind a krónikus gastroenteritisek kulcsfontosságú tényezője, a *S. boulardii* egyik fő anti diarrhoeális hatása.⁵

- A *S. boulardii* meggátolja a *Clostridium difficile* toxin „A és B” permeabilitást fokozó hatását, ezáltal ugyancsak antiszekretoros hatást fejt ki. Állatkísérletek szerint a NO – anyagcsere is érintett a folyamatban.²

- A *S. boulardii* kezelés mind kísérleti, mind klinikai megfigyelések szerint szignifikáns mértékben növeli az enterocytá disacchari-

2. ábra



A *S. boulardii* 2 hétig tartó kezelésének hatására a vékonybél diszacharidáz enzimek koncentrációja szignifikánsan nő¹⁸

dáz enzimjeinek koncentrációját. A laktáz, szukráz-izomaltáz aktivitás fokozódása mellett (2. ábra) serkenti a leucin- aminopeptidáz működését azaz a hatékony intraluminális fehérjebontást is. Ezáltal nem csak antiszekretoros, hanem anti-allergiás hatást is kifejt, a felszívódási folyamatokat előmozdítja. In vitro körülmények között fokozza a Na-glukóz transzporter (SGLT-1) enzimműködését is a vékonybél kefeszegélyben, ezáltal növeli a folyadék és nátrium felvételt. Az utóbbi jelentősége főként akut hasmenésben nagy.¹⁸

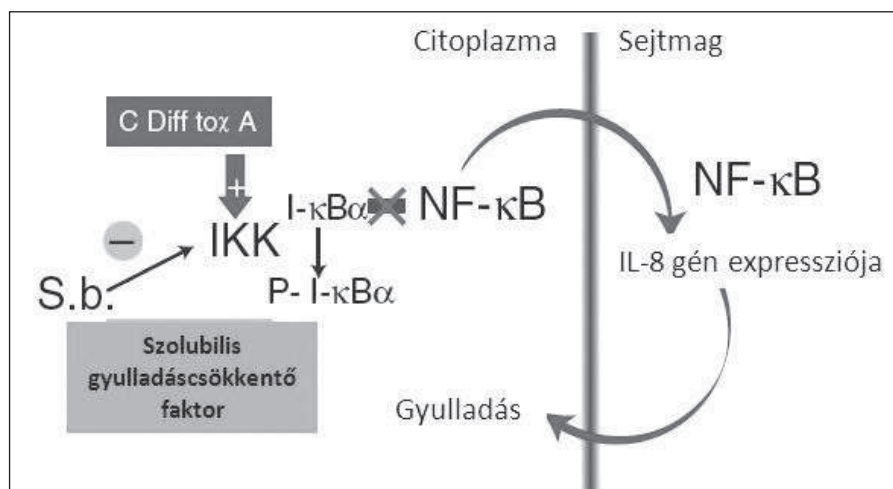
Saccharomyces boulardii immunológiai és antiinflammatoros hatásai

A *S. boulardii* azáltal mérsékli a gyulladást, hogy segíti helyreállítani a nyálkahártya-sejtek integritását, védőbevonatot képez, valamint a mukozális immunrendszer védekező mechanizmusait serkenti. A *S. boulardii*, mint probiotikum kompetitíven gátolja a kívülről érkező káros, bakteriális és virális kolonizációt, és a bélben élő *Candida albicans* elszaporodását. A szekretoros IgA termelődést, az immunglobulint (sIgA) kötő receptorok számát növeli, ami által a *Clostridium difficile* toxin bejutás és károsító hatása csökken. Befolyásolja a citokin szekréciót, stimulálja a regulátoros T sejteket, gátolja az effektor T sejteket, amelyek pedig a gyulladást fokozzák. A folyamatban az őssejteknek is meghatározó szerepe van. Ugyancsak gátolja a sejten belül a MAP kinázok (solubilis, központi jelátvivő enzimek, amelyek aktiválják a

transzkripció faktorokat) és a NF-κB szignál transzdukciós útvonalakat, ezáltal a proinflammatorikus citokin IL-8 szekréciót. (3. ábra) A *S. boulardii*, a *C. difficile* toxin jelenlétében még egy (<1 kDa) hőstabil és vízoldékony anti-inflammatoros faktort is szekretál³ ami csökkenti az NF-κB függő szignalizációs transzdukciós útvonalat.^{2,12,18} Összességében a *Saccharomyces boulardii* 2 módon fejti ki anti-diarrhoealis hatását: Gátolja a patogén kórokozók, toxinok károsító hatását, amelyet az intestinális mucosara fejtenek ki, másrészt trofikus, antiszekréciós hatása is van, stimulálja a bél lokális immunológiai folyamatait, és a sejt antiinflammatoros útvonalait.

A *Saccharomyces boulardii* a legkülönbözőbb enterális kórképekben vizsgálták. Jelen összefoglalónkban a két leggyakoribb indikációban: az

3. ábra



A *Saccharomyces boulardii* solubilis anti-inflammatoros faktoron keresztül gátolja a sejtmag által irányított NF-κB gyulladással kapcsolatos kapcsolatokat¹²

akut hasmenéssel járó kórképekben és az antibiotikus kezelés által kiváltott hasmenésben nyert tapasztalatokat, a hatásmechanizmus tényezőit, a klinikai feldolgozásokat, és a metaanalitikus tanulmányokat mutatjuk be.

Saccharomyces boulardii és az akut hasmenés

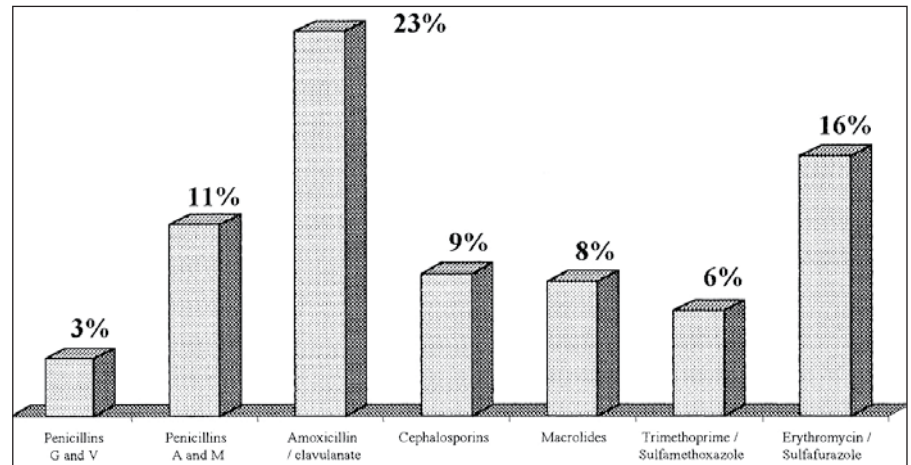
Az akut fertőző hasmenés napjainkban világszerte a leggyakoribb kórkép, ami esetenként halállal is végződhet. A közegészségügyi helyzet javulása ellenére a betegség előfordulása az iparilag fejlett országokban továbbra is igen magas, számos esetben kórházi felvételhez vezet. Különösen veszélyezteteti az egyéb, krónikus megbetegedésekben szenvedő gyermekek állapotát⁷. Az akut hasmenés kezelésének alapja az adekvát folyadék- és só-pótlás, ezt követi a bélrendszer ökoszisztémájának rendezése, a gyulladás megszüntetése. Az elmúlt évtizedek kutatásai szerint a két utóbbi folyamatban a probiotikumok jelentős szerepet játszanak. Akut hasmenéses kórképekben a probiotikumok széles skáláját vizsgálták, mind a prevencióban elért sikerek alapján, mind a kezelés paramétereinek megfelelően. A legtöbb klinikai beszámoló a *Lactobacillus rhamnosus*, azaz *Lactobacillus GG* (ATCC 53103) törzs eredményességéről szól. Az elmúlt években ehhez felzárkózott a *Saccharomyces boulardii* is, amelynek hatékonyságát számos „evidence based” klinikai tanulmány igazolta.^{10,11,14,15,16,17,18,19}

Az összehasonlító tanulmányok eredményeként az Európai Gyermekgastroenterológiai, Hepatológiai és Táplakozástudományi Társaság (ESPGHAN), az Európai Gyermek Infektológiai Betegségek Társaságával (ESPID) közösen 2008-ban, a *Lactobacillus GG* mellett a *Saccharomyces boulardii*-alkalmazását ajánlotta a terápiás protokollba, mint a gyermekek gyógyulását leghatékonyabban előmozdító, a hasmenés heveségét és időtartamát szignifikánsan lerövidítő probiotikumot.⁶

Saccharomyces boulardii antibiotikum kezelés hatására kialakuló hasmenésben

A gyermekek antibiotikus kezelése igen elterjedt. Leggyakrabban felső légúti betegségek, mint tonsillitis, streptococcus pharyngitis, otitis media, bronchopneumonia, húgyúti infekció miatt kerül sor alkalmazásukra, de vírus fertőzés antibiotikus felülfertőzésének veszélye miatt is javasolják adásukat. A gyermekek becslések szerint 3-szor annyi antibiotikumot kapnak, mint a felnőttek.^{8,9}

4. ábra



A hasmenéses epizódok incidenciája az alkalmazott antibiotikumok megoszlása szerint¹⁵

Az AAD (antibiotic associated diarrhoea) kialakulásának veszélye életkorfüggő, minél kisebb a gyermek, annál gyakoribb és elhúzódóbb a mellékhatás, míg Turk szerint 2 éves életkor alatt a gyakoriság 18%, 2–7 év között már csak 4%, 7 év felett 2%.^{8,15} Az AAD hatásai leggyakrabban az antibiotikum hatásspektrumától függenek, leginkább a széles spektrumú, Gram-negatív kóroko-

zókra ható szereknél jelentkeznek, amelyek között vezet az Amoxicillin /clavulansav. (4. ábra) Az AAD tüneteire természetesen egyéb tényezők is hatást gyakorolnak: a beteg részéről életkora, általános állapota, kórtörténete, megbetegedéseinek gyakorisága, társbetegségei, azok krónikus fennállása, a jelen kórkép súlyossága, az immunstátus, a kórházi körülmények, annak időtarta-

ma, a sebészeti és egyéb műszeres beavatkozások, tartós katéterek, táplálkozás, enterális táplálás stb.. A tünetek kibontakozását a gyógyszeres kezelés részéről a széles hatáskörű, az antibiotikumok száma, az alkalmazás időtartama, ismétlése, az adjuváns gyógyszerek típusa, száma, és a kezelés időtartama befolyásolja. Az AAD sokszor heves klinikai tünetekhez, fájdalmakhoz, fiatal életkorban ritkán letális kimenetelhez is vezet. A széles spektrumú antibiotikumok megbontják a bélflóra kényes egyensúlyát dysbakteriózishoz (2. táblázat), *Staphylococcus*-, gombaszepszishez és gyakorta *Clostridium difficile* túlnövekedéshez, megbetegedéshez vezetnek. Az AAD gyakorisága az újabb felmérések szerint 11-40% között változik, és sokszor több hónapig is eltart.

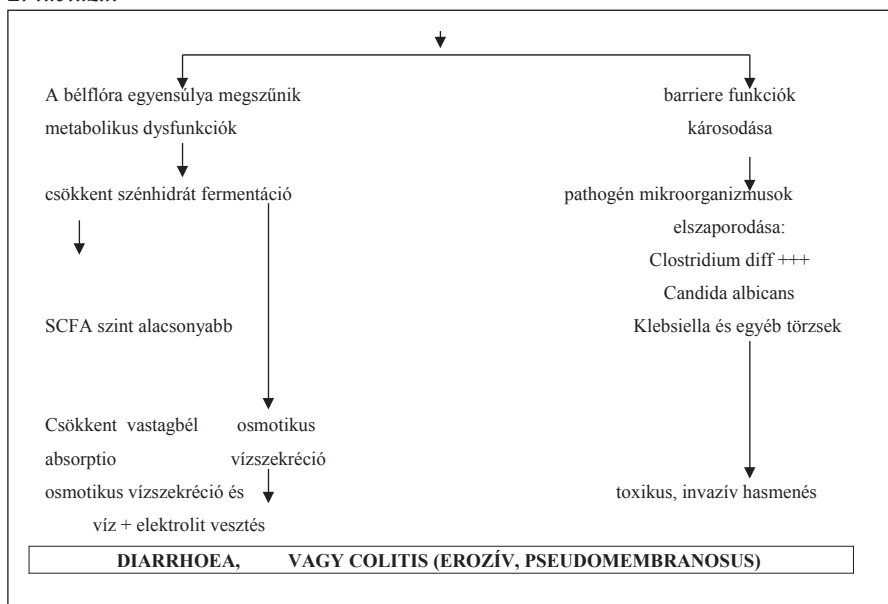
A *Saccharomyces boulardii* mind a *Clostridium* fertőzést, mind a dysbakteriózist, mind a *Candidiasis*t megszünteti. Az AAD gyakoriságáról a kezelés és a prevenció hatékonyságáról számos metaanalitikai tanulmány született mind a klinikai tünetek javulását, mind a *Lactobacillus GG* hatékonyságát illetően.^{4,7,8,10} A *Saccharomyces boulardii* kezelés statisztikai mutatói (odd érték, relatív risk stb.) kedvezőbbnek bizonyultak egyéb probiotikus csoportokkal, illetve a kontrollokkal összehasonlítva. (Szajewska, H.2005).¹³

A *Saccharomyces boulardii* (250 – 2x250 mg/die) lyophilizált por, illetve kapszula formában 1–2 hetes kezelés alatt hatékony, mind az akut gastroenteritisek, mind az antibiotikum által okozott hasmenések kezelésében, mind számos itt nem taglalt betegség gyógyítása, prevenciója esetén (*C. difficile* enteropáthiák, utazók hasmenése, krónikus hasmenéses betegségek: AIDS, IBD és *H. pylori* fertőzés). Alkalmazása szórványosan leírt szepikus mellékhatásoktól (immuncomprimált betegek) eltekintve biztonságos. Klinikai hatékonyságának pontos feltérképezése további megfigyeléseket és tapasztalatgyűjtést igényel.

Irodalomjegyzék:

1. Bléhaut H, Massat J, Elmer GW.: *Disposition kinetics of Saccharomyces boulardii in man and rat.* Biopharm Drug Dispos 1989; 10. 353-64
2. Buts JP, Bernasconi P.: *Saccharomyces boulardii: basic science and clinical applications in gastroenterology.* Gastroenterol Clin N Am 2005; 34. 515-532

2. táblázat



A normál, egyensúlyban lévő bél-ökoszisztéma átalakulásának következménye antibiotikus kezelés hatására

3. Dalmasso G, Loubat A, Dahan S, Calle G, Rampal P, Czerucka D: *Saccharomyces boulardii prevents TNF-α-induced apoptosis in EHEC-infected T84 cells.* Res Mic 2006; 53. 1-10
4. D' Souza A, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt JC.: *Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis.* BMJ 2002 ; 324. 1361-1363
5. Girard-Pipau F, Pompei A, Schneider S, Nano JL, Hebuterne X, Boquet P, Rampal P.: *Intestinal microflora, short chain and cellular fatty acids, influence of a probiotic Saccharomyces boulardii.* Microbial Ecology in Health and Disease 2002; 14. 220-227
6. Guarino A (coordinator), Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra H, Shamir R, Szajewska H.: *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/ European Society for Paediatric Infectious Diseases: Evidence-based guidelines for management of acute gastroenteritis in children in Europe.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46 (2). 97-117
7. Kim J, Smathers SA, Priya Prasad M, Leckerman KH, Coffin S, Zaoutis T.: *Epidemiological features of Clostridium difficile-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001-2006.* Pediatrics 2008; 122. 1266
8. Johnston BC, Supina AL, Vohra S.: *Probiotics for paediatric antibiotic-associated diarrhoea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.* Canadian Medical Association Journal 2006; 175. 377-382
9. Jones K.: *Probiotics: preventing antibiotic-associated diarrhoea.* Journal for Specialist in Paediatric Nursing 2010; 15.160-162
10. Kurugöl Z, Koturoglu G.: *Effects of Saccharomyces boulardii in children with acute diarrhoea.* Acta Paediatrica 2005; 94. 44-47
11. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H: *Saccharomyces buolardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial.* Aliment Pharmacol Ther 2004; 21. 583-590
12. Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR és mtsai.: *Saccharomyces buolardii produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF-kappaB mediated IL-8 gene expression.* Biochem Biophys Res Commun 2006; 343. 69-76
13. Szajewska H, Mrukowicz J.: *Meta-analysis non-pathogenic yeast Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic associated diarrhoea.* Aliment Pharmacol Ther 2005; 21. 583-590
14. Szajewska H, Skórka A, Dylag M.: *Meta-analysis: Saccharomyces boulardii for treating acute diarrhoea in children.* Aliment Pharmacol Ther 2007; 25. 257-264
15. Turck D, Bernet JP, Marx J, Kempf H, Giard P, Walbaum O, Lacombe A, Rembert F, Toursel F, Bernasconi P, Gottrand F, McFarland LV, Bloch K.: *Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37. 22-26
16. Vanderhof JA, Antonson DL.: *In children receiving antibiotics, does co administration of Lactobacillus GG reduce the incidence of diarrhoea?* J Pediatr 1999; 135. 564-568
17. Vandenplas Y, Salvatore S, Viera M, Devrecker B, Hauser B.: *Probiotics in infectious diarrhoea in children: are they indicated?* Eur J Pediatr 2007; 166. 1211-1218
18. Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H.: *Saccharomyces boulardii in childhood.* Eur J Pediatr 2009 ; 168: 253-265
19. Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, Cintioni J, Gurevech R, Romero G, Vandenplas Y: *Saccharomyces buolardii in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study.* Acta Paediatrica 2007; 4. 538-541