UPPSALA
UNIVERSITET

Probiotika

Lösningen på Antibiotikarelaterad Problematik?

Karin Hedin

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2013
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag
Antibiotikans upptäckt i början av 1900-talet förändrade oddsen för stora delar av jordens populationer att överleva en bakteriell infektion. Med detta medicinska fynd följde dock de resistenta bakterierna, som ett sekel senare fortfarande utgör ett hot mot vår hälsa och är ett problem som ständigt växer. Det är dags att finna effektiva men långsiktiga lösningar, och nya rön inom den vetenskapliga forskningen talar för att probiotiska bakterier skulle kunna vara en sådan när det gäller att bota infektionsbaserade sjukdomar.

Det finns en stor mängd dokumenterad data som påvisar probiotikans gynnsamma effekter vid exempelvis sjukdomar som ulcerös kolit, irritabel tarm (IBS), bakterie- och virusinfektioner av tarmsystemet, laktosintolerans samt vid infektion av epitelceller i magsäcken. Därtill bedrivs i nuläget forskning med avsikt att utröna huruvida probiotika kan ha en roll i behandling eller symtomlindring av sjukdomar som HIV, cancer och högt blodtryck.

Syftet med denna uppsats var att undersöka om probiotika skulle kunna ersätta antibiotika vid olika typer av infektionssjukdomar och vilka dessa i sådant fall skulle vara. Resultaten visade att probiotika främst är optimalt som ersättning för antibiotika vid lättare infektioner likt bakteriell vaginos, magsjuka till följd av *E. coli* 0157:H7-angrepp samt vid diarré hos spädgrisar inom djuruppfödningsindustrin. Gemensamt för dessa sjukdomar är att mikrofloran i något avseende har störts varpå infektion har brutit ut, samt att antibiotika som terapeutiskt medel ofta saknar en tillfredsställande grad av effekt. Som exempel på allvarligare sjukdomar belyses i uppsatsen leverencefalopati och ulcerös kolit, där infektioner ofta är medföljande sjukdomen. Det konstaterades att ordination av probiotika bör balanseras mot patientens allmäntillstånd, för att undvika att infektion utvecklas till följd av behandling med levande bakteriekulturer, vilket om än ovanligt dock kan inträffa. Vid livshotande infektioner är av denna anledning behandling med antibiotika att föredra.

Slutligen kunde det konstateras att all minskad användning av antibiotika för att bekämpa den rådande resistensproblematiken är av godo, förutsatt att patienters hälsa inte riskeras. Därtill kräver användandet av antibiotika en reformering. Man bör undvika att göra antibiotikabaserad medicin till det självklara förstahandsvalet då det inte nödvändigtvis är det mest effektiva medlet för att avhjälpa sjukdom.

Inledning
Infektioner och de sjukdomar de för med sig har historiskt varit ett svårbegripligt medicinskt område för människan. Eftersom man saknade förståelse för vad processen bakom en infektion innebar, besatt man heller inte medlen för att bota utan tvingades idka pseudovetenskapliga metoder som i vår tid närmast kan liknas vid ockultism.

Mikroorganismens upptäckt under 1800-talet banade väg för en ny era inom vetenskapen och fungerade som en förlösande faktor för flera tankeföreställningar inom det medicinska området. När den tyske bakteriologen Robert Koch under slutet av seklet påvisade sambandet mellan bakterier och sjukdom, planterades grundtanken till vad som senare skulle utvecklas till modern infektionsbiologi. Med denna revolutionerande upptäckt följde snart ett motmedel i form av antibiotika, vilket till dato är det mest använda läkemedlet i världen mot infektionssjukdomar.

Vad är antibiotika?

Upptäckten av antibiotika i början av 1900-talet kan räknas till en av mänsklighetens största medicinska framgångar. Infektionssjukdomar hade blivit alltmer vanliga i samband med industrialismen och den urbanisering som följde. De var svårbehandlade och de flesta medel på marknaden saknade förmågan att bota och kunde som bäst lindra symptomen. Inte sällan kunde mediciner vara så starka att de som bieffekt skadade patienten. Med antibiotika hade man plötsligt fått ett säkert medel som kunde avhjälpa infektion, vilket resulterade i att infektionsrelaterad mortalitet sjönk drastiskt under mitten av seklet (Zaffiri *et al*. 2012).

Framställning av antibiotika har traditionellt skett på naturlig väg, vilket innebär att mikrober producerar molekyler med kapacitet att verka avdödande (baktericid) eller hämmande på tillväxt (bakteriostatisk) av andra mikrober (Figur 1). Ur detta perspektiv kan det förefalla självklart att ämnen klassificerade som antibiotika har som främsta uppgift att eliminera konkurrens. Ny forskning visar dock att antibiotika evolutionärt kan ha uppkommit som en signalmolekyl att användas mellan mikrober, som när den tillsätts i onormalt stora kvantiteter resulterar i att organismen istället dör (Clardy *et al*. 2009). Den konventionella uppfattningen är dock att syftet med antibiotiska substanser är att konkurrera ut bakterier inom samma nisch (Shlaes 2010).

Figur 1. Ett antibiotikums hämmande (bakteriostatiska) effekt av bakteriell tillväxt. (Wikimedia Commons 2013).

Det finns en stor variation av antibiotika på marknaden idag och de brukar konventionellt kategoriseras efter funktion. En del verkar genom att angripa målbakteriens cellvägg eller genom att störa DNA- eller proteinsyntes, där en vanlig funktion hos det sistnämnda är att blockera ribosomal aktivitet. Andra har som funktion att interagera med gramnegativa bakteriers cellmembran, varpå permeabiliteten ökar vilket leder till att cellen dör. Likväl förekommer det att man kategoriserar antibiotika efter målbakterie hellre än specifika funktioner i substansen. Informationen i stycket är till stor del baserat på Frost (2007).

Risker med antibiotika

Likt alla mediciner kan antibiotika innebära direkta komplikationer för den som använder dem. Vanliga bieffekter sammankopplade till antibiotika är dysbios, det vill säga en störning av mikrofloran (Benno *et al*. 2010), vilket i sin tur kan leda till att infektion eller att

inflammation utbryter. Denna funktion är unik för antibiotika. Variationen av bieffekter relaterade till behandling med antibiotika är stor, och beror främst på doseringsmängd, det specifika preparatet samt hur detta interagerar med personen som använder det.

Emellertid är problembilden associerad med antibiotika främst relaterad till överanvändning i olika former. Ett betydande område utgörs av djuruppfödningsindustrin. Trots att antibiotikabehandling som tillväxtmedel för boskap är förbjudet sedan 1986 i Sverige, förekommer det fortfarande i många andra länder och antibiotika i infektionsavhjälpande syfte förekommer fortfarande. Med detta medföljer alltid en risk att antibiotikaresistens utvecklas, vilken sedan sprids zoonotiskt, det vill säga mellan djur och människa. Även inom vården tenderar man att, trots stränga restriktioner, ordinera antibiotika vid sjukdom där sådan behandling ofta är överflödig (Reid 2006). Denna tradition varierar avsevärt mellan nationer, och Sverige kan räknas till den kategori av länder där det resistensförebyggande arbetet kommit relativt långt. Antibiotikaförskrivning förekommer också i profylaktiskt syfte, där riskerna inte alltid är tillräckligt noggrant övervägda. Dessa faktorer leder på sikt till att öka spridning av antibiotikaresistens i samhället, vilket kan räknas till ett av vår tids största medicinska problemområden.

Den uppenbara risken med antibiotikaresistenta bakterier sätter också en större press på den medicinska forskningen att hitta snabba och varaktiga lösningar. Samtidigt har antalet forskare inom detta område minskat under de senaste trettio åren i kombination med att fler farmaceutiska företag givit upp sökandet efter nya antibiotika (Shlaes 2010). Alternativa lösningar till problemet börjar istället eftersökas och frågan har uppkommit huruvida antibiotika, som en gång betraktades som ett mirakelmedel, har spelat ut sin roll i kampen mot bakteriella infektioner.

Människans mikroflora

Idag vet vi att bakterien som organism inte enbart har sjukdomsalstrande egenskaper. Forskning med avsikt att kartlägga funktioner och levnadscykler hos en stor variation bakteriearter, har visat att flera grupper besitter karaktärsdrag som istället kan verka gynnsamt för människor och djurs hälsa. Följaktligen är de bakteriearter som koloniserar tarmsystemet ur detta perspektiv av speciellt intresse, då det bevisats att de faktiskt är livsnödvändiga för värdorganismen.

Tarmkoloniserande bakterier utgör värdorganismens mikrobiota eller mikroflora. Hos människor etableras den under de första två levnadsåren, och det är främst mikroorganismer från modern, vilka redan är anpassade till att leva i tarmarnas ekosystem, samt från omgivningen som upptas i det egna systemet (Fuller 1991). Tarmfloran utgörs av en komplex bakteriell cocktail på omkring 1000 arter (Benno *et al.* 2010) och gemensamt för samtliga arter är att de kan fästa till receptorer i tarmväggarna, vilket också medför förmågan att kolonisera tarmen. Kartläggning av människans tarmflora har inte varit helt oproblematiskt, då ett stort antal bakteriearter inte är odlingsbara utanför sin normala miljö. Man vet dock att de flesta arter (Tabell 1) är så kallade obligata anaerober, det vill säga bakterier som lever i syrefria miljöer och som till och med kan skadas av syre. Denna typ av bakterie uppskattas vara mellan 100-1000 gånger fler i antal än de aeroba (Guarner & Malagelada 2003). En del arter producerar genom metabolisk aktivitet även antimikrobiella substanser, vilka kan verka hämmande eller avdödande för arter som saknar ett adaptivt utvecklat skydd mot denna typ av kemiska ämnen (Gill 2003). Sådana bakterier kan exempelvis omfatta patogena stammar, som om de lyckas överleva den sura miljön i tarmen, kan vålla sjukdom.

Tabell 1. Tarmflorans bakterier hos en frisk individ. Tabellen baseras på data från Guarner och Malagelada (2003) samt Alonso och Guarner (2013).

Dominerande (obligat anaeroba)	Mindre vanliga (fakultativt anaeroba)
Bacteroider	*Escherichia*
Collinsella	*Enterobacter*
Eubacterium	*Lactobacillus*
Bifidobacterium	*Enterococcus*
Peptostreptococcus	*Klebsiella*
Clostridium	*Proteus*
Peptococcus	
Ruminococcus	
Faecalibacterium	
Lachnospiraceae	
Roseburia	
Alistipes	

Det har länge spekulerats i hur stor grad tarmflorans sammansättning påverkar värdorganismens immunförsvar, men nya forskningsrön visar på att den kan ha en större betydelse för hälsan än vad man tidigare trott. Studier genomförda med djur som saknar en komplett mikroflora visar en större benägenhet till att utveckla sjukdom vid exponering av de patogena bakteriearterna *Salmonella enteriditis* (Collins & Carter 1978) samt *Clostridium botulinum* (Moberg & Sugiyama 1979). Den friska individens tarmflora utgörs av både harmlösa och patogena bakterier, där de potentiellt skadliga grupperna inte utgör ett problem så länge balansen upprätthålls. Man har försökt kartlägga effekter på hälsan då detta jämviktstillstånd störs eller då stora delar av mikrofloran helt slås ut vilket är ett vanligt förekommande scenario efter användning av vissa typer av antibiotika. Likväl är det känt att mikrobiotan påverkas av faktorer relaterade till vår föda, som i vår tid är mer behandlad och steril än tidigare (Fuller 1991). Detta medför att vår tillgång till bakterier, möjligtvis på gott och ont, är mer begränsad än den tidigare varit. En logisk uppföljning på denna problematik är således att undersöka huruvida berikande av bakterier som besitter den naturliga tarmfloran för hälsan gynnsamma egenskaper skulle kunna påverka värdorganismen till det bättre. Det är också denna riktning som stor del av forskningen relaterad till människans mikroflora i nuläget har tagit. I nuläget undersöks också de hälsorelaterade effekterna av att använda prebiotika, vilket omfattar substanser med näringsämnen vilka stimulerar tillväxt av probiotiska bakterier i tarmsystemet.

Den här litteraturstudien avser att behandla ämnet probiotika. Funktionerna bakom vanliga probiotiska bakteriestammar kommer att belysas samt dokumenterade effekter associerade med konsumtion av dessa. Syftet med uppsatsen är att utröna huruvida det är möjligt att vid vissa infektionssjukdomar ersätta antibiotika, vilket länge varit det konventionella valet av medicinering, med probiotika. Det kommer också att undersökas om det finns några potentiella fördelar med en sådan substitution. Frågeställningen kan således formuleras; *Kan probiotika ersätta antibiotika vid infektion och vid vilken typ av infektion skulle detta i sådant fall vara aktuellt? Vilka är de potentiella fördelarna med att frångå antibiotikabehandling till förmån för probiotika?* Resterande del av uppsatsen kommer att klarlägga natur och gemensamma funktioner för vanligt förekommande probiotiska bakterier, samt i viss mån behandla forskning där faktisk ersättning av antibiotika med probiotika har gjorts.

Vad är probiotika?

Grundtanken kring probiotika föddes i början av 1900-talet med nobelpristagaren Elie Metchnikoff. Under ett besök i Bulgarien observerade han hur surnad mjölk, vilket var en vanligt förekommande produkt på landsbygden, tycktes ha en hälsobefrämjande inverkan på landets bönder. Han noterade att de verkade friskare och mindre ofta föll offer för sjukdom än resten av befolkningen. Metchnikoff kom senare under sitt liv att arbeta på ett pastöriseringsföretag och studerade då mjölkprodukter av denna typ. Han hävdade att det måste vara mikroorganismerna som frodades i mjölken som var källan till de hälsogynnsamma effekterna han flera år tidigare hade iakttagit (Benno *et al*. 2010, Parvez *et al*. 2006).

Probiotika (ordagrant "för liv") (Benno *et al*. 2010) är ett samlingsnamn för ämnen som innehåller levande mikroorganismer som tros ha en positiv effekt på hälsan genom att påverka mikroflorans balans (Fuller 1991). Bakterier upptar en stor andel av denna definition, men också en del jästsorter och andra svampar räknas till probiotika (Parvez *et al.* 2006). År 2002 definierade en expertpanel bestående av medlemmar från WHO samt Förenade Nationerna termen som; "live micro-organisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit to the host" (FAO/WHO 2002). Denna benämning tycks idag vara allmänt vedertagen och rymmer en större omfattning än den Fuller myntade på 90-talet, som främst fokuserade på probiotikans floramodifierande effekter.

De arter som idag marknadsförs som probiotika (Tabell 2) är främst mjölksyrafermenterande bakterier. Några av dessa är *Lactobacillus rhamnosus*, *L. acidophilus* samt

Tabell 2. De mest förekommande arterna av mjölksyrafermenterande bakterier för framställning av probiotika. Tabellen är modifierad från originalet (Parvez *et al*. 2006).

Lactobacillus	*Bifidobacterium*	*Enterococcus*	*Streptococcus*
L. acidophilus	*B. bifidum*	*Ent. faecalis*	*S. cremoris*
L. casei	*B. adolescentis*	*Ent. faecium*	*S. salivarius*
L. delbrueckii ssp.	*B. animalis*		*S. diacetylactis*
L. cellobiosus	*B. infantis*		*S. intermedius*
L. curvatus	*B. thermophilum*		
L. fermentum	*B. longum*		
L. lactis			
L. plantarum			
L. reuteri			
L. brevis			
L. rhamnosus			

L. casei, vilka tillhör släktet *Lactobacillus*, *S. thermophilus* från Streptococcifamiljen, bakterier av sorten *Enterococcus* (Saad *et al*. 2013) samt bifidobakterier av slaget *B. bifidum*. Även en del strängar av *Escherichia coli* förekommer i samma syfte (Fuller 1991), men i mindre utsträckning. Mjölksyrefermenterande bakterier har fått sitt namn från sin förmåga att genom metabolisk aktivitet producera mjölksyra som en biprodukt (Gill 2003). Bifidobakterier karaktäriseras ur ett fylogenetiskt perspektiv inte som en mjölksyrabakterie, men bör på grund av sin mjöksyraproducerande egenskap vid nedbrytning ändå betraktas som

en sådan. Gemensamt för flera av arterna är att de naturligt förekommer bland mikrofloran i tarmen, varför man också valt att låta dem ingå i flera av de vanligare probiotikasubstanserna. De anses generellt vara säkra för värdorganismen och saknar patogena anlag (Parvez *et al*. 2006).

Historiskt har mjölksyrafermenterande bakterier använts för jäsning av livsmedel och däribland mjölkprodukter, för att på så vis förlänga livslängden på dessa. Därtill producerar de smakämnen och frigör under nedbrytningsprocessen näringsämnen (Parvez *et al*. 2006). Färska mjölkprodukter blir obrukbara efter 2-3 dagar utan tillgång till kylning, men kan hålla betydligt längre om de tillåts jäsa (Sherwood & Gorbach 2000). De organiska syror som produceras av bakterierna under den degenerativa processen sänker pH och resulterar således i att bakterier som annars skulle angripa produkten hämmas i sin tillväxt eller skadas (Parvez *et al*. 2006).

För att klassificeras som probiotika måste en bakterieart uppfylla en rad olika kriterier (Tabell 3), däribland förmåga att kunna binda in till adhesionspunkter i tarmarna för att således effektivt kolonisera tarmens innandöme. Detta medför följaktligen att bakterien först måste överleva passagen genom mun och magtrakt, där enzymer och starka syror hotar att förstöra den (Saad *et al*. 2012). Bakterien bör alltså ha en resistens till miljöfaktorer av detta slag, men får av uppenbara skäl ej besitta egenskaper som kan verka skadliga för värdorganismen. Probiotikabakteriernas förmåga att kolonisera tarmen är dock temporär och tros hos en människa bestå i mellan 1-3 dagar efter intag (Sherwood & Gorbach 2000). Detta har observerats genom att mäta halten av ett vanligt förekommande enzym vid namn β-glucoronidas, vilket utsöndras av patogena bakterier som koloniserar tarmtrakten, och i tillräckligt stora kvantiteter kan verka harmfullt för värdorganismen. Efter intag av probiotika har man kunnat notera en minskning i halten, vilken kvarstår så länge man fortsätter att dosera med probiotika (Fuller 1991).

Tabell 3. Sammanfattning över idealiska karaktärsdrag hos probiotiska bakterier.
Tabellen är modifierad från originalet (Patterson & Burkholder 2003).

Härstamma från värdorganismen
Vara icke-patogen
Överleva produktions- och förvaringsprocess
Motstå magsyra och galla
Förmåga till adhesion i epitel eller slemhinna
Överleva i tarmsystemet
Producera inhibitoriska substanser
Utlösa en immunrespons
Modifiera tarmflora genom att hämma tillväxt av patogena bakterier

Den hämmande effekten omfattade även de bakteriella enzymerna nitroreduktas samt azoreduktas. Den förhållandevis korta koloniseringstiden kan i viss utsträckning tillskrivas människans effektiva immunsystem, vilket är utformat för att motstå angrepp av såväl harmlösa som skadliga bakterier (Benno *et al*. 2010).

Ytterligare ett kriterium för att en bakterie skall klassas som probiotiskt är att den överlever perioden innan den blir uppköpt av konsumenten (Parvez *et al.* 2006). Det bör dock tilläggas att probiotika också kan förekomma i form av döda bakterier, och det tros då vara deras enzym- eller nukleotiduppsättning som står för de observerbara effekterna (Benno *et al*. 2010).

Probiotikabakteriernas funktion

Effekterna av probiotikaanvändning tyder på att det finns ett flertal gemensamma nämnare i bakteriernas funktion, där adhesionsförmåga till tarmväggen tycks vara av särskilt stor betydelse. Med denna egenskap medföljer flera för bakterien vitala konkurrensfaktorer med patogena bakterier. Större kvantiteter av tarmkoloniserande probiotikabakterier medför färre fria adhesionsreceptorer för andra bakterier - det saknas helt enkelt fästyta nog för andra bakterier (Gill 2003). Detta resulterar också i en hämmande effekt av patogena bakteriers möjlighet till translokation över tarmväggen och in i blodomloppet eller kringliggande vävnad. Studier har demonstrerat att detta kan ha en allergihämmande effekt, genom att förhindra spridning av antigener från födoämnen (Parvez *et al.* 2006).

En betydande del av tarmens immunsystem utgörs av den slemhinna som ligger mellan epitelcellerna och tarmens lumen. Denna består till stor del av glykoproteiner och fungerar som en fysisk barriär, vilken förhindrar direktkontakt mellan bakterier och epitelceller och på så vis inhiberar adhesion. Probiotikabakterier inom framförallt släktet *Lactobacillus*, har visat sig kunna påverka graden av uttryck för generna *MUC2* och *MUC3*, vilka styr produktionen av slem i tarmens epitelceller. Den ökade slemproduktionen resulterar i en högre resistens mot bakterieangrepp (Gill 2003).

Probiotiska bakterier konkurrerar inte enbart med andra arter om koloniseringsyta, men likväl om näringsämnen. Resultat från en studie där man undersökte konkurrenskraften mellan bakterier som normalt finns i mikrofloran och den patogena bakterien *C. difficile* visade att mikroflorabakterierna var mer effektiva i kampen om några av de näringsämnen som finns tillgängliga i tarmarna (Wilson & Perini 1988).

Produktion av antimikrobiella substanser är en viktig egenskap för de probiotiska bakterierna. De förekommer vanligen i formerna av organiska syror samt väteperoxid och koldioxid (Gill 2003). Flera patogena strängar av bakterier från släktena *Clostridium*, *Escherichia*, *Streptococcus* samt *Salmonella* är sedan tidigare kända för att ha en lägre tolerans för den typ av sur omgivning som framförallt de mjölksyrafermenterande probiotiska bakterierna bidrar till (Gorbach 1996). En del arter producerar också rena toxiner, i syfte att direkt slå ut konkurrerande populationer.

Det finns studier som påvisat en immunstimulerande effekt hos probiotikabakterierna. Även om den faktiska mekanismen bakom detta fortfarande är oklar, finns det flera teorier kring hur det kan gå till. Genom translokation in i blodomloppet skulle bakterierna kunna stimulera lymfocyter av typen NK-celler (eng. för natural killer cells) och på så vis initiera en försvarsrespons (Fuller 1991). Produktion av antigener i tarmarna skulle erhålla ett liknande resultat. Därtill finns det studier som indikerar att vissa probiotiska bakterier indirekt kan stimulera aktivitet hos B-celler, makrofager och T-hjälparceller genom att påverka cytokinproduktion. Cytokiner är signalmolekyler involverade i kommunikation mellan celler tillhörande immunsystemet (Saad *et al.* 2013).

Dokumenterade gynnsamma effekter av probiotikaanvändning

Probiotikabakteriernas aktivitet i tarmsystemet beror i stor utsträckning på deras interaktion med värdorganismens egna mikroflora. Då denna kan variera stort mellan individer är det således naturligt att också resultaten varierar. Följaktligen kan detta tillskrivas mer eller mindre samtliga mediciner på marknaden och är inte unikt för probiotika. Påverkan på värdorganismen är också beroende av antalet bakterier man tillsatt (Benno *et al*. 2010). Därtill bör det nämnas att flera av de tester man har utfört i laboratoriemiljö har varit svåra och stundtals omöjliga att översätta *in vivo* (Fuller 1991). Således är det oklart i hur stor utsträckning många av de effekter man har observerat i laboratorier som kan appliceras på människan.

Det finns flera medicinska problemområden där probiotika spekuleras kunna ha en gynnsam inverkan på patienten, antingen genom att verka direkt profylaktiskt, det vill säga förebyggande, eller symtomreducerande. Man tror också att det kan ha som effekt att lindra några av de biverkningar vanligen associerade med sjukdomen. Cancer, HIV, hjärt- och kärlsjukdomar och högt blodtryck är några av de exempel som till dato finns. Än så länge saknas det dock tillräckligt med vetenskapliga bevis för att kunna säkerställa ett samband (Parvez *et al*. 2006). I följande del kommer enbart etablerade gynnsamma effekter av olika sjukdomstillstånd att behandlas.

Inflammatorisk tarm

Flera studier har visat att probiotisk behandling av ulcerös kolit, ett inflammatoriskt sjukdomstillstånd som leder till att tjock- och ändtarm blöder, framgångsrikt har reducerat symptomen. 2004 kunde Sartor fastslå att behandling med ett preparat bestående av bakterieströngen *E. coli* Nissle 1917 hade samma inflammationsdämpande effekt som den etablerade anti-inflammatoriska medicinen mesalazine. Det finns utöver Sartors experiment flera studier som styrker detta resultat. Lika verksam tycks bakterier från *L. rhamnosus* GG vara, vilket demonstrerades i en studie två år senare (Zocco *et al*. 2006). Det bör dock nämnas att *L. rhamnosus* GG inte verkade ha någon inverkan på antalet patienter med återfall, men att dock tidsintervallet mellan dessa märkbart förlängdes.

Också vid irritabelt tarmsyndrom (IBS) (eng. för Irritable bowel syndrome) har probiotika visat sig vara ett effektfullt symtomlindrande medel. Personer med irritabel tarm lider ofta av magsmärtor och störd tarmfunktion till följd av stress, infektion och nedsatt funktion av tarmrörelser (Saad *et al*. 2013). Under en studie 2001 fick en testgrupp om 40 patienter, vilka alla led av irritabel tarm, inta probiotika av sorten *L. plantarum* 299v. Studien pågick i fyra veckor och resulterade i att magsmärtor hos samtliga av deltagarna helt eller i viss utsträckning försvann. Hos 95 procent av patienterna hade också övriga symptom vanligtvis associerade med irritabelt tarmsyndrom minskat. I en placebogrupp, där deltagarna inte behandlades med probiotika, var motsvarande siffra 15 procent (Niedzielin *et al.* 2001).

Bakterie- och virusinfektion i tarmsystemet

Det finns underlag som visar på att diarré till följd av virus- eller bakterieinfektion kan behandlas med probiotika. Bland 32 patienter med infektion orsakad av bakterier från *C. difficile* kunde 84 procent botas efter endast en dos med *L. rhamnosus GG*. 16 procent fick dock återfall 10 dagar efter dosen (Sherwood & Gorback 2000). Hickson med flera (2007) demonstrerade att också en blandad kultur bestående av *L. casei*, *L. bulgaricus* och *S. thermophilus* kan ha en liknande effekt på samma typ av infektion, där antalet insjuknade var färre än normalt. *C. difficile*-relaterade infektioner står för mellan 10-20 procent av diarré

efter antibiotikabehandling (*Saad et al*. 2013). Vid dysbios till följd av behandling med antibiotika kan bakterien, som normalt finns i tarmfloran, växa utan motstånd. Genom att ordinera probiotika i förebyggande syfte kunde alltså antalet insjuknade minskas.

Rotavirus är en av de mest förekommande bakomliggande orsakerna till diarré hos barn i västvärlden. Genom att invadera epitelcellernas mikrovilli i tarmen, vilkas primära uppgift är att uppta näringsämnen, störs cellernas funktion varpå tarmens absorptionsförmåga minskar. Studier har gjorts där man efter dosering med *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei* Shirota *och B. lactis* Bb12 hos patienter med rotavirus kunnat se en reducerad sjukdomsperiod med 1 dag (Saad *et al*. 2013). Med tanke på hur blygsamma dessa resultat är, i kombination med probiotikabakteriernas varierande grad av verksamhet mellan olika individer, kan man hävda att detta resultat bör betraktas med viss skepsis. Flera studier styrker dock probiotikans gynnsamma effekter för behandling av rotavirus, varför man bör anta att detta samband är korrekt (Guandalini 2008).

Infektion av *Helicobacter pylori*
H. pylori påträffas vanligtvis i den mänskliga magsäcken, och är unik bland bakterier då den trots omgivningens mycket låga pH kan överleva och effektivt kolonisera trakten. Överlevnad i denna typ av sura miljö kan tillskrivas bakteriens förmåga att producera ureas - ett enzym som bryter ned urea till koldioxid och ammoniak, vilket i sin tur neutraliserar pH (FAO/WHO 2001). Genom att infektera magsäckens skyddande slemhinna, kan den ge upphov till bland annat magsår och magcancer. Studier har påvisat att mjölksyrabakterier av probiotisk typ kan verka inhiberande för ureasproduktionen, och därför också tillväxthämmande för bakterien (Coconnier *et al*. 1998). Detta har främst observerats *in vitro*, men det finns forskning där liknande effekter har demonstrerats hos människor, vilket kan verka lovande för framtida forskning inom området.

Laktosintolerans
Laktosintolerans är ett vanligt problem i västvärlden och uppstår då laktas, vilket är det enzym vars uppgift är att bryta ned laktos, slutar att produceras. Probiotika har visat sig ha viss effekt i att minska besvären vid laktosintolerans, vilket man härlett till två funktioner; bakterierna producerar laktas när de når tarmen eller att enzymet finns i preparatet redan innan. Studier med varierande resultat har gjorts inom detta område och det är oklart huruvida det finns ett samband mellan probiotikaanvändning och dämpande av symptom relaterade till laktosintolerans. Troligtvis har probiotika i detta sammanhang störst effekt som reparationsmedel för en skadad mikroflora till följd av infektion, där laktasaktivitet redan finns (Fuller 1991).

Negativa bieffekter av probiotikaanvändning
Flera studier har gjorts på detta område i syfte att kartlägga risker med användning av probiotika. Trots att det finns dokumenterade fall där probiotika tros ha haft en ogynnsam inverkan på enskilda individer, bör det understrykas att dessa incidenter drabbat redan sjuka personer, alltså inlagda patienter. Man har exempelvis kunnat se ett samband mellan utveckling av infektion och behandling av patienter med probiotika bestående av Enterococcer, vilket specifikt omfattade strängar resistenta mot antibiotikan vancomycin (Reid & Friendship 2002). Det finns även liknande resultat från studier där man ordinerat synbiotiska preparat, vilket är en kombination av probiotika och prebiotika, där det sistnämnda utgör näringsämnen till mjölksyrafermenterande bakterier, till patienter med akut

pankreatit (Benno *et al*. 2010). Att använda probiotika som ett kosttillskott eller i förebyggande syfte utgör dock ingen hälsorisk för friska individer.

Trots att probiotiska bakterier naturligt inte är patogena, är det således svårt att förutsäga konsekvenserna av att behandla en allvarligt sjuk patient med bakterier. Vid tillräckligt stora kvantiteter är det möjligt att ofarliga mikroorganismer utgör en risk för patienten, exempelvis vid överkolonisering i tarmen. Detta omfattar likväl behandling med probiotika hos spädbarn, där mikrofloran ännu inte etablerats till fullo, och balansen således är mer känslig än hos en vuxen individ. Eftersom konceptet att tillföra probiotika som ett kosttillskott eller i form av läkemedel är relativt nytt, saknas det forskning som behandlar effekterna av långtidsanvändning. Ur samma synpunkt är det också av relevans att studera hur en och samma probiotiska stam påverkar värdorganismen, om använd under en längre period. Därtill bör det nämnas att flera probiotiska bakterier bär på gener som kodar för antibiotikaresistens. Även om de inte uttrycks aktivt i bakterien, kan de genom horisontellt genutbyte passeras till andra, möjligtvis patogena bakterier, vilket också har kunnat bevisas *in vitro* (Benno *et al*. 2010). Om detta förekommer mellan bakterier i naturligt tillstånd är däremot inte klarlagt. Det krävs att fler studier genomförs inom detta område, för att kunna säkerställa att probiotikans effekter endast är gynnsamma.

Probiotika som ett ersättningsmedel för antibiotika

Det finns flera medicinska områden där probiotika kan tänkas ha en betydande roll som infektionsbehandlande medel i substitut för antibiotika. Likväl finns det områden där hypotes har övergått till verksamhet, och man undersökt de faktiska effekterna av detta. I texten nedan kommer olika fall och sjukdomsområden där probiotika har fått substituera för antibiotika att undersökas, för att utröna huruvida det är ett lämpligt ersättningsmedel eller ej.

Infektiösa sjukdomar i samband med djuruppfödning

Ett viktigt användningsområde för antibiotika är inom livsmedelsindustrin och i synnerhet vid uppfödning av grisar och broiler. Denna industri karaktäriseras av en låg tolerans för förluster och kräver således effektiva lösningar. Trots att ambitionen är att föda upp friska djur kan detta medföra kompromisser för hygien-, miljö-, och klimatförhållanden - faktorer som kan resultera i en större benägenhet hos djuren att utveckla infektioner. Inom grisuppfödning finner vi ett tydligt exempel, där spädgrisdiarré till följd av infektion av *E. coli* eller *Cl. perfringens* typ A, är ett växande problemområde. Då sjukdomen har en förlamande effekt på spädgrisens allmäntillstånd i den omfattning att djuren inte är i stånd till att dia, blir de snart nedkylda och avlider inte helt sällan till följd av detta (Ericsson 2009).

Spädgrisdiarré är en vanlig dödsorsak hos unga grisar inom uppfödningsindustrin och har traditionellt behandlats med antibiotika (Reid & Friendship 2002). Detta resulterar vanligtvis i grisens tillfrisknande, men det är ofta nödvändigt att byta mellan olika antibiotikasubstanser för att infektionen skall läkas ut helt och i värsta fall saknar de ordinerade medicinerna effekt. Användningen är tillräckligt frekvent och omfattande för att stimulera utveckling av resistens hos sjukdomsvållande bakterier, vilka om de är zoonotiska kan överföras till människor. Det finns också en stigande oro att antibiotikan lagras i vävnader på djur som behandlas under hela sin levnadstid och mer säkert är att det samlas i naturen i form av kemiska reservoarer (Nunes *et al*. 2012). Följaktligen bidrar dessa faktorer till att öka omfattningen på det i nuläget

rådande resistensproblemet, vilket ej bör betraktas som unikt för grisindustrin utan berör samtliga grenar inom uppfödning.

Grisar föds utan antikroppar i blodet och får det grundläggande immunförsvaret efter födseln genom modersmjölken. Eftersom suggans kapacitet att bilda antikroppar i mjölken är beroende av hennes hälsa, kan miljöfaktorer som stress eller dålig hygien försvaga denna process (Ericsson 2009). Således är grisarna särskilt utsatta under de första levnadsveckorna, innan immunförsvaret har hunnit etableras och det är också under denna period flest infektioner bryter ut.

Ordination av profylaktiskt probiotika i form av *B. cereus* till diande griskultingar visade sig ha en reducerande effekt på antalet incidenter av spädgrisdiarré (Zani *et al*. 1988). Resultat från en annan studie (Shu 2001) indikerade att intag av samma bakterie därtill medförde att griskultingarna inte behövde konsumera en lika stor mängd föda som en kontrollgrupp utan behandling, men ändå uppnådde samma viktökning. Frekvensen av spädgrisdiarré till följd av infektion av rotavirus och *E. coli* har också kunnat minskas till nivåer lägre än vanligt, genom att ordinera *B. lactis*. Probiotikans diarréreducerande effekter gör den i detta sammanhang till ett lämpligt ersättningsmedel till antibiotika. Eftersom en griskulting löper störst risk att insjukna under de första veckorna i livet, när immunsystemet ännu inte är etablerat, kan man också tänka sig att probiotikans immunstimulerande egenskaper kan fungera profylaktiskt mot infektioner, utan de oönskade konsekvenserna vilka medföljer antibiotikaanvändning. Studier har visat att behandling med *L. acidophilus* till spädgrisar resulterade i en ökad andel av vita blodkroppar och kan härledas till ett mer aktivt immunförsvar, vilket stödjer denna hypotes (Pollmann 1980).

Lösningar som medför en minskning i antibiotikaanvändning inom uppfödningsindustrin innebär direkta fördelar för djurens hälsa och sekundära vinster för ekosystemet och samhället. Likväl finns det infektionssjukdomar som drabbar människan där behandling med probiotika istället för antibiotika, tros kunna ge goda resultat, vilket kommer att behandlas i texten nedan.

Leverencefalopati

Leverencefalopati är en allvarlig komplikation associerad med leversjukdomen kronisk hepatit. Sjukdomsorsaker kan härledas till flera faktorer, men betydande tros vara ackumulation av toxiska ämnen i blodet, vilka hos friska individer normalt omhändertas av levern. I synnerhet nivåerna av ammoniak tycks utgöra en kritisk del i sjukdomens utvecklingsförlopp. Den bakomliggande ammoniaksyntesen antas ske i tarmsystemet, där särskilda bakterier bryter ned aminosyror till mindre beståndsdelar. När nivåerna blir för höga, till följd av exempelvis en proteinrik diet i kombination med en nedsatt funktionsduglighet hos levern, uppstår de symptom som förknippas med leverencefalopati. Informationen i detta stycke är till stor del baserad på Bongaerts *et al.* (2004).

Utöver att ordinera patienten till restriktioner i sin kosthållning, förskrivs vanligtvis antibiotika som behandling vid leverencefalopati, för att på så vis eliminera de sjukdomsvållande bakterierna i tarmfloran. Emellertid finns risken att antibiotikan slår ut den hälsofarliga floran men kvarlämnar resistenta bakterier av en annan natur, vilka i tarmflorans näringsrika omgivning frodas. Trots att patienten kan uppleva en förbättring i hälsan kort efter behandlingen, är de långsiktiga effekterna av denna oklara (Bongarts *et al*. 2004). Här skulle därför probiotika kunna utgöra ett alternativ, åtminstone i sjukdomsförebyggande syfte;

genom konkurrens av näringsämnen förhindrar eller hämmar de tillväxt av de ammoniakproducerande bakterierna. Försurning av miljö tros ha en liknande effekt på de patogena bakteriernas aktivitet, och resistenta bakterier efterlämnas inte.

Trots att probiotiska bakterier i regel saknar patogena anlag, bör man dock noggrant överväga riskerna med att behandla en redan allvarligt sjuk individ med levande bakteriestammar. I synnerhet då det finns studier som visat att intag av probiotika under sådana omständigheter verkat hälsoskadligt för patienten, även om faktorerna bakom denna effekt är oklara (Benno *et al*. 2010). Här bör graden av sjukdom tillsammans med utsikterna att tillfriskna balanseras mot de eventuella risker som kan medfölja. I fall där levern måste transplanteras till följd av sjukdomen, bör dock antibiotika vara det främsta behandlingsmedlet, i synnerhet i egenskap av att förebygga infektion vilket är vanligt förekommande vid alla typer av operativa ingrepp.

Tarminfektion av *E. coli* 0157:H7

Antibiotika är det mest ordinerade behandlingsmedlet för ett stort antal infektioner, men ej nödvändigtvis vid tarminfektioner orsakade av den patogena bakterien *E. coli* 0157:H7. Denna sträng av *E. coli* är bland de vanligaste bakomliggande orsakerna till magsjuka, och det är bakteriens förmåga att producera det toxiska ämnet verocytotoxin, annars känt som shiga-toxin, som ger upphov till de symptom vilka uttrycks under sjukdomsperioden. Användandet av antibiotika hos patienter infekterade av *E. coli* 0157:H7 har mött såväl framgång som motslag, vilket har lett till att denna behandlingsform numera betraktas som kontroversiell. Orsaken är att vissa typer av antibiotika har visat sig kunna stimulera utsläpp av gifter hos de patogena bakterierna (Reid 2006) vilket stundtals inducerar den ovanliga men mycket allvarliga följdsjukdomen hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS). Sjukdomsförloppet karaktäriseras av njursvikt och anemi, vilket i omkring 3-5 procent av fallen leder till att patienten avlider (Safdar *et al*. 2002).

Det finns studier som både styrker ett samband mellan behandling med antibiotika och utveckling av hemolytiskt uremiskt syndrom, likväl de som visar på att en korrelation saknas. En del strängar av *Lactobacillus* har vid försök *in vitro* verkat hämmande på toxinutsläpp vid *E. coli* 0157:H7-inducerad infektion och skulle därav utgöra ett säkrare behandlingsalternativ till antibiotika (Reid 2006). I en sådan studie, daterad till 2001, kunde man se en tydlig minskning av shiga-toxinproducerande *E. coli*-bakterier efter att en kultur med patogena bakterier inkuberats tillsammans med populationer av *L. casei* och *L. acidophilus* (Ogawa *et al*. 2001). Det konstaterades att tillräckligt höga koncentrationer av mjölksyra (70 mM) verkade baktericidalt för den patogena strängen, i jämförelse med lägre mängder där tillväxten endast hämmades (7,4 mM).

Det bör dock tilläggas att dessa värden är uppmätta under de mycket gynnsamma förhållanden som studier *in vitro* medför, och att det är oklart huruvida så höga koncentrationer av mjölksyra kan uppnås i naturligt tillstånd. Emellertid har forskning bedrivits där man har använt celler med ursprung från en mänsklig tarm och exponerat dessa för bakterier av *E. coli* 0157:H7, varpå man adderat probiotiska bakterier av typen *S. thermophilus* samt *L. acidophilus* (Resta-Lenert & Barrett 2003). Resultaten visade att de probiotiska bakteriernas interaktion med de humana cellerna verkade inhiberande för förmågan att adhera hos *E. coli* 0157:H7, vilket kan understryka de probiotiska bakteriernas relevans också *in vivo*, vid infektion av *E. coli* 0157:H7.

Bakteriell vaginos
En vanligt förekommande åkomma för kvinnor är infektioner i urintrakt och vagina, och karaktäriseras ofta av en hög återfallsfrekvens. Faktorer vilka kan verka infektionsinducerande kan exempelvis vara överanvändning av spermadödande medel, behandling med antibiotika eller relaterade till individens hygienrutiner (Reid & Bruce 2003). En gemensam nämnare för ovanstående är att samtliga stör den vaginala mikroflorans balans, med resultatet att patogena bakterier tillåts överkolonisera miljön. Eftersom bakteriernas förmåga till kolonisation är beroende av deras kapacitet till adhesion i vävnaden, vilken inte påverkas av mediciner, kan användning av antibiotika inte verka varken förebyggande eller inhiberande för återfall (Reid & Bruce 2003), utan behandlar endast den akuta infektionen.

För bakteriell vaginos, ett sjukdomstillstånd till följd av en överväxt av anaeroba bakterier i vaginan, är metronidazol - ett antibiotikum som generellt verkar mycket effektivt mot anaeroba bakterier, det läkemedel som oftast ordineras i USA. Emellertid är det relativt overksamt mot flera av de vanligaste arterna associerade med bakteriell vaginos, exempelvis *Gardnerella vaginosis* eller bakterier av släktet *Mobiluncus* (Hillier *et al*. 1993). Andelen patienter som tillfrisknar helt efter behandling med metronidazol uppges vara endast 61 procent (Reid & Bruce 2003). Därtill är läkemedlet sammankopplat med ett antal olika bieffekter, däribland störd tarmfunktion, yrsel samt kan i sällsynta fall efter intag av högre doser framtvinga kraftiga reaktioner relaterade till blod- och nervsystem (Reid & Bruce 2003). Också i Sverige är antibiotika det mest förekommande valet av medicinering vid bakteriell vaginos. Detta till trots en påvisat hög frekvens av återfall, vilket indikerar att det inte är en långsiktig lösning.

Eftersom bakteriell vaginos är en konsekvens av en störd mikroflora, är det rimligt att anta att probiotika kan vara en lösning på problemet. Här är bakteriernas förmåga att konkurrera om adhesionspunkter av stor betydelse. Då den vaginala mikroflorans mest dominerande bakterieart tillhör släktet *Lactobacillus*, bör probiotikan således innehålla strängar av denna. I synnerhet då studier demonstrerat att denna mjölksyrafermenterande familj har störst adhesionskapacitet bland de probiotiska bakterierna (Sherwood & Gorbach 2000). Studier från 1992 visade att *L. acidophilus*, ordinerade till patienter med bakteriell vaginos under 6 dagar, resulterade i en förbättring hos 43 procent av deltagarna, vilket kan jämföras med en placebogrupp där inga skillnader kunde uppmätas (Hallen *et al*. 1992). Behandling med probiotika kan vid infektion av bakteriell vaginos inte enbart verka symtomdämpande men likväl som ett säkert, profylaktiskt medel. I nuläget krävs det ofta upprepade kurer med antibiotika för att helt bota patienten från infektionen. Upprepad användning av probiotika på detta vis medför inte de bieffekter som ofta associeras med antibiotika, och kan därav vara ett bättre alternativ om lika effektfullt.

Forskning visar också att probiotika kan effektivisera konventionell medicin och på så vis förkorta sjukdomsperioden. Under ett försök *in vivo* ordinerades 56 av totalt 106 kvinnor med bakteriell vaginos metronidazol i sju dagar i kombination med en 30-dagars kur med *Lactobacillus* GR-1 och *Lactobacillus* RC-14. Resterande deltagare utgjorde en placebogrupp och behandlades endast med antibiotika. Resultatet visade att tillfrisknandet skedde med en dubbelt så hög hastighet hos försöksgruppen än i placebogruppen, vilket demonstrerar att antibiotikans effekt kan förstärkas om kombinerad med rätt typ av probiotika (Reid 2006). Detta förutsätter dock att de probiotiska bakterierna inte är mottagliga för antibiotikan (Bongaerts *et al*. 2004). Huruvida mängden bieffekter vanligtvis associerade med metronidazol var lägre än normalt nämns inte i studien.

Ulcerös kolit
Tidigare i uppsatsen belystes probiotikans dokumenterade effekter för symtomlindring vid ulcerös kolit, där bakteriesträngen *E.coli* Nissle 1917 verkade anti-inflammatoriskt hos patienter drabbade av åkomman. De bakomliggande orsakerna till varför en del personer utvecklar ulcerös kolit är oklara, men man tror att infektion kan vara en inducerande faktor (Saad *et al.* 2013).

Trots att den akuta sjukdomen i sig inte beror av en bakteriell infektion, förekommer antibiotika som ett behandlingsmedel vid ulcerös kolit (Kruis 2004). Orsaken är att förebygga infektiösa utbrott, vilket i högre omfattning drabbar personer med kronisk inflammatorisk tarm än friska personer, i synnerhet hos personer med nedsatt immunförsvar till följd av sjukdomen. Även om motiven är befogade, är effekterna av antibiotika vid ulcerös kolit inte tillräckligt dokumenterade för att styrka användning. Det saknas helt enkelt en betryggande mängd positiva data för att man skall kunna säkerställa att antibiotika i detta sammanhang fungerar (Sands 2000). Baserat på föregående nämnda effekter kan probiotikans roll här diskuteras. Kanske skulle den kunna användas istället för antibiotika främst för att reducera den totala användningen av antibiotika i samhället och därmed minska risken för att resistens uppstår, i synnerhet om antibiotika i sammanhanget saknar effekt. I fall där patienters immunsystem försvagats till följd av sjukdomen bör man överväga de medföljande konsekvenserna vid behandling med probiotika, och i sådana situationer kan antibiotika vara ett bättre alternativ.

Diskussion
Det kan konkluderas att probiotikans positiva effekter har observerats i en rad olika studier. Genom att studera gemensamma funktioner för olika arter, har man funnit att de probiotiska bakterierna besitter en förmåga att konkurrera med patogena bakterier om såväl adhesionspunkter i tarmepitel samt om näringsämnen (Wilson & Perini 1988). Därtill kan de verka tillväxthämmande eller avdödande i samband med produktion av antimikrobiella substanser. Det finns också belägg för att probiotiska bakterier kan stimulera och aktivera värdorganismens egna immunförsvar, med resultat att detta är mer benäget att motarbeta intrång av främmande mikroorganismer och på så vis reducerar risken för att en infektion bryter ut (Gill 2003).

Följaktligen har man observerat de gynnsamma effekterna av bakteriernas verksamhet i samband med en rad olika sjukdomar. Hos patienter med ulcerös kolit och irritabel tarm (IBS) har probiotika i flera fall verkat symtomlindrande (Sartor 2004, Saad *et al*. 2013). Därtill har patienter med diarrésjukdom till följd av bakteriell eller viral infektion i tarmen upplevt en förbättring av hälsan efter probiotikabehandling, och man har hos ett stort antal kunnat observera en minskning av symtom och besvär (Saad *et al*. 2013). Det finns studier som visat att även magsäcken kan skyddas mot bakteriellt angrepp, specifikt av *H. pylori* - den enda kända bakterien som kan fortleva i magtraktens sura pH (Coconnier *et al*. 1998). På senare tid har forskningen fokuserats mot att utröna huruvida probiotika kan ha en plats vid behandling eller symtomlindring av svåra sjukdomar likt cancer, HIV eller hyperoni, det vill säga högt blodtryck. Utsikterna för detta verkar lovande, men det krävs emellertid fler positiva resultat från studier innan man kan konstatera att probiotika kan fungera medicinskt inom dessa områden (Parvez *et al*. 2006).

Trots detta underlag finns det faktorer som komplicerar användandet av probiotika. Att använda levande bakteriekulturer, framförallt som ett behandlingsmedel för en sjukdom, är både omstritt och kontroversiellt. Hur verksamt ett probiotikum är beror främst på dess interaktion med värdorganismens egen, unika tarmflora (Benno *et al*. 2010). Detta medför att effekterna ibland kan vara oförutsägbara och att reaktionen på behandling kan variera mellan olika patienter. Därför kan det vara svårt att på förhand utröna huruvida ett probiotikum kommer att vara verksamt, eller åtminstone i vilken omfattning det kommer att ha effekt. Därtill medför behandling med probiotika av en allvarligt sjuk individ, med ett nedsatt immunsystem, alltid en risk. Här bör man överväga noggrant om oddsen att bli frisk överstiger faran att insjukna till följd av infektion i samband med behandlingen. Vid allvarligare, akuta sjukdomstillstånd bör man av detta skäl troligtvis avvakta behandling med probiotika. Det är också av yttersta vikt att tillämpa rätt typ av bakterie, eftersom vissa arter har visat på en större benägenhet till patogen aktivitet än andra (Reid & Friendship 2002). Eftersom probiotiska bakterier dock generellt inte har hälsofarliga egenskaper, bör dessa restriktioner främst omfatta behandling av sjuka personer med livshotande infektioner. Det finns i nuläget inga belägg för att konsumtion av probiotika skulle utgöra ett hot mot hälsan för friska individer (Benno *et al*. 2010).

Kan probiotika ersätta antibiotika?

Bland de infektionssjukdomar som har behandlats i den här studien, kan det nämnas flera där probiotika skulle kunna utgöra ett potent ersättningsmedel för antibiotika. Inledningsvis kan djuruppfödningsindustrin betraktas som ett sådant. Att fortsätta överanvända antibiotika inom djuruppfödningsindustrin för att bekämpa infektioner som frodas till följd av dåliga hygienförhållanden är, i ljuset av det rådande resistensproblemet, både oförsvarbart och förlegat. I synnerhet när många antibiotika inte fungerar, varpå man måste byta flera gånger under behandling av en och samma infektion (Ericsson 2009). Lösningen är i detta fall inte att behandla symtomen, utan i första hand källan till sjukdom. Genom att förbättra sanitet och miljöfaktorer, kan man reducera risken för att infektion bryter ut. Behandling och profylax med probiotika har i detta sammanhang givit så goda resultat att det bör vara tillräckligt för att motivera att i första hand behandla en infektion med probiotika, och om detta saknar effekt, övergå till behandling med en väl utvald antibiotika. En motiverad, men kostsam lösning är att också testa för vilken bakterie som vållat infektionen, för att på så vis finna det antibiotikum mest lämpat för uppgiften.

Också vid bakteriell vaginos tycks behandling med probiotika vara att föredra framför antibiotika. Eftersom den bakomliggande källan till denna typ av infektion är en störd vaginal bakterieflora, ibland till följd av antibiotikabehandling (Reid & Bruce 2003), är det rimligt att anta att ett preparat, vars funktion är att återställa denna, lämpar sig bäst vid behandling. Probiotika kan därtill verka profylaktiskt mot infektioner, eftersom det konkurrerar med patogena mikroorganismer om adhesionspunkter (Gill 2003). Det skulle kunna argumenteras att det saknas egentliga belägg för att, som första steg i behandlingen, ordinera antibiotika, i synnerhet då den mest ordinerade sorten är relativt verkningslös. Istället borde det vara en sista utväg för att avhjälpa en så enkel infektion som bakteriell vaginos, där probiotika istället borde vara ett första alternativ. Ytterligare en tänkbar lösning är att ordinera probiotika i samband med antibiotikabehandling, för att på så vis reducera antalet återfall, vilket också skulle kunna minska det totala brukandet av antibiotika.

Eftersom studier visat att antibiotika kan inducera bakteriellt toxinutsläpp vid infektion av *E.coli* 0157:H7 (Reid 2006), bör detta troligtvis inte vara ett förstahandsalternativ för att

avhjälpa denna åkomma. Probiotikans kapacitet till att hämma utsläpp av shiga-toxin talar för att det skulle kunna vara ett kraftfullt ersättningsmedel, men fler studier måste göras för att säkerställa denna effekt också *in vivo*.

Vid långt framskriden leverencefalopati kan det vara svårt att motivera användning av probiotika istället för antibiotika. Detta eftersom sjukdomen inte sällan resulterar i att levern måste transplanteras, och antibiotika då är det mest lämpliga förebyggande medlet för infektion i samband med operation (Bongaerts *et al*. 2004). Emellertid skulle probiotika kunna fungera som ett profylaktiskt medel under ett tidigt skeende i sjukdomsförloppet, för att på så vis eliminera ammoniaksyntetiserande bakterier och möjligtvis göra så att processen avstannar. Vid denna typ av åkomma bör behandlingsmedlet troligtvis bestämmas utifrån sjukdomens allvarsgrad och således också patientens övergripande hälsotillstånd.

Vid ulcerös kolit har man sett att intag av probiotika verkat symtomlindrande och haft en lika omfattande anti-inflammatorisk effekt som konventionell medicin (Sartor 2004). Tidigare belystes dock osäkerheten i verkningsgraden hos preparatet mesalazine, som vanligtvis används vid denna typ av behandling, vilket kanske också vittnar om probiotikans effektivitet i sammanhanget. Eftersom infektion ofta drabbar de med ulcerös kolit (Kruis 2004), skulle man kunna tänka sig att probiotika används profylaktiskt för att förhindra uppkomst av sådana, förutsatt att patienten är av god allmänhälsa. Hos individer med nedsatt immunsystem, vilket kan förekomma hos patienter med ulcerös kolit, bör man överväga risken att utveckla en infektion till följd av pribiotikabehandling mot oddsen att tillfriskna. Även om det tidigare är relativt osannolikt, bör det tas med i bedömningen.

Slutligen kan det konstateras att det finns tillräckligt med underlag för att berättiga användning av probiotika istället för antibiotika vid vissa infektionssjukdomar. Probiotika tycks ha som störst användningspotential som profylax och vid lättare infektioner där patientens mikroflora på något vis har störts.

Det bör också tilläggas att all minskad användning av antibiotika är av godo för att minska omfattningen på den rådande resistensproblematiken. Tiden då antibiotika var det självklara valet av medicinering vid alla typer av infektioner är förbi och vi måste nu finna nya lösningar, så att antibiotika kan förbli verksamt när det verkligen behövs och inget annat medel finns att tillgå. Man skulle dock kunna spekulera i huruvida probiotika skulle kunna inducera resistens hos patogena bakterier, på samma sätt som antibiotika, och således löpa en risk att bli obrukbart. Forskningen inom detta område är ytterst begränsad, men genom att studera evolutionens mekanismer kan man dra slutsatsen att det är högst sannolikt att resistens mot de probiotiska bakteriernas antimikrobiella substanser kan utvecklas. Huruvida detta utgör ett hot mot probiotikans verkningsgrad är dock oklart, då deras övriga, infektionshämmande funktioner kan balansera upp för denna förlust.

Eftersom probiotika i dagsläget är ett område som håller på att kartläggas, krävs det att fler studier genomförs och att vi lär oss mer om bakteriernas funktioner. Gårdagens forskning etablerade att probiotika kan fungera som ett behandlingsmedel vid sjukdom. Kanske kommer framtidens forskning behandla hur vi kan effektivisera och på så vis utvidga användningsområdet för denna typ av bakterier? Säkert är att det finns mycket kvar att upptäcka, och att probiotikan är här för att stanna.

Tack

Tack till min handledare Lage Cerenius, för vägledning och goda råd under arbetsprocessen samt till mina kurskamrater, för uppmuntran och konstruktiv kritik under kursens gång. Ett stort tack vill jag tillägna min familj, som med sin outsinliga reservoar av uppmuntran och stöd har väglett mig genom hela mitt akademiska äventyr. Sist men inte minst vill jag ge ett särskilt tack till min man, som vågade ta språnget med mig i jakten på att förverkliga en dröm.

Referenser

Alonso VR, Guarner F. 2013. Linking the gut microbiota to human health. British Journal of Nutrition **109**: 21-26.

Benno P, Ernberg I, Midtvedt T, Norin E, Zachrisson K. 2010. Probiotika - tarmens vänner eller fiender?. Läkartidningen **107**: 907-909.

Bongaerts G, Severijnen R, Timmerman H. 2005. Effects of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment of hepatic encephalopathy. Medical Hypotheses **64**: 64-68.

Clardy J, Fischbach M, Currie C. 2009. The natural history of antibiotics. Current Biology **19**: 437 - 441.

Coconnier MH, Liévin V, Hemery E, Servin AL. 1998. Antagonistic activity against Helicobacter infection in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. Applied Environmental Microbiology **64**: 4573-4580.

Collins FM, Carter PB. 1978. Growth of salmonellae in orally infected germfree mice. Infection and Immunity **21**: 41-47.

Ericsson A. 2009. Effekten av ett probiotikum i en besättning med hög incidens spädgrisdiarré - en pilotstudie. Examensarbete, Veterinärprogrammet, Sveriges Lantbruksuniversitet.

FAO/WHO. 2001. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evalution of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. WWW-dokument 1-4 oktober 2006. http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf Hämtad 2013-02-13.

Frost KJ. 2007. An overview of antibiotic therapy. Nursing Standard **22**: 51-59.

Fuller R. 1991. Probiotics in human medicine. Gut **32**: 439-442.

Gill HS. 2003. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology **17**: 755-773.

Gorbach SL. 1996. The discovery of *Lactobacillus* GG. Nutrition Today **31**: 2-4.

Guandalini S. 2008. Probiotics for children with diarrhea: an update. Journal of Clinical Gastroenterology **42**: 53-57.

Guarner F, Malagelada JR. 2003. Gut flora in health and disease. The Lancet **360**: 512-519.

Hallen A, Jarstrand C, Pahlsson C. 1992. Treatment of bacterial vaginosis with *Lactobacilli*. Sex Transmitted Diseases **19**: 146-148.

Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. 1993. The normal vaginal flora, H_2O_2-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. Clinical Infection Diseases **16**: 273-281.

Kruis W. 2004. Review article: antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics **20**: 75-78.

Moberg LJ, Sugiyama H. 1979. Microbial ecological basis of infant botulism as studied with germfree mice. Infection & Immunity **25**: 653-657.

Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. 2001. A controlled, double-blind randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299v in patients with irratabel bowel syndrome.

European Journal of Gastroenterology and Hepatology **13**: 1143-1147.
Nunes RV, Scherer C, Pozza PC, Eyng C, Daniel L, Bruno G, Vieites FM. 2012. Use of probiotics to replace antibiotics for broilers. Revista Brasileirs de Zootecnia **41**: 2219-2224.
Ogawa M, Shimizu K, Nomoto K, Tanaka R, Hamabata T, Yamasaki S, Takeda T, Takeda Y. 2001. Inhibition of in vitro growth of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* 0517:H7 by probiotic *Lactobacillus* strains due to production of lactic acid. International Journal of Food Microbiology **68**: 135-140.
Patterson JA, Burkholder KM. 2003. Application of prebiotics and probiotics in poultry production. Poultry Science **82**: 627-631.
Parvez S, Malik KA, Kang SA, Kim HY. 2006. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. Journal of Applied Microbiology **100**: 1171-1185.
Pollmann DS, Danielson DM, Peo ER. 1980. Effects of microbial feed additives on performance of starter and growing-finishing pigs. Journal of Animal Science **51**: 577-581.
Reid G. 2006. Probiotics to prevent the need for, and augment the use of, antibiotics. Canadian Journal of Infecton Disease Medical Microbiology **17**: 291-295.
Reid G, Bruce AW. 2003. Urogenital infections in women: can probiotics help? Canadian Research and Development Centre for Probiotics, Lawson Health Research Institute, Ontario.
Reid G, Friendship R. 2002. Alternatives to antibiotic use: probiotics for the gut. Animal Biotechnology **13**: 97-112.
Resta-Lenert S, Barrett KE. 2003. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). Gut **52**: 988-997.
Saad N, Delattre C, Urdaci M, Schmitter JM, Bressollier P. 2013. An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. LWT - Food Science and Technology **50**: 1-16.
Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. 2002. Risk of hemolytic uremic syndrom after antibiotic treatment of *Escherichia coli* 0157:H7 enteritis. The Journal of the American Medical Association **288**:996.
Sands BE. 2000. Therapy of inflammatory bowel disease. Gastroenterology **118**: 568-582.
Sartor RB. 2004. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics and prebiotics. Gastroenterology **126**: 1620-1633.
Sherwood L, Gorbach MD. 2000. Probiotics and Gastrointestinal Health. The American Journal of Gastroenterology **95**: 2-4.
Shlaes DM. 2010. Antibiotics - The perfect storm. 7:e uppl. Springer Netherlands.
Shu Q, Qu F, Gill HS. 2001. Probiotic treatment using *Bifidobacterium lactis* HN019 reduces weaning diarrhea associated with rotavirus and *Escherichia coli* infection in a piglet model. Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrion **33**: 171-177.
Wikimedia Commons 2013. WWW-dokument: http://commons.wikimedia.org/wiki/
File:KB_test.jpg. Hämtad 2013-03-18.
Wilson KH, Perini F. 1988. Role of competition of nutrients in supression of *Clostridium difficile* by the colonic microflora. Infection and Immunity **56**: 2610-2614.
Zani JL, da Cruz F, dos Santos A, Gil-Turnes C. 1988. Effects of probiotics CenBiot on the control of diarrhea and feed efficiency in pigs. Journal of Applied Microbiology **84**: 68-71.
Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. 2012. History of antibiotics: from Salvarsan to Cephalosporins. Journal of Investigative Surgery **25**: 67-77.
Zocco MA, Dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, Novi M, Rigante D, Cazzato IA, Ojetti V, Armuzzi A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. 2006. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. Alimentary Pharmacology and Therapeutics **23**: 1567-1574.