

„Statement 6: Certain probiotics have been shown to be effective in reducing GI side effects caused by H. pylori eradication therapies.”

A growing number of systematic reviews and meta-analyses of RCTs have evaluated the efficacy of probiotics in decreasing side effects caused by H. pylori eradication therapies, with overall positive findings. Some showed conflicting results.”

Peter Malfertheiner - Maastricht V/Florence Consensus Report 2022



„Probiotics as a general group- improved eradication rates and/or reduced side effects of anti-H. pylori treatment”

WGO/World Gastroenterology Global Guidelines –Probiotics and Prebiotics, 2023

Optimization of Helicobacter pylori eradication with probiotics and bismuth: a real-world retrospective analysis

Gelley András¹, Kéri N², Birinyi P³, Komka K⁴, Hardy V¹, Döngölő L¹, Szeli D¹, Nagy E⁵, Takács E⁶ Czegle I⁷

¹ Belgyógyászati Centrum Budai Irgalmasrendi Kórház, ² Intenzív Terápiás Klinika SE, ³ Gyógyszerhatástani Intézet SE, ⁴ Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, Vegyész-és Biomérnöki Kar BMGE, ⁵ Központi Laboratórium Budai Irgalmasrendi Kórház, ⁶ Nuclear Medicina Budai Irgalmasrendi Kórház, ⁷ Belgyógyászati és Haematológiai Klinika SE, Budapest

Háttér:

A világszerte megnőtt klaritromicin-rezisztencia miatt, új irányelvek szerint a Helicobacter pylori (H. pylori) eradikációját első vonalban tetraciklin–bizmut-alapú protokollokkal kell végezni. Számos országban a tetraciklint és bizmutot tartalmazó gyógyszerek nehezen érhetők el, ez korlátozza a protokol rutinszerű alkalmazását. A különböző probiotikus törzsek eradikációs hatékonyságának összehasonlítására kevés adat áll rendelkezésre. A bizmutvegyületek direkt összehasonlításáról sincs elegendő információ.

Célkitűzés:

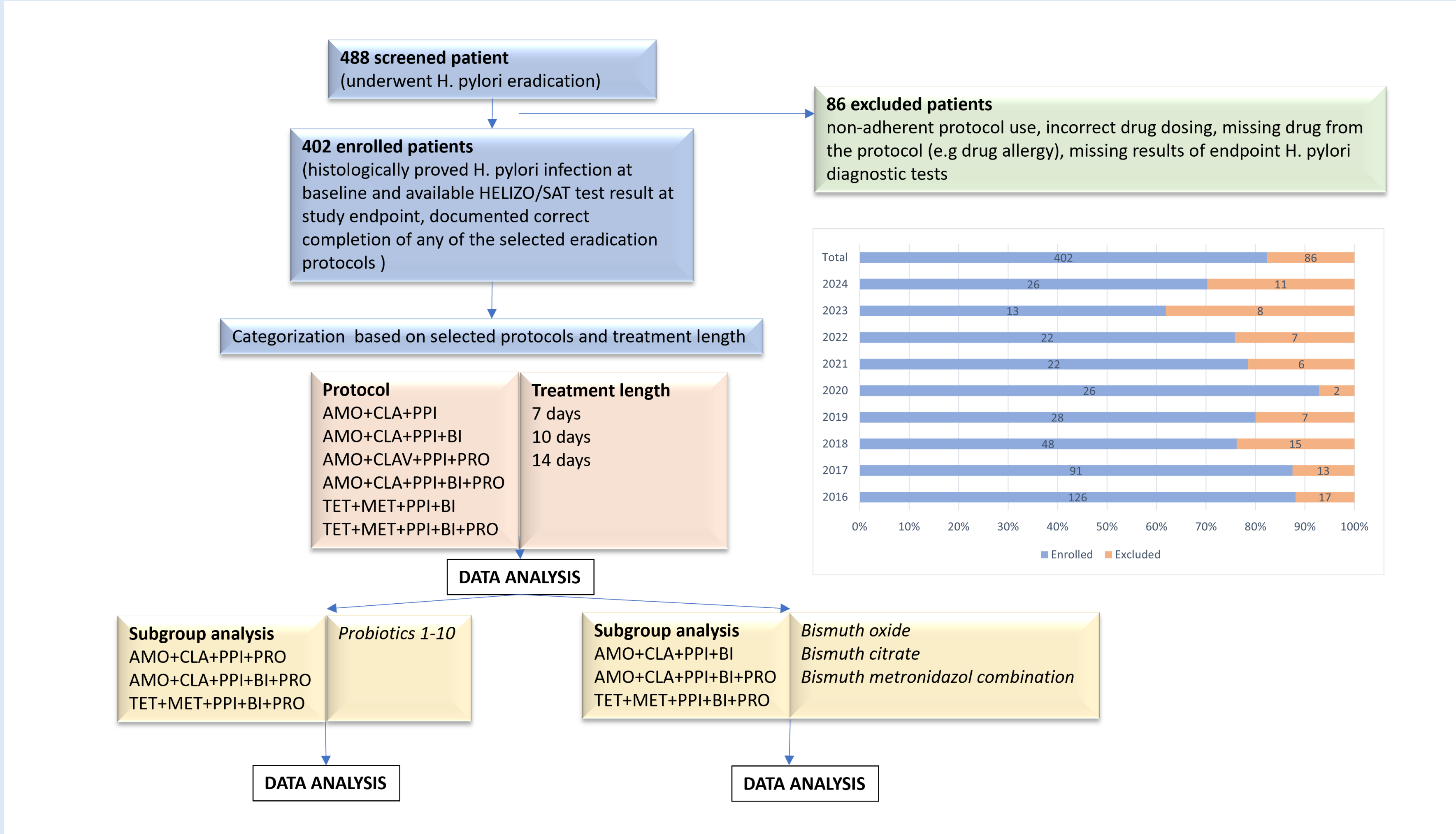
Vizsgálatunk célja az volt, hogy meghatározzuk az optimális eradikációs protokollokat, kiegészítéseket és kezelési időtartamot a rutinszerű klinikai alkalmazás számára gasztroenterológiai ambulanciánkon, egy olyan területen, ahol magas a klaritromicin-rezisztencia előfordulása, és a tetraciklin, illetve bizmut tartalmú készítmények elérhetősége korlátozott.

Anyag és módszer:

2016 és 2024 között 402 H. pylori-pozitív beteg valós klinikai adatain végeztünk retrospektív, real-world adatbázis elemzést. A H. pylori fertőzést gyomor antrumból vett minták szövettani vizsgálatával diagnosztizáltuk. A sikerráta értékelésére az eradikációs kezelést 6 héttel követő kontroll ¹⁴C izotóp-kilégzési tesztek és a széklet H. pylori antigén vizsgálatok eredményét a kórházi informatikai rendszerünkben rögzített eradikációs adatokkal vetettük egybe. A kezelési protokollokat magukban és bizmut és/vagy probiotikum kiegészítések mellett összehasonlítottuk.

Eredmények:

A klaritromicin-alapú kezelések bizmut és probiotikum együttes adásával, 14 napos kezelési időtartam mellett, magas, a tetraciklin-alapú kezelésekkel összehasonlítható gyógyulási arányt mutattak. A tetraciklin-alapú kombináció probiotikummal kiegészítve javasolt a legjobb eredmény érdekében. A bizmut készítmények eradikációs hatékonyságában nem volt szignifikáns különbség. A **probiotikumot tartalmazó protokollok sikeresebbek** voltak, mint az anélküli eradikációk. A négy vizsgált probiotikus törzs között nem volt statisztikailag jelentős különbség a gyógyulási arányban. A *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 6475 és a *Lactobacillus reuteri* *Protectis*® DSM 17938 törzsekkel végzett kiegészítés **magas eradikációs arányt** mutatott vizsgálatunkban (85,2% és 100,0%),



Cél	Eredmény
Az optimális kezelési időtartam meghatározása	A 14 napos kezelések szignifikánsan jobbak, mint a 7 és 10 napos kezelések a kiírtás sikeressége szempontjából.
A legmagasabb eradikációs rátával rendelkező protokollok	AMO + CLA + PPI + PRO, AMO + CLA + PPI + BI + PRO, valamint a TET + MET + PPI + BI + PRO a leghatékonyabb 14 napos protokollok.
Probiotikumok hatása	A probiotikumot tartalmazó protokollok sikeresebbek, különösen bizmut alkalmazása mellett.
Bizmut hozzáadása a klaritromicin-alapú kezelésekhez	A bizmut hozzáadása nem javítja a klaritromicin-alapú kezelések sikerességét.
Különböző bizmut-vegyületek hatékonyságának vizsgálata	A különböző bizmut-típusok között nincs szignifikáns különbség.
Leghatékonyabb probiotikus törzs	A Lactobacillus reuteri ATCC PTA 6475 és DSM 17938 kombinációja bizonyult a leghatékonyabbnak.
Ajánlás H. pylori eradikációra rezisztens területeken	TET + MET + PPI + BI + PRO javasolt első vonalban; alternatíva: AMO + CLA + PPI + BI + PRO 14 napig.

Limosilactobacillus reuteri Gastrus:

L.reuteri DSM 17938

Reuterint termel (Valeur et al. 2004) –**antibiotikus hatás**

glicerol jelenlétében termelődik és oxidatív stresszt okoz a kórokozókban úgy, hogy a fehérjék és a kis molekulák thiol csoportjaival lép interakcióba.

Exopolysacharid (EPS) - nyáktermelés, ami egy prebiotikus, biofilmmalkotó, immunmoduláló hatás (Castro-Bravo 2018)

SCFA, GABA, és tejsav-ecetsav termelés (Wu RY 2011)

TRPV1 receptor gátlás-zsigeri fájdalomcsillapító hatás (Perez-Burgos 1015, Wu 2011)

Javítja az epithelium barrierfunkcióját (Karimi et al. 2018)

L.reuteri ATCC 6475

Jó adhéziós kapacitás a gyomornyálkahártyához (Jensen H. et al. 2012)

gyulladáscsökkentő - TNF alfa gátló hatás (Emara et al. 2013)

Javítja az epithelium barrierfunkcióját (Jensen H. et al. 2012)

A reuterin gátolja az enterális kórokozók proliferációját.

A reuterin in vitro patogén baktérium pusztító hatása

Baktériumok:

Bacillus subtilis, Listeria monocytogenes, Campylobacter jejuni, Porphyromonas gingivalis, Clostridium perfringes, Prevotella intermedia, Clostridium difficile, Pseudomonas fluorescens, Escherichia coli (pathogenic), Enterobacter sakazakii, Shigella spp, Fusobacterium nucleatum, **Helicobacter Pylori**, Staphylococcus aureus, Streptococcus mutans, Klebsiella spp, Salmonella typhimurium

Gombák:

Vírus:

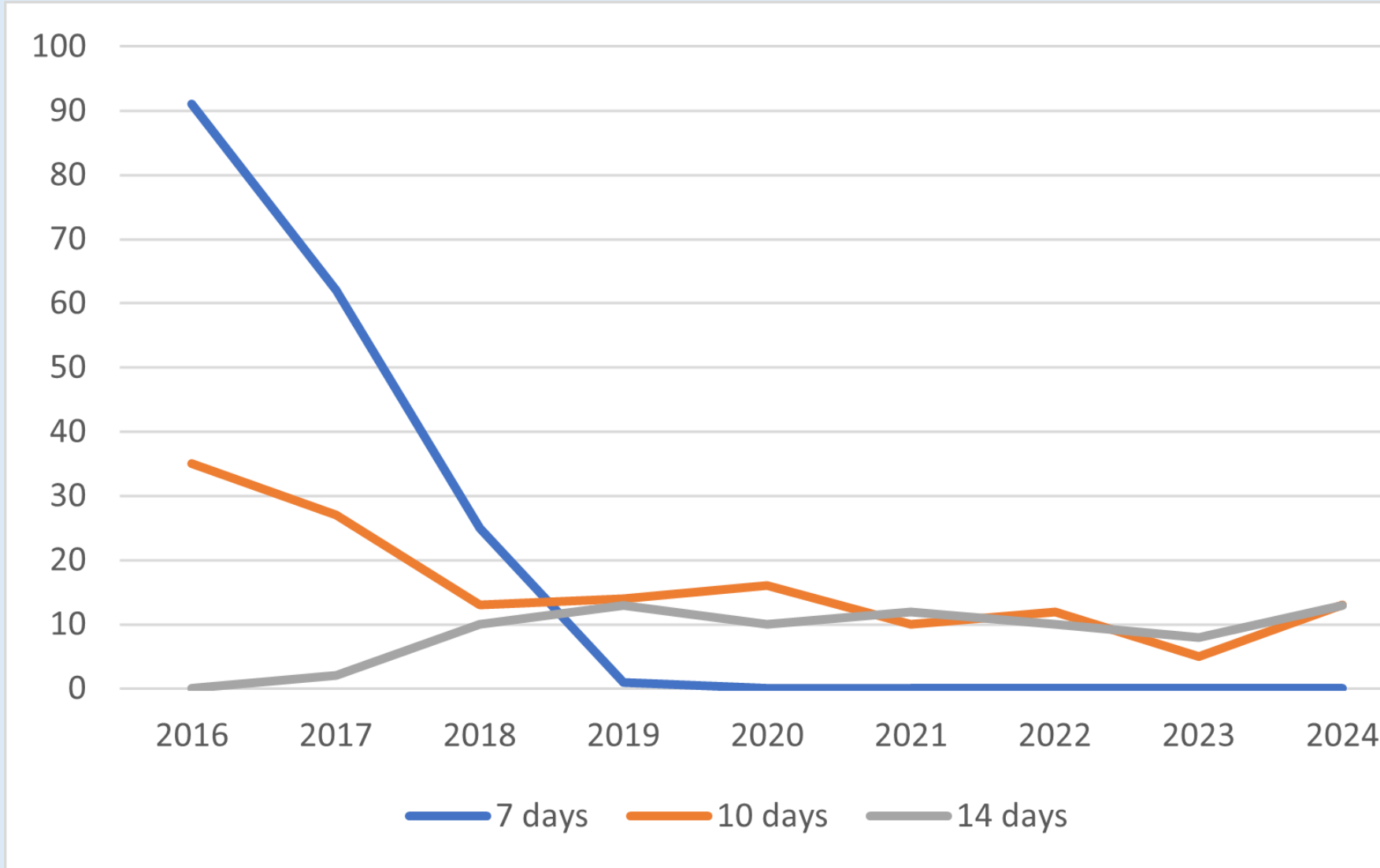
rotavírus

(Valeur et al. 2004., El-Ziney MG et al 2000, Ejehorn M.2000)

Összefoglalás:

Eredményeink megerősítő, prospektív randomizált vizsgálatok végzését teszik szükségessé. Úgy látjuk, hogy biztos áttörő sikert, mely a beteg és az ellátó rendszer számára is megnyugtató, várhatóan végleges gyógyulást jelentene, a mikrobiota kiegészítő hatékony modifikációjával lehet elérni.

Protocol	Used Agents	Dose
AMO + CLA + PPI	Amoxicillin Clarithromycin PPI	2 × 1000 mg 2 × 500 mg standard dose
AMO + CLA + PPI + BIZ	Amoxicillin Clarithromycin PPI Bismuth oxide/bismuth citrate	2 × 1000 mg 2 × 500 mg standard dose any strain
AMO + CLA + PPI + PRO	Amoxicillin Clarithromycin PPI Probiotics	2 × 1000 mg 2 × 500 mg standard dose any strain
AMO + CLAV + PPI + BIZ + PRO	Amoxicillin Clarithromycin PPI Bismuth citrate/ Bismuth oxide Probiotics	2 × 1000 mg 2 × 500 mg standard dose see Table 16. any strain
TET + MET + PPI + BIZ	Tetracycline Metronidazol PPI Bismuth oxide/bismuth citrate/metronidazole	4 × 500 mg 2 × 500 mg standard dose see Table 16. (in cases when bismuth-metronidazole was given this combination substitutes both bismuth and metronidazole)
TET + MET + BIZ + PRO	Tetracycline Metronidazol PPI Bismuth Probiotics	4 × 500 mg 2 × 500 mg standard dose see Table 16. (in cases when bismuth-metronidazole was given this combination substitutes both bismuth and metronidazole) any strain



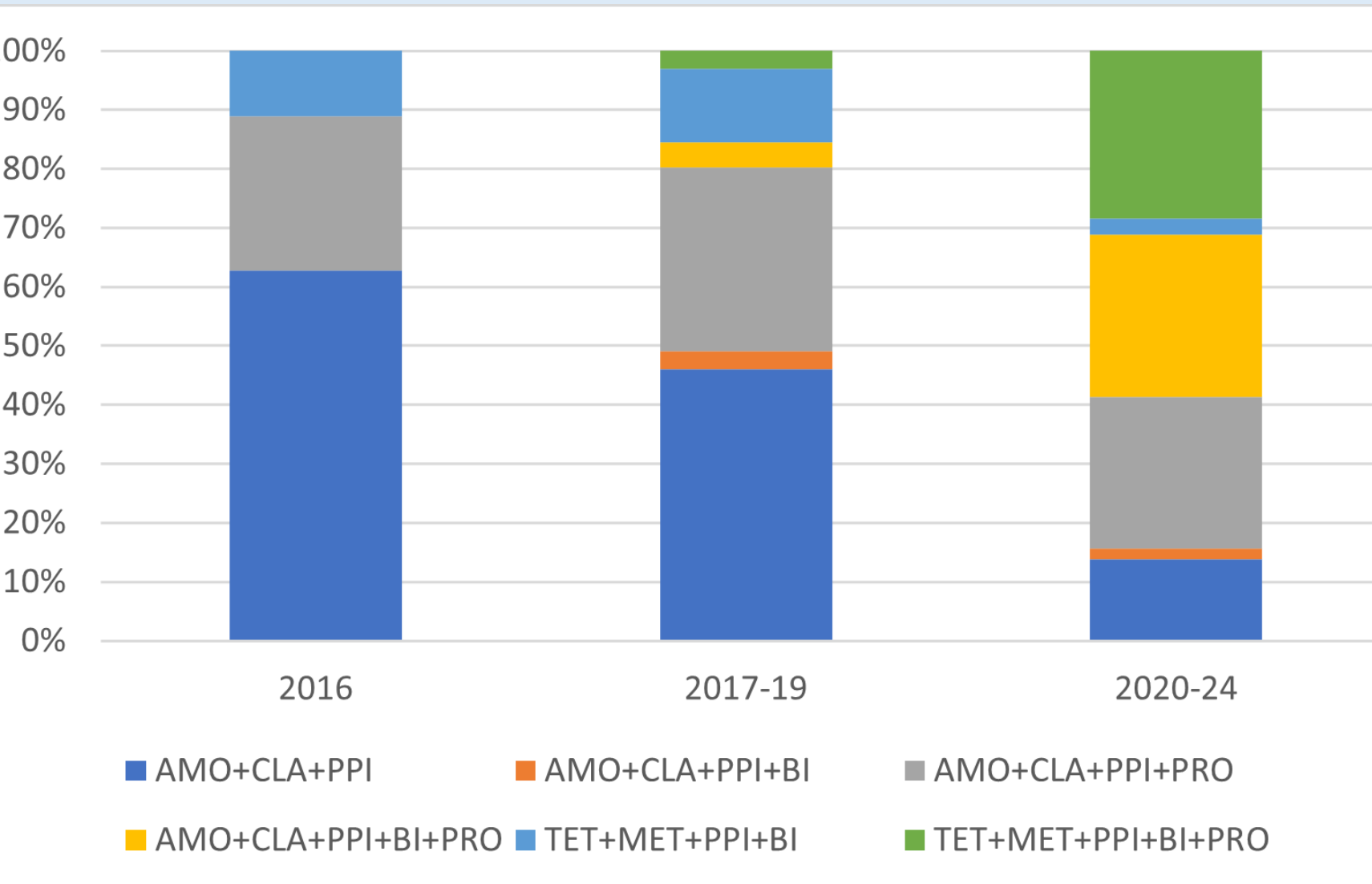
Protocol	Nr. of Total Success/Total Cases (%)	Nr. of Success/Total (%) 7 Days	Nr. of Success/Total (%) 10 Days	Nr. of Success/Total (%) 14 Days
AMO + CLA + PPI	127/171 (74.3)	65/93 (69.9)	57/72 (79.2)	5/6 (83.3)
AMO + CLA + PPI + BI	5/7 (71.4)	0/0 (0)	2/3 (66.67)	3/4 (75.0)
AMO + CLA + PPI + PRO	89/113 (78.8)	46/61 (75.4)	25/32 (78.1)	18/20 (90.0)
AMO + CLA + PPI + BI + PRO	31/37 (83.8)	0/1 (0)	12/16 (75.0)	19/20 (95.0)
TET + MET + PPI + BI	26/38 (68.4)	17/24 (70.8)	9/11 (81.8)	0/3 (0.0)
TET + MET + PPI + BI + PRO	33/36 (91.7)	0/0 (0)	8/11 (72.7)	25/25 (100.0)
Total	311/402 (77.4)	128/179 (71.5) *	113/145 (77.9) *	70/78 (89.7) *

* p = 0.0056 for comparison of total success rate for 7-, 10- and 14-day regimens.

Protocol	Nr. of Total Success/Total Cases (%)	Nr. of Success/Total (%) 7 Days	Nr. of Success/Total (%) 10 Days	Nr. of Success/Total (%) 14 Days
TET + MET + PPI + BI	26/38 (68.4)	17/24 (70.8)	9/11 (81.8)	0/3 (0.0) *
TET + MET + PPI + BI + PRO	33/36 (91.7)	0/0 (0)	8/11 (72.7)	25/25 (100.0) *

* p < 0.0001 for comparison of success rate in 14-day regimens.

Probiotic Product	Nr. of Strains	Strains
Probiotic 1	5	Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus, Bacillus coagulans, Bifidobacterium animalis lactis, Streptococcus thermophilus
Probiotic 2	1	Enterococcus faecium L3
Probiotic 3	3	Lactobacillus acidophilus (LA-5), Bifidobacterium (BB-12), Lactobacillus paraceti (L. CASU 431)
Probiotic 4	7	Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptobacillus thermophilus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Lactobacillus bulgaricus
Probiotic 5	1	Saccharomyces boulardii CNCM 1745
Probiotic 6	9	Bifidobacterium infantum W23, Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus paraceti W20, Lactobacillus plantarum W62, Lactobacillus salivarius W24, Lactococcus lactis W19
Probiotic 7	1	Lactobacillus rhamnosus GG/Lactobacillus acidophilus LA-5
Probiotic 8	2	Lactobacillus reuteri ATCC PTA 6475, Lactobacillus reuteri Protectis® DSM 17938
Probiotic 9	1	Bacillus clausii
Probiotic 10	14	Lactobacillus paraceti PXX® 37™, Lactobacillus plantarum PXX® 47™, Lactobacillus rhamnosus PXX® 54™, Bacillus subtilis PXX® 21®, Bifidobacterium bifidum PXX® 23™, Bifidobacterium breve PXX® 25™, Bifidobacterium longum PXX® 30™, Lactobacillus helveticus PXX® 35™, Lactococcus lactis ssp. lactis PXX® 63™, Streptococcus thermophilus PXX® 66™, Bifidobacterium infantis PXX® 27™, Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus PXX® 39™, Lactobacillus helveticus PXX® 45™, Lactobacillus salivarius PXX® 57™.



Protocol	Nr. of Total Success/Total Cases (%)	Nr. of Success/Total (%) 7 Days	Nr. of Success/Total (%) 10 Days	Nr. of Success/Total (%) 14 Days
Total PRO	153/186 (82.3) *	46/62 (74.2)	45/59 (76.27)	62/65 (95.4) *
Total non-PRO	158/216 (73.1) *	82/117 (70.1)	68/86 (79.0)	8/13 (61.5) *

Total PRO AMO + CLA + PPI + PRO, AMO + CLA + PPI + BI + PRO, Total non-PRO AMO + CLA + PPI, AMO + CLA + PPI + BI, TET + MET + PPI + BI, TET + MET + PPI + BI + PRO. * p = 0.0295 for comparison of total success rate; * p = 0.0002 for comparison of success rate of 14-day regimens.

Protocol	Nr. of Total Success/Total Cases (%)	Nr. of Success/Total (%) 7 Days	Nr. of Success/Total (%) 10 Days	Nr. of Success/Total (%) 14 Days
Total BI + PRO	64/73 (87.6) *	0/1 (0.0)	20/27 (74.1)	44/45 (97.8) *
Total BI	31/45 (68.9) *	17/24 (70.8)	11/14 (78.6)	3/7 (42.9) *

Total BI AMO + CLA + PPI + BI and TET + MET + PPI + BI, Total BI AMO + CLA + PPI + BI + PRO and TET + MET + PPI + BI + PRO. * p = 0.0124 for total success rate; * p < 0.0001 in 14-day regimens.