

# Studio clinico randomizzato: Effetti di un probiotico multispecie su immunità innata, traslocazione batterica e permeabilità intestinale in pazienti affetti da cirrosi epatica, in confronto a gruppo placebo

A. Horvath, M. Tawdrous, G. Zettel, A. Hartl, S. Lemesch, P. Douschan, E. Krones, W. Spindelboeck, F. Durchschein, F. Rainer, G. Zollner, R. E. Stauber, P. Fickert, V. Stadlbauer (Dipartimento di gastroenterologie ed epatologia, Università Medica di Graz, Austria) - B. Leber, B. Schmerboeck, P. Stiegler (Dipartimento di chirurgia dei trapianti, Università Medica di Graz, Austria) - B. Leber (Centro di ricerche sui biomarcatori in medicina - CBmed, Graz, Austria) - T. Madl, S. Stryeck, (Istituto di biologia molecolare e biochimica, Università Medica di Graz, Austria) - D. Fuchs (Dipartimento di chimica biologia, Biocentre, Università Medica di Innsbruck, Austria)

## Informazioni preliminari

Il sistema immunitario dei pazienti affetti da cirrosi epatica risulta gravemente compromesso e la suscettibilità alle infezioni aumentata. La barriera intestinale danneggiata porta ad un aumento della traslocazione di microrganismi patogeni ed endotossine a causa di "permeabilità intestinale". Nell'ambito di questo studio è stato somministrato un simbiotico multispecie appositamente sviluppato (OMNi-BiOTiC® HETOX\*) con dosaggio giornaliero di 6 gr (15 miliardi di simbionti intestinali).

## Metodo

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, con gruppo placebo di controllo, un team di esperti dell'Università di Medicina di Graz ha esaminato l'influenza di un probiotico speciale su pazienti affetti da cirrosi epatica compensata (n = 101, punteggio di Child-Pugh <12 ) per periodo applicazione di 6 mesi e un ulteriore periodo follow-up di 6 mesi.

## Risultati

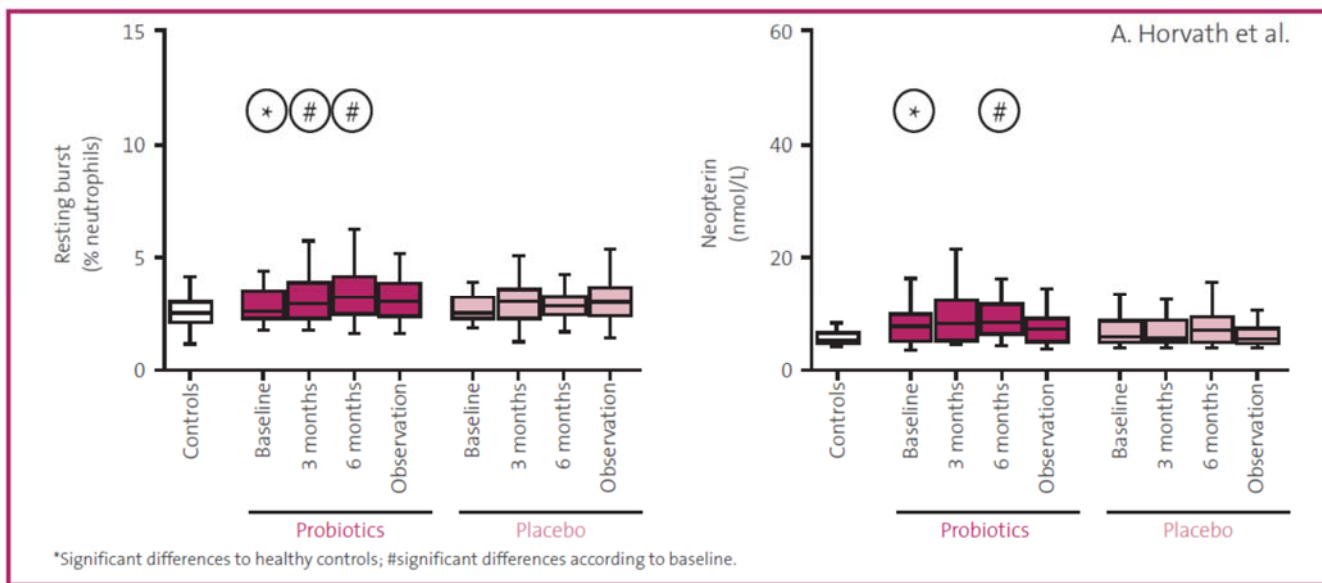
Le funzionalità epatica del gruppo trattato con probiotici, rispetto al gruppo placebo, ha evidenziato un incredibile miglioramento verificato con punteggi di funzionalità epatica standard (Child-Pugh e MELD) è, sebbene la funzionalità epatica nel gruppo trattato, all'inizio dello studio, fosse generalmente di molto peggiore. L'attività dei macrofagi durante il periodo di somministrazione di probiotici (misurata sulla base della neopterin nel siero) ha evidenziato un significativo miglioramento, con un maggiore grado di distruzione di germi patogeni.

Inoltre, la somministrazione di OMNi-BiOTiC® HETOX ha fatto rilevare un burst ossidativo aumentato significativamente. Questa attività immunologica positiva può spiegare il ridotto tasso di infezione nel gruppo *verum* durante la terapia (15 casi contro 28 del gruppo placebo). La disponibilità e collaborazione è stata eccellente nel gruppo probiotico (è stato assunto il 98,9% delle dosi) e non sono state documentate interazioni indesiderabili con altri farmaci. Il confronto dei tassi di *drop out*, molto diversi tra gruppo probiotico (n = 1) e gruppo placebo (n = 11), sembra essere un segnale della riduzione delle endotossine favorita dal probiotico.

## Conclusioni

Nel complesso, OMNi-BiOTiC® HETOX si è dimostrato estremamente efficace in questo gruppo di pazienti ad alto rischio. La suscettibilità alle infezioni, che spesso si registra nei pazienti con disfunzione epatica, è stata ridotta grazie a una migliore funzione immunitaria e, cosa particolarmente importante, la funzionalità epatica è stata significativamente migliorata come dimostrano i punteggi di funzionalità epatica. Ciò significa che, per la prima volta, un probiotico multispecie può essere utilizzato per stabilizzare o migliorare la funzionalità epatica in pazienti con cirrosi epatica, senza necessità di trapianto.

**Pubblicazione originale** (che può essere richiesta presso [literatur@allergosan.at](mailto:literatur@allergosan.at)): Horvath A. et al. "Randomised clinical trial: the effects of a multispecies probiotic vs. placebo on innate immune function, bacterial translocation and gut permeability in patients with cirrhosis". In: Aliment Pharmacol Ther 2016



\* differenze significative in confronto ai valori sani; # differenze significative con base-line

\* Alimenti dietetici con speciali fini medici (dieta equilibrata), per il trattamento dietetico delle disfunzioni epatiche

Io sottoscritta, Mag. Dott. Anna Maria VALLE, MCIL, traduttrice certificata CCIAA e iscritta ai registri CTU e Periti del Tribunale di Udine, quale traduttrice ufficiale ai sensi dell'art. 33 (3) DPR 445/2000 e Direttiva 2010/64/UE, certifico e garantisco con la mia firma che la presente traduzione è fedele e corretta riproduzione in Italiano dell'allegata copia conforme del documento originale in lingua TEDESCA.

Fatto e sottoscritto il [data della certificazione digitale]

**MAG. DOTT. ANNA MARIA VALLE**  
 PERITO LINGUISTICO & CTU DT><ITA><ENG  
 SPRACHSACHVERSTÄNDIGE ~ CERTIFIED LANGUAGE EXPERT  
 RUOLO/REG.NR.492 CCIAA Udine & Tribunale di Udine

Mag. Dott. Anna Maria Valle, MCIL

CTU/Perito al Tribunale di Udine: <https://www.tribunaleudine.it/it/Content/Periti2b73.html?idCP=62789>

# Randomisierte klinische Studie: Die Auswirkungen eines Multispezies-Probiotikums im Vergleich zu Placebo auf angeborene Immunfunktion, bakterielle Translokation und Darmpermeabilität bei Patienten mit Leberzirrhose

A. Horvath\*, B. Lebert†, B. Schmerboeck†, M. Tawdrous\*, G. Zettel\*, A. Hartl\*, T. Madl§, S. Stryeck§, D. Fuchs¶, S. Lemesch\*, P. Douschan\*, E. Kroenes\*, W. Spindelboeck\*, F. Durchschein\*, F. Rainer\*, G. Zollner\*, R. E. Stauber\*, P. Fickert\*, P. Stiegler† & V. Stadlbauer\*

\*Department of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Graz, Graz, Austria. †Department of Transplantation Surgery, Medical University of Graz, Graz, Austria. ‡Centre for Biomarker Research in Medicine (CBmed), Graz, Austria. §Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Medical University of Graz, Graz, Austria. ¶Division of Biological Chemistry, Biocentre, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria.

## Hintergrund:

Das Immunsystem von Patienten mit Leberzirrhose ist stark beeinträchtigt, die Infektneigung erhöht. Aufgrund einer geschädigten Darmbarriere kommt es zu einer erhöhten Translokation pathogener Mikroorganismen und von Endotoxinen via „Leaky Gut“. Im Rahmen dieser Studie wurde ein speziell entwickeltes Multispezies-Synbiotikum (OMNI-BIOTIC® HETOX\*) in einer täglichen Dosierung von 6 g (15 Milliarden Darmsymbionten) verabreicht.

## Methode:

Ein Expertenteam der Medizinischen Universität Graz untersuchte in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie den Einfluss eines speziellen Probiotikums auf Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (n = 101, Child-Pugh Score < 12) über einen Interventionszeitraum von 6 Monaten und einem weiteren 6-monatigen Follow-up.

## Ergebnisse:

Hervorstechend war die eindrucksvolle Verbesserung der Leberfunktion in den gängigen Leberfunktions-Scores (Child-Pugh und MELD) in der Probiotika- im Vergleich zur Placebo-Gruppe, obwohl die Leberfunktion in der Verum-Gruppe zu Beginn der Studie in Summe deutlich schlechter war. Die Makrophagen-Aktivität, (gemessen per Neopterin im Serum) zeigte eine signifikante Verbesserung während der Probiotika-Gabe, wodurch pathogene Keime vermehrt eradiziert wurden. Weiters konnte unter der Gabe von OMNI-BIOTIC® HETOX ein signifikant erhöhter oxidativer Burst nachgewie-

sen werden. Diese positive immunologische Aktivität erklärt die verminderte Infektionsrate in der Verum-Gruppe (15 vs. 28 in der Placebo-Gruppe) während der Therapie.

Die Compliance war in der Probiotika-Gruppe ausgezeichnet (98,9% der Dosen wurde eingenommen), es wurden zudem keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten dokumentiert. Der Vergleich der signifikant unterschiedlichen Drop-out Rate zwischen Probiotika- (n=1) und Placebo-Gruppe (n=11) scheint ein Hinweis auf die Reduktion der Endotoxine durch das Probiotikum zu sein.

## Schlussfolgerungen:

Insgesamt erwies sich OMNI-BIOTIC® HETOX bei dieser Hochrisiko-Patientengruppe als äußerst wirkungsvoll. Die Infektanfälligkeit, wie sie bei Patienten mit Leberfunktions-Störungen gehäuft auftritt, wurde durch eine verbesserte Immunfunktion reduziert, und – was vor allem bedeutsam ist – die Leberfunktion in den gängigen Leberfunktions-Scores deutlich verbessert. Damit kann erstmals ohne Transplantation sondern durch ein Multispezies-Probiotikum – die Stabilisierung bzw. Verbesserung der Leberfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose erreicht werden.

## Originalpublikation (anzufordern unter [literatur@allergosan.at](mailto:literatur@allergosan.at)):

Horvath A et al. Randomised clinical trial: the effects of a multispecies probiotic vs. placebo on innate immune function, bacterial translocation and gut permeability in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016

