

Probiotyki w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit

Hanna SZAJEWSKA

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci
Akademii Medycznej w Warszawie

hania@ipgate.pl

Kim jestem?

- Specjalista chorób dzieci
- Zainteresowania
 - Medycyna oparta na dowodach (Evidence Based Medicine, EBM)
 - Metodyka badań klinicznych
 - Probiotyki

Dr med. Andrea Horvath



O czym będę mówić?

- Skąd zainteresowanie probiotykami?
 - Czyli o bakteriach w przewodzie pokarmowym
- W jaki sposób można wpływać na mikroflorę?
 - Czyli o probiotykach, prebiotykach, synbiotykach
- Jak ocenić czy probiotyk działa?
 - Czyli które badania są wiarygodne
- Czego się można spodziewać stosując probiotyk?
 - W czasie biegunki
 - W czasie kuracji antybiotykami
 - W leczeniu NZJ

Pytania do Państwa?

- Co to są probiotyki?
- Kto stosuje probiotyki?
- Jeżeli tak, to jakie?
- Jeżeli nie, to dlaczego?

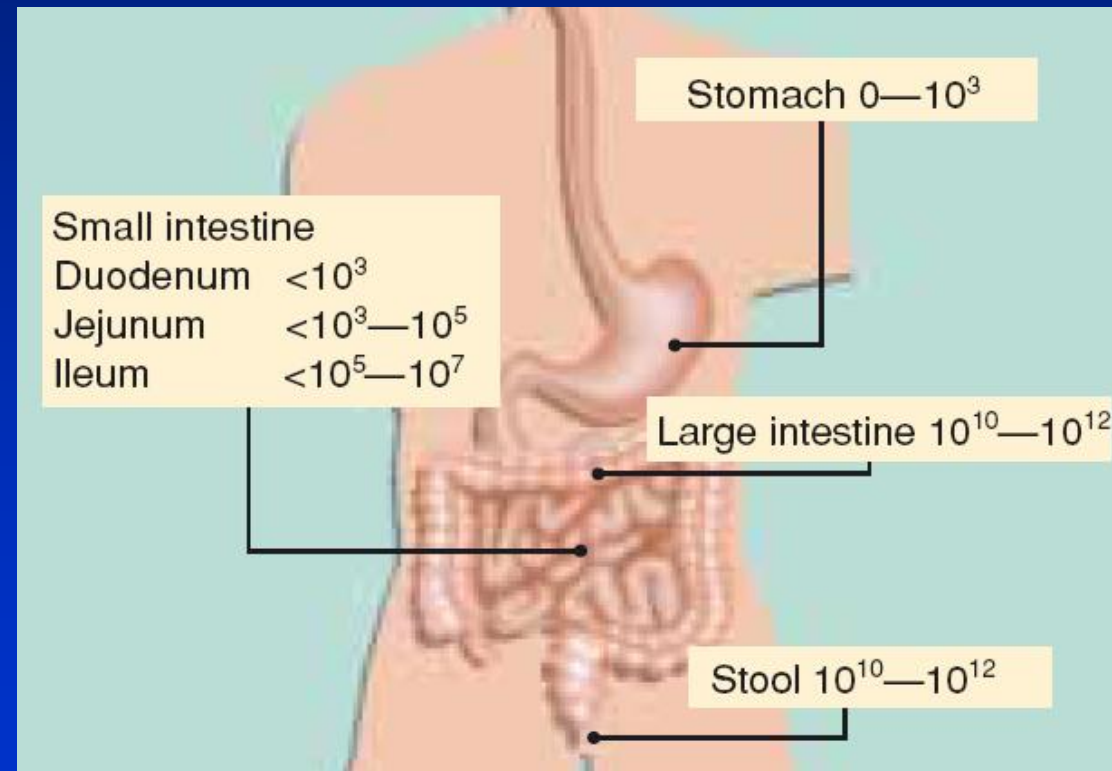
10 : 1

Komórki drobnoustrojów
vs. komórki organizmu ludzkiego

10 : 1

Mikroflora jelitowa, czyli bakterie przewodu pokarmowego

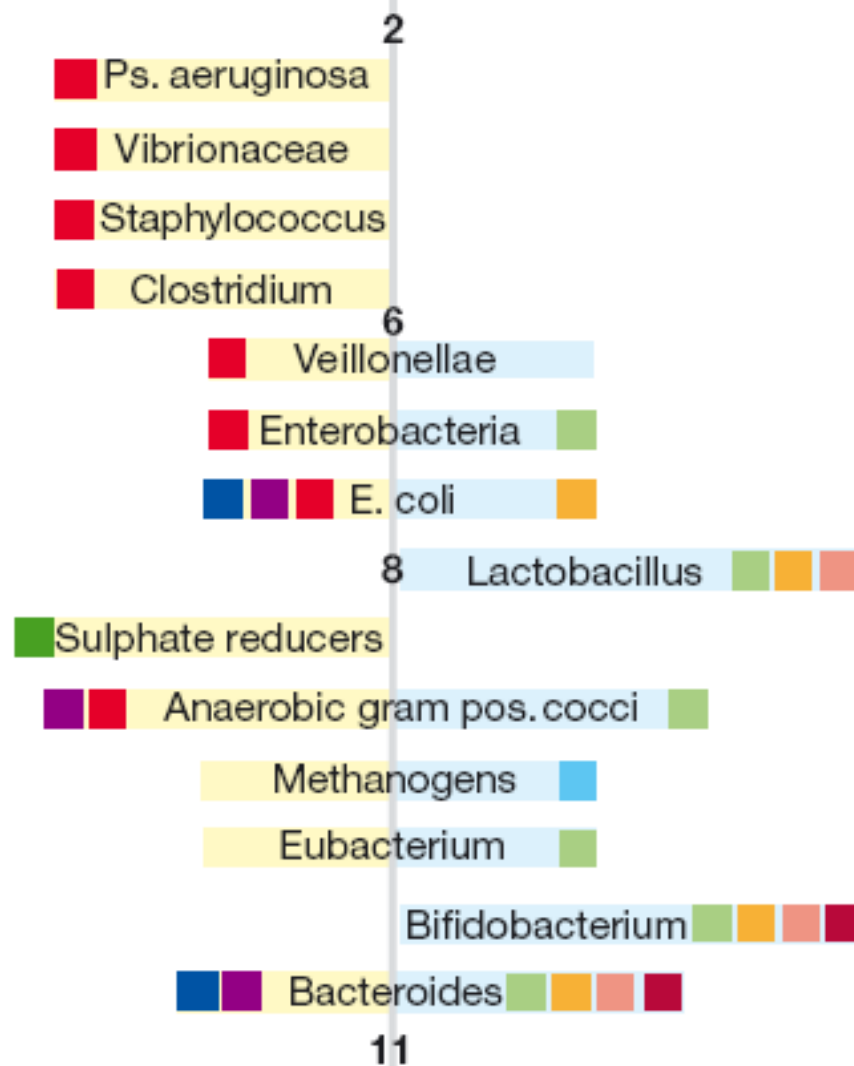
- $10^{10} - 10^{12}$ bakterii/g zawartości jelitowej
- Ok. 300-500 szczepów bakterii



Szkodliwe Korzystne

- Pathogenic (incl. toxin production)
 - diarrhoea
 - constipation
 - infections
 - systemic effects
- Possible carcinogen production
- H₂S production
- Putrefaction

- Prevents the growth of external and/or harmful bacteria (competing colonisation, antimicrobe production, low pH)
- Immune – non-pathogenic boost, prevents tumour formation, lowers cholesterol
- Lowers gas production
- Boosts decomposition and absorption of food components, boosts absorption of minerals
- Synthesis of vitamins



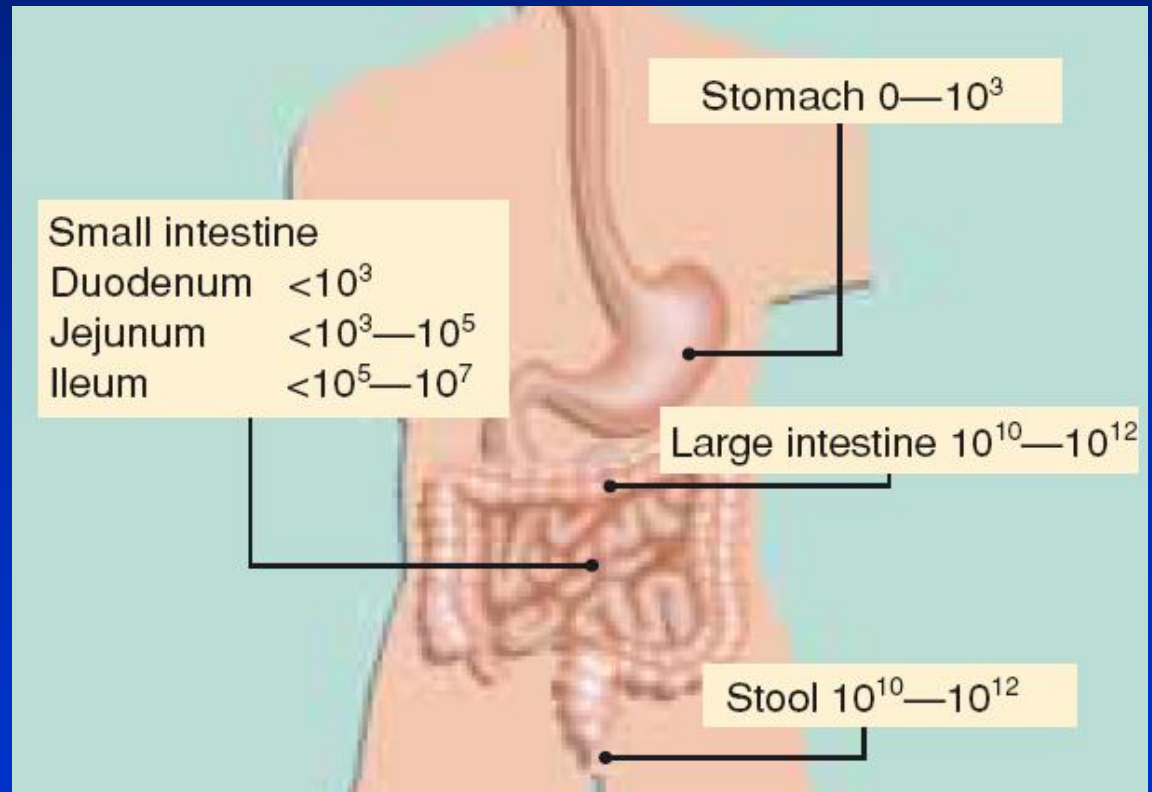
Bacteria quantity log cfu/g of stool

Korzystna rola mikroflory

- Zapobieganie zasiedlaniu przewodu pokarmowego przez bakterie chorobotwórcze
- Modulacja odpowiedzi odpornościowej
- Cytoprotekcja, czyli wytwarzanie czynników chroniących jelito przez czynnikami agresji
- Synteza witamin (np. K, B, PP)

Modyfikacja mikroflory przewodu pokarmowego

Probiotyki

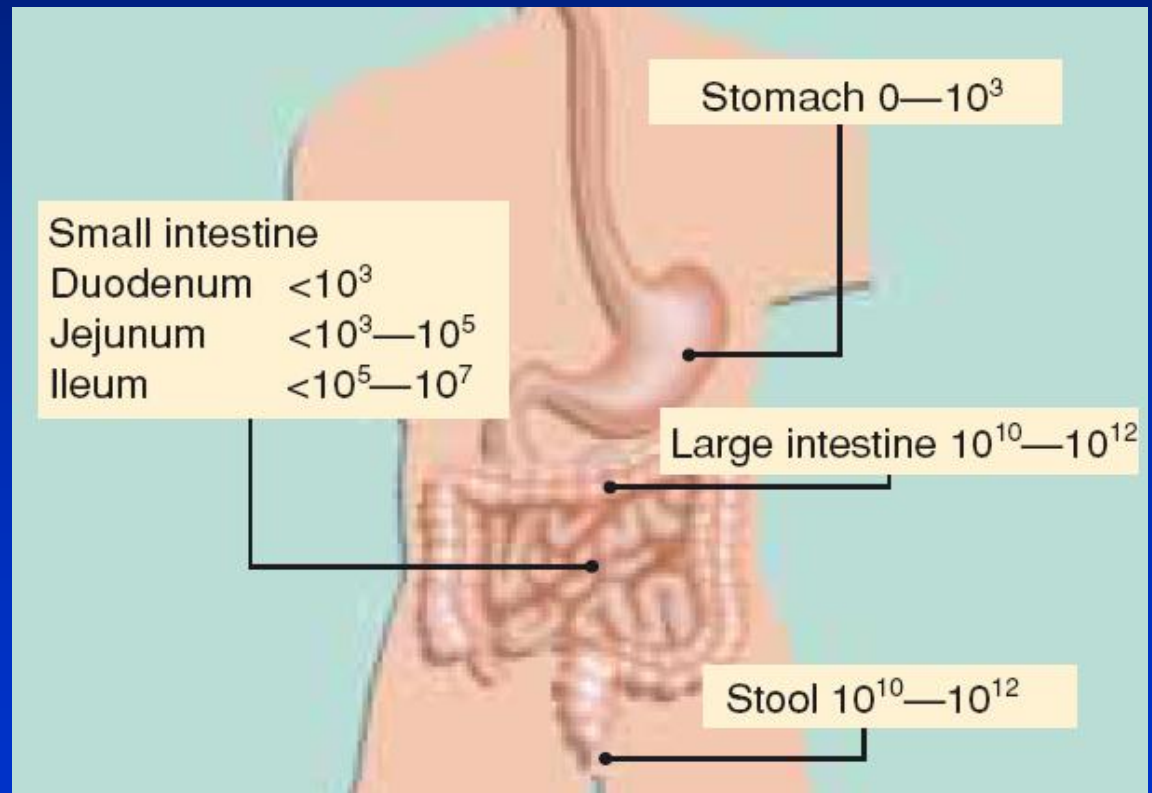


Modyfikacja mikroflory przewodu pokarmowego

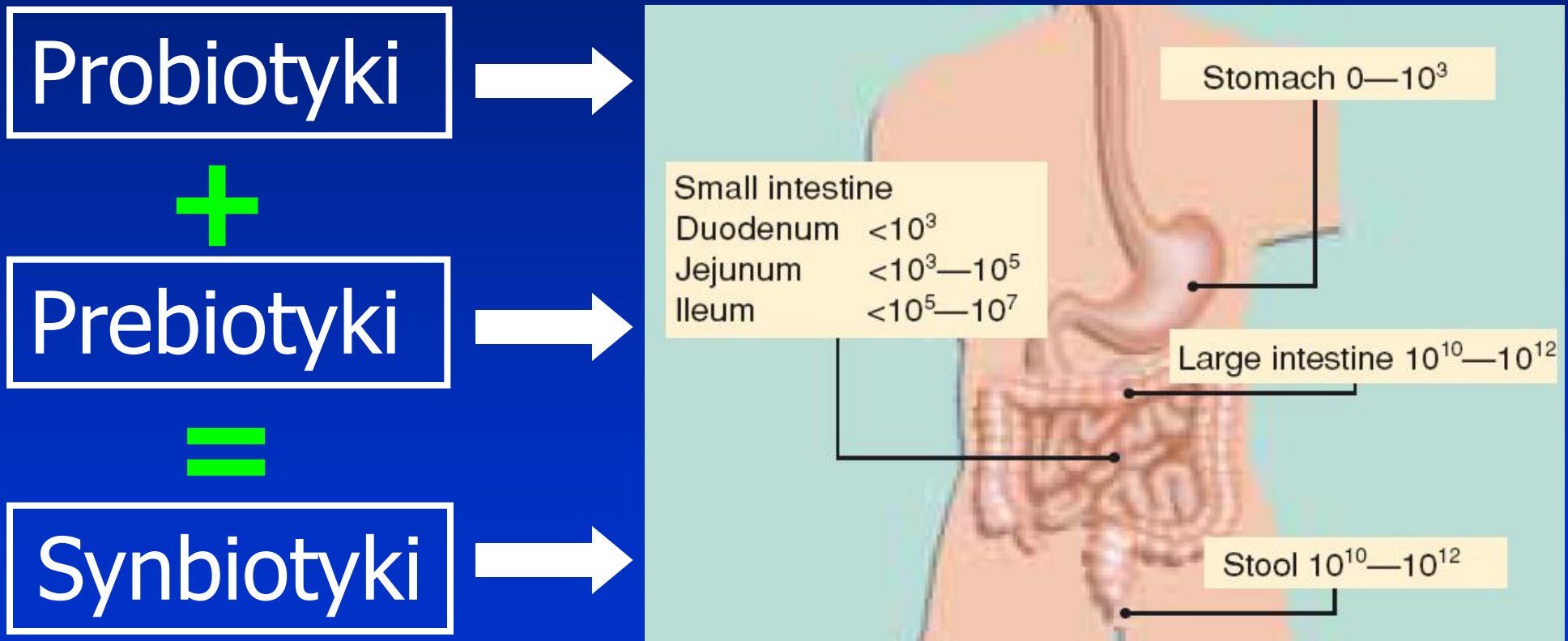
Probiotyki



Prebiotyki



Modyfikacja mikroflory przewodu pokarmowego



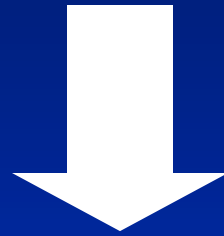
Probiotyki

Żywe, ściśle zdefiniowane drobnoustroje, które wpływają na mikroflorę gospodarza i dzięki temu wywierają korzystny efekt zdrowotny.

Prebiotyki

Składniki pokarmowe nie podlegające trawieniu i wchłanianiu w jelicie cienkim, które wywierają korzystny wpływ na gospodarza poprzez wybiórcze stymulowanie wzrostu i aktywności wybranych mikroorganizmów w jelicie grubym.

Synbiotyki



Probiotyki + Prebiotyki

Drobnoustroje probiotyczne

- Pałeczki kwasu mlekowego
 - *Lactobacillus* (L. rhamnosus GG, L. acidophilus LB)
 - *Bifidobacterium* (B. lactis Bb12)
- Niepatogenne drożdże
 - *Saccharomyces boulardii*

Źródła probiotyków

- Preparaty farmaceutyczne
- Produkty fermentowane

Preparaty farmaceutyczne

Enterol	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Lacidofil	<i>L. acidophilus</i> + <i>L. rhamnosus</i>
Lactiv up	<i>L. acidophilus</i> NCFM, inulina
Lactoral	<i>L. rhamnosus</i> + <i>L. plantarum</i> + <i>B. longum</i>
Lakcid	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
Lakcid forte	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
Probiolac	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. bifidus</i> , <i>Str. thermophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subs. <i>bulgaricus</i>
Trilac	<i>L. acidophilus</i> <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> <i>B. bifidum</i>

Produkty fermentowane

Jogurty

Lactobacillus delbrueckii subs. *bulgaricus*
Streptococcus thermophilus

Kefiry

Saccharomyces cerevisiae
Lactococcus lactis
Leuconostoc lactis
Lactobacillus kefir
Lactobacillus fermentum
Lactobacillus reuteri

Mleko acidofilne

Lactobacillus acidophilus

Produkty fermentowane

Bakterie fermentacji mlekowej

≠

Bakterie probiotyczne

Właściwości probiotyczne są szczepozależne

Nie można ekstrapolować danych o
jednym szczepie na inne, nawet
pokrewne!

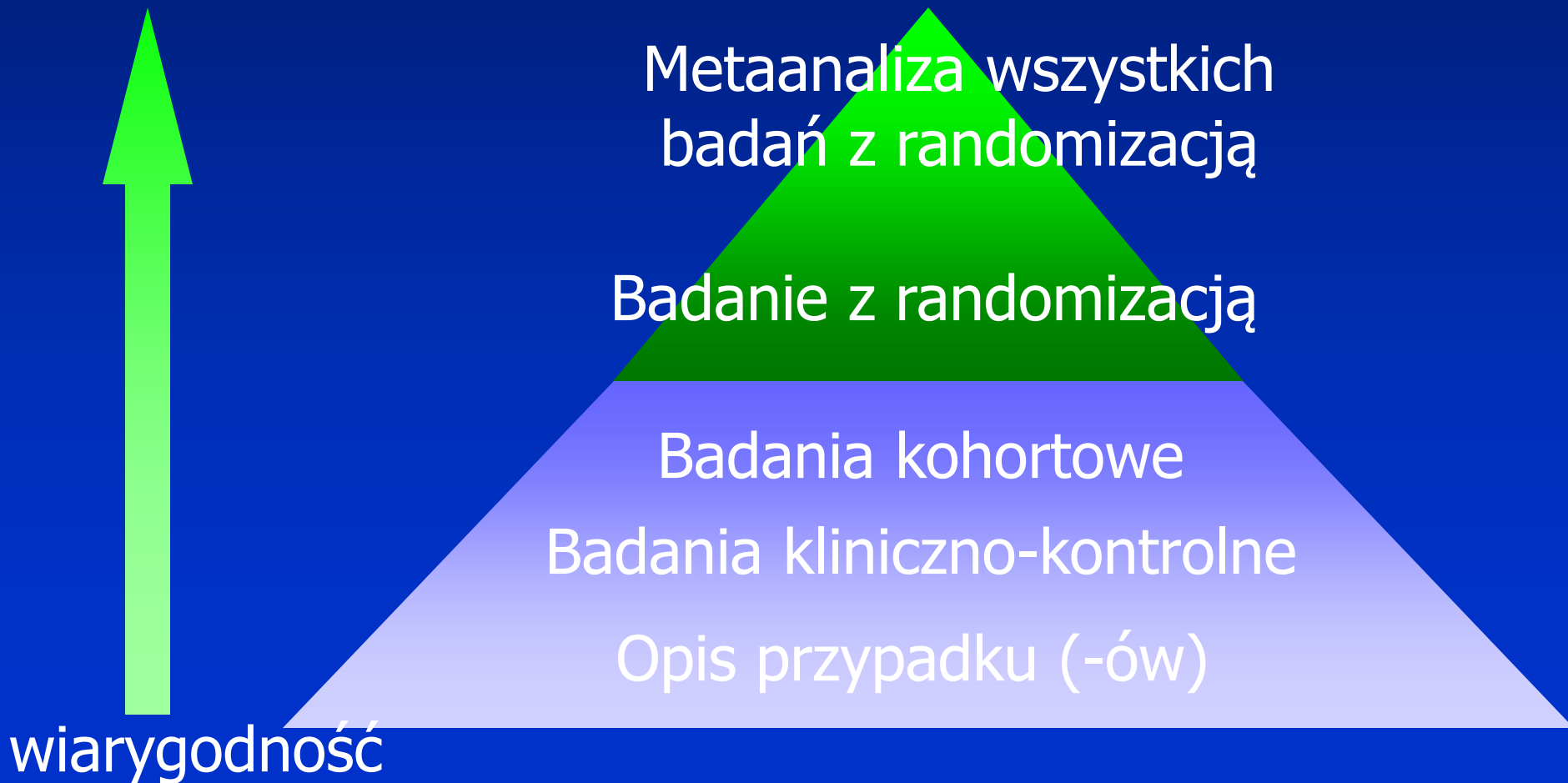
Potencjalne zastosowanie probiotyków

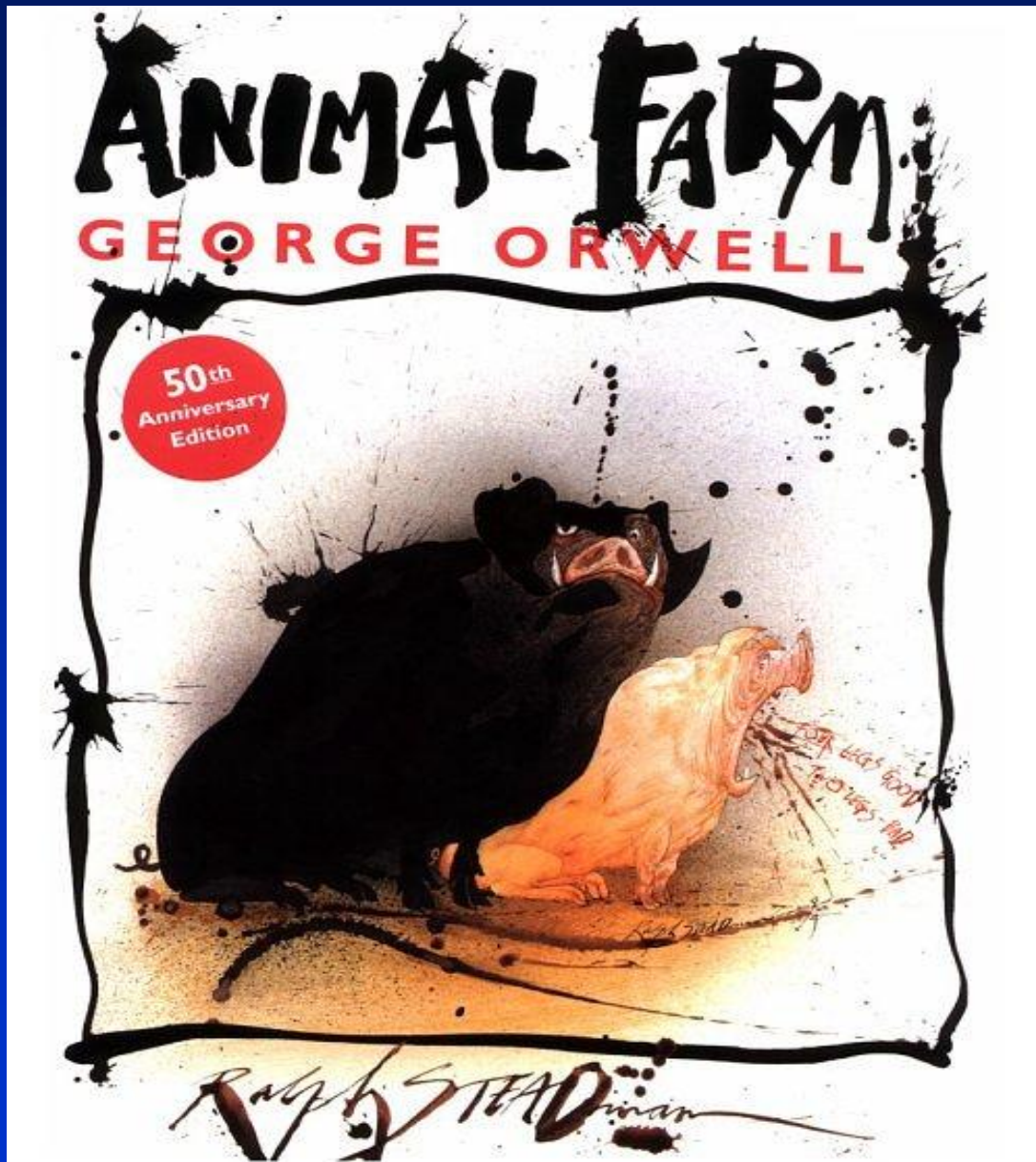
- Leczenie biegunki infekcyjnej
- Zapobieganie biegunce poantybiotykowej
- Zapobieganie alergii pokarmowej
- Nieswoiste zapalenia jelit
- Zespół drażliwego jelita
- Nietolerancja laktozy

Skuteczność probiotyków

- Jak ocenić czy probiotyk działa?
 - Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych
- Czy wszystkie badania kliniczne są tak samo dobre?
 - Nie!
 - Najlepsze: badanie z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby

Hierarchia badań naukowych





'Wszystkie zwierzęta są równe, ale niektóre są równiejsze'

George Orwell

Wszystkie badania są równe, ale niektóre są równiejsze

Ostra
biegunka

Probiotyki w leczeniu ostrej biegunki

- Efekt probiotyków (4 metaanalizy)
 - Skrócenie czasu trwania biegunki średnio o ok. 1 dzień
 - Szczepozależny
 - Uzależniony od dawki
 - Lepszy w biegunkach wirusowych
 - Lepszy u dzieci

Biegunka
poantybiotykowa

Probiotyki w zapobieganiu biegunce poantybiotykowej

- 3 metaanalizy
- Udokumentowano skuteczność
 - Niektórych pałeczek z rodzaju *Lactobacillus*
 - Drożdży *Saccharomyces boulardii*
- Zmniejszenie ryzyka wystąpienia biegunki o ok. 60-70%

Nieswoiste
zapalenia jelit

Rola bakterii w NZJ

- Colitis nie występuje w środowisku bezbakteryjnym
- Występowanie NZJ w miejscach największego nagromadzenia bakterii
- Zaburzenia mikroflory jelitowej u chorych NZJ
- Antybiotyki zmniejszają stan zapalny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego E. coli Nissle 1917

Autor	N	Punkt końcowy	Efekt
Kruis APT 1997	120	Podtrzymanie remisji farmakologicznej	Takie samo jak mesalazyna
Rembacken Lancet 1999	116	Podtrzymanie remisji farmakologicznej	Takie samo jak mesalazyna
Kruis Gut 2004	327	Podtrzymanie remisji farmakologicznej	Takie samo jak mesalazyna

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego *E. coli* Nissle 1917

- W 3 badaniach (n=567), do których zakwalifikowano chorych na WZJG w stanie remisji uzyskanej farmakologicznie, *E. coli* Nissle 1917 podawana przewlekle zapobiegała nawrotom choroby równie skutecznie jak mesalazyna.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- *B. breve*, *B. bifidum*, *L. acidophilus* YIT 0168
 - N=21 (dorośli)
 - Mieszanka probiotyków była skuteczniejsza niż placebo w podtrzymywaniu remisji

Pouchitis

Zapalenie zbiornika kałowego

VSL#3

Pouchitis	Punkt końcowy	VSL#3	Placebo	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Przewlekłe (n=40) Gionchetti Gastroenterology 2000	Nawrót	15%	100%	20% (5-40)	2 (2-2)
Ostre (n=40) Gionchetti Gastroenterology 2003	Nawrót	10%	40%	30% (6-90)	4 (2-33)
Przewlekłe (n=36) Mimura Gut 2004	Nawrót	10%	94%	10% (2-30)	2 (2-2)

VSL#3

- 8 szczepów
 - *B. breve*
 - *B. longum*
 - *B. infantis*
 - *L. acidophilus*
 - *L. casei*
 - *L. delbrueckii* subs. *bulgaricus*
 - *L. plantarum*
 - *Str. salivarius* subs. *themophilus*

Pouchitis

Zapalenie zbiornika kałowego

- W 3 małych badaniach (n=116) oceniono przydatność mieszanki VSL#3 w pierwotnej i wtórnej profilaktyce pouchitis.
- W porównaniu z placebo VSL#3 znacząco zmniejszał ryzyko nawrotu zapalenia, a także jego wystąpienia po raz pierwszy.

Pouchitis

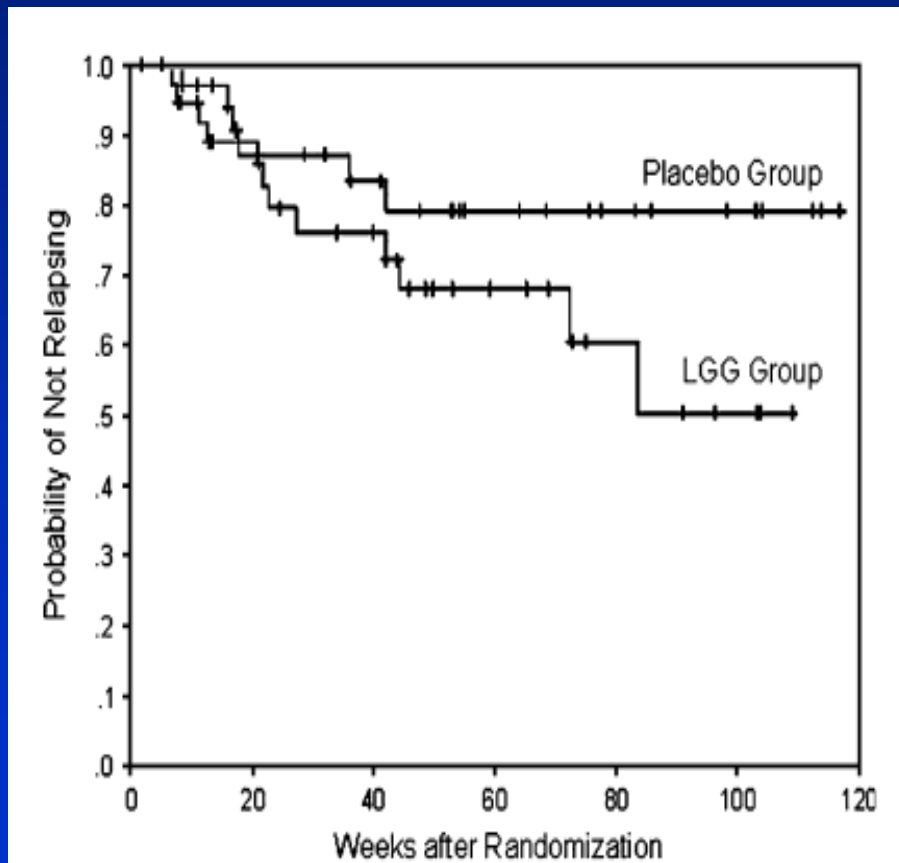
Zapalenie zbiornika kałowego

- Lactobacillus GG
 - N=20 (dorośli)
 - Nie wykazano korzystnego wpływu Lactobacillus GG w porównaniu z placebo

Choroba Leśniowskiego-Crohna

	N		Efekt kliniczny
Lactobacillus GG Bousvaros IBD 2005	75 dzieci	Podtrzymanie remisji	Brak efektu
Lactobacillus GG Prantera Gut 2000	45	Podtrzymanie remisji chirurg	Brak efektu
Lactobacillus GG Schultz	11	Leczenie akt ch. Crohna	Brak efektu
S. boulardii Plein, Hotz Z Gastroenterol 1993	20	Podtrzymanie remisji	↓ Biegunka vs. placebo
E. Coli Nissle 1917 Malchov J Clin Gastr 1997	28	Podtrzymanie remisji	Brak efektu

LGG vs placebo jako uzupełnienie standardowego leczenia dzieci z chorobą Crohn'a



- N=75 (5-21 r.ż.)
- Ch. Crohna (remisja)
- Obserwacja przez 2 lata
- Nawrót
 - 31% vs. 17%
 - RR 1.9 (0.8 to 4.4)
- Czas do nawrotu
 - 9.8 vs. 11 miesięcy
 - p=0.24

Choroba Leśniowskiego-Crohna

- W 2 badaniach z LGG u dorosłych (n=56), w 1 badaniu u dzieci (n=75) oraz 1 badaniu oceniającym *E. coli* Nissle 1917 (n=28) nie wykazano, aby probiotyki zwiększały szansę na uzyskanie remisji lub zmniejszały ryzyko nawrotu.
- W 1 małym badaniu (n=20) *S. boulardii* podawany profilaktycznie chorym w stanie remisji łagodził w porównaniu z placebo nasilenie biegunki podczas nawrotów.

Probiotyki

Nieswoiste zapalenia jelit

- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
 - E. coli Nissle 1917 podawana przewlekłe zapobiegała nawrotom równie skutecznie jak mesalazyna
- Pouchitis
 - VSL#3 znamienne zmniejszała ryzyko nawrotu zapalenia, a także jego wystąpienia po raz pierwszy
- Choroba Crohna
 - Wyniki nie są zachęcające

Synbiotyki

- Badanie z randomizacją, N=18 (dorośli z WZJG)
- Interwencja (1 miesiąc)
 - B. longum + inulina/oligofruktoza
- Punkt końcowy
 - Endoskopia
 - Histopatologia
 - Immunologia (TNF α , IL1 α)
- Wniosek
 - Krótkotrwałe leczenie chorych z aktywną postacią WZJG miało korzystny wpływ na pełny obraz kliniczny

O czym mówiłam?

- Skąd zainteresowanie probiotykami?
 - Czyli o bakteriach w przewodzie pokarmowym
- W jaki sposób można wpływać na mikroflorę?
 - Czyli o probiotykach, prebiotykach, synbiotykach
- Jak ocenić czy probiotyk działa?
 - Czyli które badania są wiarygodne
- Czego się można spodziewać stosując probiotyk?
 - W czasie biegunki
 - W czasie kuracji antybiotykami
 - W leczeniu NZJ

Dziękuję
za uwagę!

hania@ipgate.pl

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego *E. coli* Nissle 1917

Autor	N	Punkt końcowy	<i>E. coli</i>	Mesalazyna	P
Kruis APT 1997	120	Nawrót	16%	11%	NS
		Czas do nawrotu (d)	103±4	106±5	NS
Rembacken Lancet 1999	116	Remisja	68%	75%	NS
		Czas do remisji (d)	44	42	NS
		Długość remisji (d)	206	221	NS
		Nawrót	73%	67%	NS
Kruis Gut 2004	327	Nawrót PP	36%	34%	NS
		Nawrót ITT	45%	37%	NS

Rola bakterii w nieswoistym zapaleniu jelit

	CD	UC	Pouchitis
Występowanie choroby w miejscach nagromadzenia bakterii	<i>Ileum terminale,</i> jelito grube	Jelito grube	Pouch w krętnicy
↑ Adherencja do śluzówki	+	+	?
↑ Inwazja przez śluzówkę	+	+	?
Bypass ↓stan zapalny	+	-	+
Reakcja na antybiotyki	J. grube	-	+
Nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna na bakterie	+	+	?
Zaostrzenie przez patogeny	+	+	?

Cechy idealnego probiotyku

- Ludzkie pochodzenie
- Oporność na działanie kwasu solnego i żółci
- Zdolność przylegania do nabłonka jelita człowieka
- Zdolność kolonizacji przewodu pokarmowego
- Produkcja substancji przeciwdrobnoustrojowych
- Korzystne oddziaływanie na zdrowie człowieka
- Bezpieczeństwo stosowania