



# Har probiotika noen berettigelse i behandlingen av infeksjonssykdom?

Det er en økende vitenskapelig og kommersiell interesse for å bruke mikroorganismer eller probiotika til behandling av en rekke forskjellige tilstander. Dette gjelder i første rekke forebygging og behandling av forskjellige diarétilstander, kreft, bakteriell vaginose, karies, senkning av blodlipidnivåer og forebygging av leddlidelser. Med unntak av noen diarétilstander mangler vitenskapelig bevis for sikker effekt.

Siden antikken har mennesket brukt gjæret melk og melkeprodukter til å bedre fordøyelsen og til å forhindre og behandle infeksjoner. Metchnikoff var den første som demonstrerte at noen bakterier var i stand til å øke vekst av *Vibrio cholerae*, mens andre kunne hindre vekst av denne bakterien (1). I de senere år er det både i Europa og USA registrert en økende interesse for å bruke mikroorganismer til å forebygge og behandle visse infeksjonssykdommer, enten ved å bruke naturlige forekommende produkter med bakterier til stede eller definerte mikrobekulturer, eller en kombinasjon av disse.

Probiotika eller probiotiske bakterier er definert som næringstilsetninger av levende bakterier med lav eller ingen sykdomsfremkallende evne og med positiv effekt på vertens helse. Det diskuteres i dag om probiotiske bakterier bare skal omfatte naturlige forekommende bakterier hos verten eller om det også kan omfatte bakterier som ikke er naturlig forekommende.

Lars H. Vorland\*

*lars.vorland@unn.no*  
Mikrobiologisk avdeling  
Universitetssykehuset Nord-Norge  
9038 Tromsø

\* Nåværende adresse:  
*lars-h.vorland@fhi.no*  
Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Postboks 4404 Nydalen  
0403 Oslo

## Hovedbudskap

- Probiotika synes å virke ved barnediaré forårsaket av rotavirus, pseudomembranøs kolitt og laktoseintoleranse.
- Det er usikkert om probiotika har effekt ved kreft, høye blodlipidverdier, artritt, vaginale infeksjoner, luftveisinfeksjoner og reisediaré.
- Produksjonen av probiotika er ofte dårlig standardisert.

Gjærede melkeprodukter som yoghurt, kefir eller liknende inneholder naturlige probiotiske bakterier, som oftest forskjellige spesier av laktobasiller.

En rekke forskjellige mikrober er blitt brukt som probiotika. De mest benyttede er melkesyrebakterier som inkluderer arter fra laktobasiller, enterokokker og bifidobakterier, samt gjærsopp som *Saccharomyces boulardii* (tab 1).

Probiotika er blitt brukt mot en rekke forskjellige tilstander og sykdommer, men det er få studier av god vitenskapelig kvalitet om bruk av probiotika. Det er likevel mulig å kunne trekke noen konklusjoner.

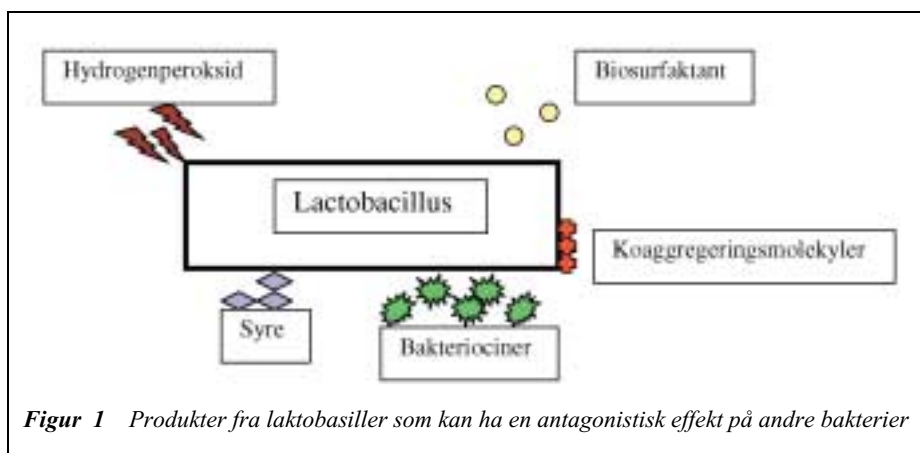
## Gastrointestinale sykdommer

Det er velkjent at man kan få diaré ved blant annet å forrykke normalfloraens balanse eller av infeksjose agenser. Det er forsøkt å forebygge og å helbrede diarétilstander ved probiotika og melkeprodukter. Resultatene er vanskelige å tolke, men det synes som om visse mikrober kan ha en positiv effekt på noen diarétilstander.

Ved gastroenteritter er *Lactobacillus casei* (rhamnosus) GG vist å redusere varigheten av diaré utløst av rotavirus hos barn med nesten 50 % fra 2,9 dager til 1,7 dager (2). I en finsk undersøkelse ble det funnet økt spesifikt antistoffsvar av IgM og IgA mot rotavirus hos barn som fikk *L. casei* GG. Det er derimot ikke godt dokumentert at mikroben tatt profylaktisk, kan forhindre diaréutbrudd. Det er heller ikke dokumentert sikker effekt på reisediaré, men resultatene er motstridende og synes å avhenge blant annet av bakterietype og reise mål. Laktobasiller kan skille ut antibakterielle substanser som kan hemme vekst av andre bakterier (fig 1).

Ved pseudomembranøs kolitt er det godt dokumentert at gjærsoppen *S. boulardii* har en positiv effekt både når det gjelder risiko for å få sykdommen, og ved å redusere varigheten av sykdommen (3). Et preparat, Precosa, er godkjent i Sverige (4). *S. boulardii* bryter ned *Clostridium difficile*-toksinreseptorer i ileum hos kaniner (5), og blokkerer kolera-indusert sekresjon i jejunum hos rotter (6).

Personer med laktoseintoleranse tåler yoghurt bedre enn melk. Det er også vist at yoghurt eller andre gjærede melkeprodukter forbedrer fordøyelsen hos personer med laktoseintoleranse (7). Det er antatt at virkningen skyldes at bakteriene i yoghurt skiller ut betagalaktosidase som bryter ned laktose i tarm, som ellers vil gi fordøyelsesplager.



Figur 1 Produkter fra laktobasiller som kan ha en antagonistisk effekt på andre bakterier

## Kreft

En multicenter placebokontrollert studie viser at *L casei* forlenget den tumorfrie perioden hos pasienter med blærekreft dersom pasientene ikke hadde mer enn én residiverende tumor (8). I gruppen som tok *L casei* var 79% residivfrie etter et år, mot 55% i den gruppen som tok placebo. Man har forsøkt å forklare dette med at bakteriene binder til seg mutagener i tarmen, men flere studier er nødvendige for å kunne si sikkert om probiotika kan ha en positiv effekt på visse krefttyper, og redegjøre for en eventuell virkningsmekanisme.

## Vaginale infeksjoner

Bakteriell vaginose er den vanligste årsak til fluor vaginalis hos fertile kvinner. Den er karakterisert blant annet ved pH > 4,5 og fravær av laktobasiller. Det kan derfor virke logisk at bakteriell vaginose kan helbredes ved å senke pH og å instillere laktobasiller. Det er gjort flere forsøk med å behandle bakteriell vaginose med yoghurt og laktobasiller tatt per os eller instillert ad vaginum. Resultatene har vært sprikende. Dette kan forklares ved forskjell i bakterietype instillert, dose og varighet av behandlingen. Flere kliniske undersøkelser er påkrevd før en endelig konklusjon kan trekkes.

## Andre områder

Det er gjort flere forsøk for å undersøke om probiotika kan ha en gunstig effekt på serumkonsentrasjonen av blodlipider og kolesterol. Man har benyttet forskjellige typer laktobasiller og enterokokker. Resultatene synes å antyde en initial gunstig effekt, men effekten forsvant gradvis.

Det er også hevdet at probiotika kan ha en gunstig effekt på flere leddlidelser, men dette er ikke dokumentert med vitenskapelige studier.

I Finland er det gjennomført en randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie for å undersøke langtidseffekt av probiotika på luftveisinfeksjoner hos barn. I gruppen som fikk probiotika ble det brukt noe mindre antibiotika, og det var en tendens til mindre infeksjoner i luftveiene. Forskjellene var imidlertid ikke statistisk signifikante (9). Det er publisert en undersøkelse som viste signifikant reduksjon av risikoen for å utvikle karies hos barn som drakk et probiotikum med *L casei* blandet i melk, sammenliknet med barn som bare drakk melk (10).

I dyremodeller er det vist at *L casei* gir en økt cellulær immunitet mot influensavirus, og redusert titer mot viruset. Probiotika synes også å kunne øke fagocytose hos mus, og å ha en gunstig effekt på interleukinproduksjonen (11, 12).

## Bivirkninger

De fleste probiotika synes å være trygge, men det er beskrevet tilfeller av fungemi hos pasienter med svekket immunsystem som har fått *S boulardii* som probiotikum. Av an-

**Tabell 1** Mikrober som er aktuelle som probiotika

Lactobacillus species	Bifidobacterium species	Andre species
<i>L acidophilus</i>	<i>B adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>L bulgaricus</i> (delbrueckii)	<i>B bifidum</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>L casei</i> (rhamnosus)	<i>B breve</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L johnsonii</i>	<i>B infantis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L lactis</i>	<i>B lactis</i>	
<i>L plantarum</i>	<i>B longum</i>	
<i>L reuteri</i>		

dre mindre alvorlige bivirkninger er allergi, forstoppelse, tørste og angioødem beskrevet. Det er også skepsis knyttet til å bruke enterokokker som probiotikum på grunn av mulig opptak/spredning av antibiotikaresistens.

Det er problematisk at produksjonen av probiotika kan være dårlig standardisert slik at de verken kvantitativt eller kvalitativt inneholder det som er oppgitt i produktbeskrivelsen.

## Konklusjon

Mange studier antyder gunstig effekt av probiotika på flere sykdommer. I dag synes effekten å være godt dokumentert på barnediare forårsaket av rotavirus, pseudomembranøs kolitt og sannsynligvis laktoseintoleranse. Effekt på andre sykdommer må dokumenteres bedre med gode, kliniske undersøkelser før probiotika tas i vanlig klinisk bruk.

*Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge.*



Se også kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

## Litteratur

1. Metchnikoff. The prolongation of life. London: Heinemann, 1907.
2. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkanen H, Vesikari T. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 399–404.
3. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994; 271: 1913–8.
4. Preparatomtale Precosa. [www.fass.se](http://www.fass.se) (12.7.2002).
5. Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA, Gao N, O'Keane CJ, Castagliuolo I et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology* 1993; 104: 1108–15.

6. Buts JP, De Keyser N, De Raedemaeker L. *Saccharomyces boulardii* enhances rat intestinal enzyme expression by endoluminal release of polyamines. *Pediatr Res* 1994; 36: 522–7.
7. de Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotics – compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl 2): 421–9.
8. Aso Y, Akazan H, Kotake T, Tsukamoto T, Imai K, BLP study group. Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. *Eur Urol* 1995; 27: 104–9.
9. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Poussa T, Nase L et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centre: double blind, randomised trial. *BMJ*; 2001; 322; 1327–9.
10. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Ponka A, Poussa T et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res* 2001; 35: 412–20.
11. Perdigon G, de Macias ME, Alvarez S, Oliver G, de Ruiz Holgado AA. Effect of perorally administered lactobacilli on macrophage activation in mice. *Infect Immun* 1986; 53: 404–10.
12. Miettinen M, Matikainen S, Vuopio-Varkila J, Pirhonen J, Varkila K, Kurimoto M et al. *Lactobacilli* and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma interferon production in human peripheral blood monocellular cells. *Infect Immun* 1998; 66: 6058–62.