



Probiotika und ihre immunologische Wirkung auf die Leberzirrhose

Dieser Artikel ist Teil unserer Sonderausgabe vom Mai 2021. Laden Sie die vollständige Ausgabe hier herunter. Bezug Macnaughtan J, Figorilli F, García-López E, et al. Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit Probiotika Lactobacillus casei Shirota bei Patienten mit stabiler Zirrhose. Nährstoffe. 2020;12(6):1651. Studienziel Um festzustellen, ob probiotisch Lactobacillus casei Shirota (LcS) wirkt sich im Vergleich zu einem Placebo positiv auf die Funktion der Neutrophilen und die Infektionsraten bei Patienten mit Leberzirrhose aus Entwurf Eine doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie in 2 Krankenhäusern im Vereinigten Königreich Teilnehmer Die Prüfarzte untersuchten 110 Patienten und schlossen 92 mit Zirrhose jeglicher Ätiologie in 2 …



Dieser Artikel ist Teil unserer Sonderausgabe vom Mai 2021.

Laden Sie die vollständige Ausgabe hier herunter.

Bezug

Macnaughtan J, Figorilli F, García-López E, et al. Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit Probiotika *Lactobacillus casei* Shirota bei Patienten mit stabiler Zirrhose. *Nährstoffe*. 2020;12(6):1651.

Studienziel

Um festzustellen, ob probiotisch *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) wirkt sich im Vergleich zu einem Placebo positiv auf die Funktion der Neutrophilen und die Infektionsraten bei Patienten mit Leberzirrhose aus

Entwurf

Eine doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie in 2 Krankenhäusern im Vereinigten Königreich

Teilnehmer

Die Prüfarzte untersuchten 110 Patienten und schlossen 92 mit Zirrhose jeglicher Ätiologie in 2 Krankenhäusern ein. Diese Patienten zeigten relevante klinische Befunde, die mit einer Zirrhosediagnose vereinbar waren, sowie einen Child-Pugh-Score von weniger als 10. Die Patienten waren zwischen 18 und 78 Jahre alt und hatten 2 Wochen vor dem Screening auf Alkoholkonsum verzichtet. Sie wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) entweder der Interventions- oder Placebogruppe zugeordnet, die nach alkoholischer und nichtalkoholischer Zirrhose-Ätiologie stratifiziert wurde.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten:

- Child-Pugh-Score >10
- Aktive Infektion

- Antibiotikabehandlung 7 Tage vor der Einschreibung
- Magen-Darm-Blutung
- Verwendung von immunmodulierenden Mitteln
- Einsatz von Protonenpumpenhemmern
- Verwendung von Prä-, Pro- oder Synbiotika
- Kreatinin >150 mmol/l
- Hepatische Enzephalopathie II-IV
- Pankreatitis
- Organversagen
- Leberkrebs
- Schwangerschaft

Studienparameter bewertet

Patienten in der Interventionsgruppe erhielten eine 65-ml-Flasche eines LcS-Getränks mit einem Gehalt von 6,5 Milliarden koloniebildenden Einheiten (CFU) Bakterien (Yakult Europe), das 6 Monate lang dreimal täglich eingenommen werden sollte. Der Placebo-Gruppe wurde ein ähnlich aussehendes und ähnlich schmeckendes Getränk verabreicht, das keine Bakterien enthielt. Die Patienten erhielten alle 2 Wochen 45 Flaschen, wobei die leeren, verbrauchten Flaschen ein Maß für die Compliance waren. Die Ermittler zeichneten klinische Benchmarks auf, einschließlich Blut- und biochemischer Tests beim Screening, an den Tagen 0 und 14 sowie in den Monaten 1, 3 und 6. Sie sammelten Analyten, die für die intestinale Hyperpermeabilität in den Monaten 0, 1 und 6 relevant sind.

Primäre Ergebnismessungen

Einer der primären Endpunkte in dieser Studie war die Veränderung der Neutrophilenfunktion. Die Ermittler bewerteten dies unter Verwendung von Isolierungs- und Koinkubationsmethoden, um die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und die Prävalenz der Phagozytose zu messen. Der zusätzliche primäre Endpunkt umfasste das Auftreten von Infektionen, die durch routinemäßige klinische Blutchemie bewertet wurden.

Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Konzentration des Zytokinprofils im Plasma in verschiedenen Intervallen bis zum Abschluss nach 6 Monaten. Die Forscher bewerteten die intestinale Hyperpermeabilität anhand des Lactulose-Rhamnose-Verhältnisses im Urin, der venösen Endotoxinkonzentrationen und der bakteriellen DNA-Identifizierung mit Polymerase-Kettenreaktionstests (PCR). Das letzte sekundäre Ergebnis war die Bewertung der Lebensqualität, die unter Verwendung des standardisierten SF-36-Tools durchgeführt wurde.

Wichtige Erkenntnisse

Insgesamt wurden zwischen der Interventions- und der Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede in der Neutrophilenfunktion beobachtet. Bei Patienten mit atypischer Neutrophilenfunktion zu Beginn der Studie führte die 6-monatige LcS-Behandlung zu einem signifikant höheren Ergebnis der ROS-Produktion im Vergleich zum Placebo-Arm [1403(1214–1821) versus 1168.00(1014–1266), $P=0.02$]. Dies deutet auf eine verbesserte Neutrophilenfunktion in dieser Untergruppe hin.

Zwischen den randomisierten Gruppen wurden am Ende der Studie keine signifikanten Veränderungen bei den Infektionsepisoden festgestellt. Auch die intestinale Hyperpermeabilität lag in beiden Gruppen im normalen Bereich, wobei die bakterielle DNA-Positivität 10,1 % (Placebo-Gruppe) und 8,1 % (LcS-Gruppe) betrug.

Das wichtigste Ergebnis ist eine positive Veränderung des Zytokinprofils bei allen Teilnehmern der LcS-Gruppe der Studie.

Die Ergebnisse mit Plasma-Zytokinkonzentrationen waren bei der überwiegenden Mehrheit der in der Studie untersuchten spezifischen Zytokine nicht signifikant unterschiedlich. Es wurde

beobachtet, dass LcS das mittlere Plasma-Interleukin 1 beta (IL1B; $P=0,04$) und Monozyten-chemotaktisches Protein-1 (MCP-1; $P=0,04$) Konzentration in der alkoholischen Untergruppe. Weitere Beobachtungen ergaben eine erniedrigte Konzentration von Interleukin 17A (IL17A) in der nichtalkoholischen Kohorte ($P=0,02$). Die Konzentrationen von Makrophagen-entzündlichem Protein-1 beta (MIP-1 β) waren im gesamten LcS im 6-Monats-Intervall erniedrigt ($P=0,04$).

Die 36-Punkte Short Form Health Survey (SF-36)-Scores zur Bewertung der Lebensqualität zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Implikationen üben

In der sich ständig weiterentwickelnden Landschaft des Verständnisses der Rolle des menschlichen Darmmikrobioms hat sich ein bedeutender Teil des klinischen und wissenschaftlichen Dialogs der Rolle zugewandt, die zwischen dem Darm und dem Immunsystem gespielt wird.¹ Dieser Dialog erstreckt sich auf die physiologischen Mechanismen des chronischen Alkoholkonsums und die Auswirkungen, die er auf das Darmmikrobiom hat. Dies wiederum bringt eine Reihe von Beweisen hervor, die die Mechanismen aufklären, wie eine veränderte Flora zu alkoholbedingten Lebererkrankungen beiträgt.²

Angesichts der Tatsache, dass bei Leberzirrhose ein Ungleichgewicht im Darmmikrobiom beobachtet wurde, ist der Fortgang der Untersuchung in dieser Studie logisch und faszinierend. Dieser Logik steht nun ein anderer Gedankengang gegenüber, der postuliert, dass Darmdysbiose mit alkoholischen Lebererkrankungen in Verbindung gebracht werden kann. Die Gesundheit des Darmmikrobioms ist von entscheidender Bedeutung, da Dysbiose zu Darmentzündungen und Leberschäden führt, und die anschließende Wiederherstellung der Mikrobiota mit Ansätzen wie der Förderung der Menge an kommensalen Bakterien von Vorteil sein könnte, um das Fortschreiten der Krankheit zu lindern.³

Die Forscher in dieser Studie streben danach, weiter festzustellen, ob LcS die Immunfunktion beeinflussen kann, um letztendlich einen therapeutischen Nutzen aus der probiotischen Anwendung bei Patienten mit Zirrhose, sowohl alkoholischer als auch nichtalkoholischer Art, zu erzielen. Dies wurde durch frühere Hinweise auf LcS in einer kleineren Studie motiviert, die auf eine positive Korrelation hindeuteten.⁴ Während die Studie zu dem Schluss kommt, dass ein spezifischer Wirkmechanismus, die Neutrophilenaktivierung, nicht merklich beeinflusst wird, ist es wichtig zu beachten, dass eine Untergruppe der Teilnehmer positiv beeinflusst wurde. Bei denjenigen, die eine unter dem Normalwert liegende Ausgangsfunktion der Neutrophilenaktivität aufwiesen, verbesserte sich diese Aktivität auf normalere und erwartete Niveaus. Dies steht im Einklang mit der oben erwähnten Open-Label-Pilotstudie.⁴ Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet und es gab bei allen 92 Teilnehmern keinen Anstieg der Infektionen, was für die Sicherheit von LcS in dieser Patientengruppe spricht.

Das wichtigste Ergebnis ist eine positive Veränderung des Zytokinprofils bei allen Teilnehmern der LcS-Gruppe der Studie. Dies deutet darauf hin, dass eine Wiederherstellung der Darmgesundheit eine Herunterregulierung von entzündlichen Zytokinen bewirkt; Der Wirkungsmechanismus scheint jedoch unabhängig von Faktoren zu sein, die mit der intestinalen Hyperpermeabilität zusammenhängen. Dies wirft weitere Fragen für mögliche Studien in der Zukunft auf.

Weitere Fragestellungen, sowohl im Bereich der klinischen Praxis als auch des Studiendesigns, bringen eine Reihe zusätzlicher Fragestellungen in den Vordergrund. Sind alle hergestellten Probiotika von gleicher Qualität und wirkt sich dies auf die Ergebnisse aus? Klinische Praktiker werden vorschlagen, dass ihre Patientenergebnisse ein Beweis für dieses Konzept sind und dass seriöse Quellen für therapeutische Probiotika in Betracht gezogen werden müssen. Zweitens sollte die Singularität oder Vielfalt probiotischer Arten bedacht werden, da immer mehr Beweise darauf hindeuten, dass die Vielfalt des

Darmmikrobioms mit verbesserten Gesundheitsergebnissen korreliert.⁵ Zu diesem Zweck sollten Methoden für die Kartierung des gastrointestinalen (GI) Bioms, die Stuhlkultur und andere objektive Bewertungen des Darmmikrobioms in Betracht gezogen werden. Schließlich muss die dosisabhängige Wirkung bei der Auswahl therapeutischer Probiotika und ihrer Fähigkeit, die gewünschten KBE zu liefern, berücksichtigt werden. Klinische Beobachtungen und Fallstudien deuten darauf hin, dass Interventionen mit höheren KBE mit verbesserten Ergebnissen korrelieren; Es gibt jedoch klare Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen, und der Ansatz „Mehr ist besser“ hat seine Risiken und Grenzen.⁶ GI-Mapping wird auch bei dieser Betrachtung zu einem kritischen Werkzeug.

Kliniker verfügen über mehrere aufstrebende wissenschaftliche Erkenntnisse und klinische Ergebnisse, die sie bei der Implementierung von Probiotika und der Wiederherstellung der Darmmikrobiota in Einklang bringen müssen. Zu den Vorteilen gehören eindeutig eine verbesserte Lebergesundheit und Immunfunktion, sind aber nicht darauf beschränkt.

1. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. Das Mikrobiom und die angeborene Immunität. *Natur*. 2016;535(7610):65-74.
2. Mendes BG, Schnabl B. Von der intestinalen Dysbiose zur alkoholassoziierten Lebererkrankung. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(4):595-605.
3. Gupta H, Suk KT, Kim DJ. Darmmikrobiota an der Schnittstelle von Alkohol, Gehirn und Leber. *J. Clin. Med*. 2021;10(3):541.
4. Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, Wright GA, Davies NA, Jalan R. Wirkung einer probiotischen Behandlung auf die gestörte Neutrophilenfunktion und Zytokinreaktionen bei Patienten mit kompensierter alkoholischer Zirrhose. *J Hepatol*. 2008;48(6):945-951.
5. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. Das gesunde menschliche Mikrobiom. *Genom Med*. 2016;8(1):51.
6. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dosis-

Wirkungs-Wirksamkeit einer proprietären probiotischen Formel von *Lactobacillus acidophilus* CL1285 und *Lactobacillus casei* LBC80R zur Prophylaxe von Antibiotika-assoziiertem Durchfall und *Clostridium difficile*-assoziiertem Durchfall bei erwachsenen Patienten. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(7):1636-1641.

Details

Besuchen Sie uns auf: natur.wiki