

Probiotici 21. veka najnovije preporuke

Prof. dr Ivan Jovanović



Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju KCS
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr Nina Ristić



Univerzitetska dečija klinika Tiršova

Mikrobiom

- Mikrobiota

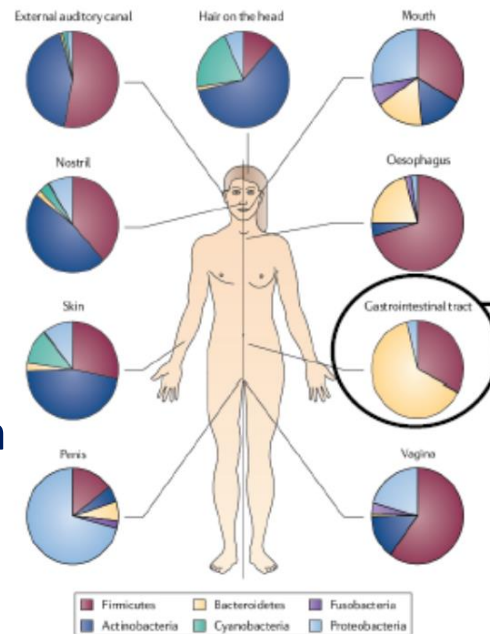
- Mikroorganizmi koji žive u određeno definisanoj sredini

- Mikrobiom

- Širi pojam
 - mikroorganizmi
 - njihovi geni i
 - genom
 - u određenoj sredini

Mikrobiota u GIT-u

- 100 trilionna bakterija
- 10x od broja “humanih” ćelija
- 150x više od humanih gena
- Kolonizacija počinje rođenjem

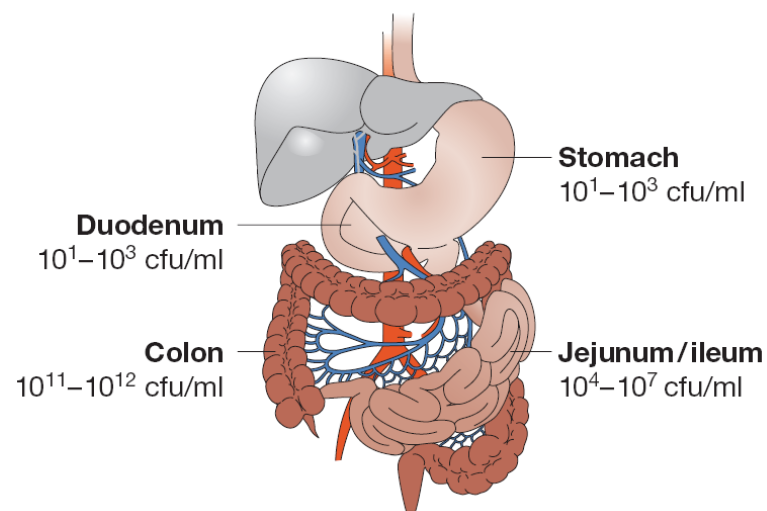


Nat. Rev. Micro. 2011;9:279-290

- Comprised of Bacteria, Viruses, others (Archaea, Eukaryotes)
- Distinctive microbiomes at each body site (gut, lung, skin, mucosa etc.)
- **The Gut Microbiota**
 - Human gut is home to ~ 100 trillion bacterial cells
 - Density of 10^{11} to 10^{12} per gram in the colon
 - Genome size of microbiota at least 150-fold greater than human
 - Large numbers species present, most uncultured

Mikrobiota u GIT-u

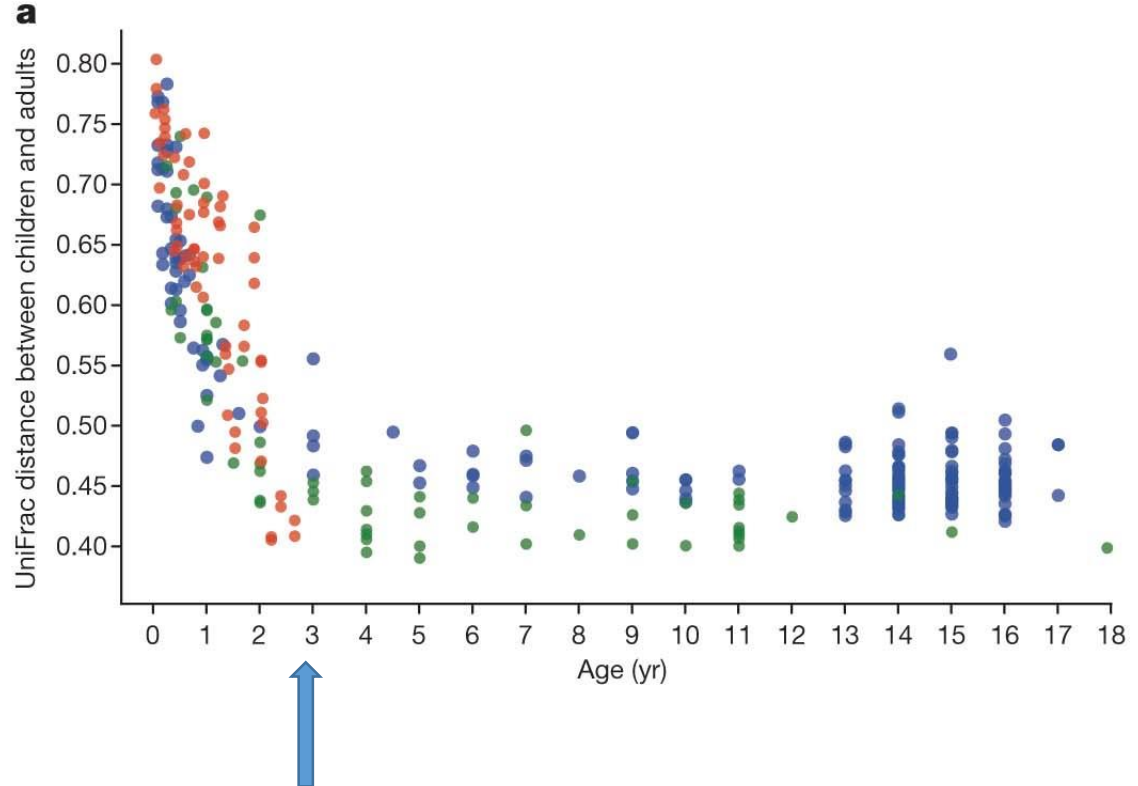
- Više od 1000 sojeva
- Ukupna masa oko **1-2kg samo u crevu**
- Četiri glavne vrste
 - **Bacteroidetes**
 - **Firmicutes**
 - Actinobacteria
 - Proteobacteria
- Svaka osoba ima različit sastav mikrobiote
- Veoma stabilna floraa tokom života



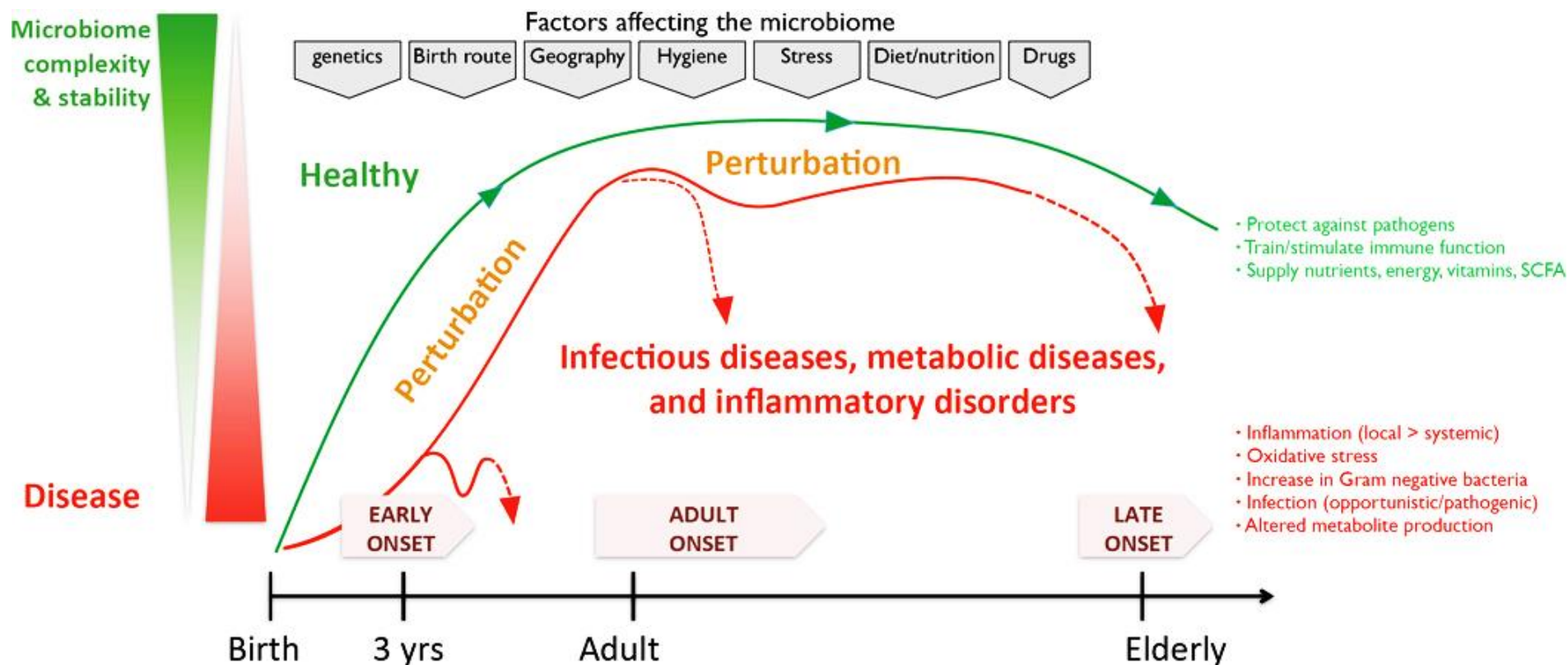
Anaerobic genera	Aerobic genera
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Escherichia</i>
<i>Clostridium</i>	<i>Enterococcus</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Eubacterium</i>	<i>Klebsiella</i>

Mikrobiota u GIT-u

- Kolonizacija započinje odmah po rođenju
- Vaginalna/fekalna (vaginalni porodjaj)
- Mikrobiota kože CC
- Ishrana
 - dojenje vs. formula
- Kompletana kolonizacija
 - 3 godina života



Raznolikost mikrobiote se menja tokom života po uticajem ishrane, gena, lekova, prisustva infekcije



Kriterijumi zdravog digestivnog sistema	Specifične karakteristike digestivnog zdravlja
Efektivno varenje i apsorpcija hrane	Efektivna apsorpcija hrane, vode, minerala Pravilni pokreti creva, normalna evakuacija neizmenjene stolice Bez dijareje, zatvora, nadimanja Normalan nutritivni status
Odsustvo GI bolesti	Nema bolesti povezanih sa kiselinom, GERD, ili drugih gastritisa Nema deficijencije enzima, ni intolerancije ugljenih hidrata Nema IBD, celijakije, niti drugih zapaljenja Nema CRC ni drugih malignih bolesti
Normalna i stabilna crevna mikrobiota	Nema bakterijskog prekomernog rasta u crevu Normalan sastav i vitalnost GUT mikrobiote
Efektivni imuni status i GIT barijera	Efektivna GI barijerna funkcija Normalan nivo imunoglobulina A Normalan broj i aktivnost imunih ćelija
Kvalitet života	Normalan kvalitet života



DEFINICIJE



Probiotici: živi mikroorganizmi koji kada se unesu u adekvatnim količinama izazivaju pozitivne efekte na zdravlje domaćina

Prebiotici: selektivno fermentisani sastojci koji svojim delovanjem dovode do specifičnih promena u sastavu i aktivnosti mikroflore doprinoseći zdravlju domaćina. To su nesvarljivi sastojci namirnica koji selektivno stimulišu rast i/ili aktivnost određenog broja korisnih bakterija u debelom crevu

Sinbiotici: proizvodi koji sadrže i probiotike i prebiotike

Eubioza i disbioza

EUBIOSIS => „normalna“ i „uravnotežena“ crevna mikrobiota, koja ispunjava uslove koristi za zdravlje domaćina (metabolički, imunski, trofički efekti, barijerna uloga)



Za razvoj mikrobiote najvažnije su prve dve-tri godine života

DYSBIOSIS => Nepoželjni poremećaj ravnoteže intestinalne mikrobiote.⁽¹⁾

Najveći deo crevne mikrobiote čine bakterije

(1) Moré MJ, Swidsinski A. Clin Exp Gastroenterol 2015;8:237-55.

PREPORUKE ZA UPOTREBU PROBIOTIKA

- Sigurni dokazi za povoljan uticaj upotrebe probiotika na zdravlje ljudi postoje za: sprečavanje akutne dijareje, dijareje udružene sa upotrebom antibiotika, lečenju pouchitis
- Revidirane su preporuke za upotrebu probiotika u nekrotizirajućem enterokolitisu, dijareji kod dece, IBS-u, inflamatornim bolestima creva i dijareji uzrokovane od *C. difficile* infekcije.
- Prvi put su u preporukama uključeni probiotici kod bolesti jetre, kao i indikacije kod hepatične encefalopatije, NAFLD, NASH i dečje hiperholesterolemije.

successful probiotic trials. This is a new approach for recommendation by the Yale/Harvard workshop faculty, which will be listed in Table 1. There is clearly an indication for recommendations even though they are still grade C to some but grade B to others.

Funkcije mikrobiota

1

- **Odbrana** od patogenih kolonizacijom i kompeticijom za nutritivne, kao i produkcijom antimikrobijskih supstanci

2

- **Jačanje** intestinalne epitelne barijere i indukcijom sekrecije IgA koji limitiraju penetraciju bakterija u tkivo

3

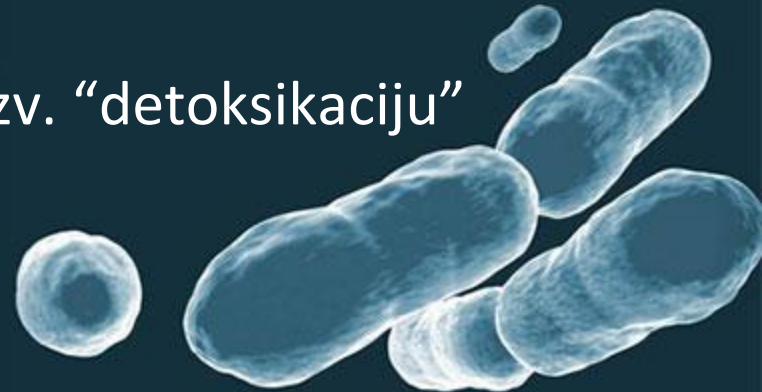
- **Ubrzavanje** apsorpcije hranljivih materija metaboliziranjem nesvarljivih delova hrane

4

- **Kontrola** maturacije i funkcije imunog sistema domaćina

Faktori koji utiču na crevni mikro ekosistem

- Antibiotici i drugi lekovi (CS, kontraceptivi)
- Intestinalne infekcije
- Loše dijetetske navike
 - rafinisana hrana, siromašna u vlaknima, preterano unošenje UH i životinjskih masti
- Stres
- Hlorisana voda
- Radijacija i hemoterapija
- Usporen motilitet (konstipacija)
- Priprema kolona i različiti postupci za tzv. “detoksikaciju”



Zašto bi Vi trebali da budete zabrinuti?

- Veštačko đubrivo i pesticidi
 - sterilizacije zemljišta i vode (hlorisanje)



- Antibiotici, hormoni i drugi lekovi koji se daju živini i stoci

Bolesti udružene sa izmenom crevne mikrobiote

- **Diabetes**

- Tip 1 DM (MyD88-dependent in NOD Mice); Tip 2 DM (TLR & TLR5 Kos)

- **Ateroskleroza**

- Metabolizam holina u TMA

- **Asthma**

- Preterana higijena

- **CRC**

- Enterotoksične *Bacteroides fragilis* i *Fusobacterium*

- **IBD**

- Dysbiosis

Ali i....

- Funkcionalne bolesti creva
- Gojaznost
- Celijakija
- Alergije
- NAFLD/NASH
- Autizam
- Depresija
- Metabolički poremećaji

- *Uticaj genetike i faktora sredine*
- *„Tinjajuće“ zapaljensko stanje*
- *Porast incidence*
- *Geografska povezanost sa industrijalizovanim zemljama*
- *Način ishrane*

Poremećaj crevnog ekosistema- simptomi

- Bolovi u trbuhu ili grčevi
- CRC
- Konstipacija ili dijareja
- Nadimanje
- Zamaranje
- Slabost nakon obroka
- Gasovi
- Loš zadah
- Odor
- Alergije na hranu
- Hipoglikemije
- Nemogućnost slabljenja
- Poremećaj crevnog pražnjenja
- Svrab oko anusa
- Loše varenje
- RA
- Nervoza



Probiotici: definicija



- WHO i FAO (2002):
 - “živi mikroorganizmi koji kada se primene u adekvatnoj koncentraciji povoljno utiču na zdravlje ljudi (domaćina)”
- (2014) Kulture mikroba koje u kontrolisanim studijama pokazuju dobit za ljudsko zdravlje:
 - definisane vrste (soj, rod, proizvođač)
 - živi broj mikroba (najmanje $1 \cdot 10^9$ CFU)
 - dokazana bezbednost i efikasnost
 - žive kulture u fermentisanoj hrani nisu probiotici!

Efekti probiotских kultura

- Direktni

- Pomažu u varenju
- Antiinflamatorni efekat
- Trofički efekat

- Indirektni

- Uticaj na enzimsku aktivnost
- Promena pH
- Uticaj na imuni sistem



Mehanizam delovanja probiotika

1. Vezivanje toksina (iz hrane; bakterijskih)
2. Sprečavanje kolonizacije i adherencije na sluznicu kolona
 - jačanje crevne mukozne barijere
3. Sekretija antimikrobnih supstanci
 - Bakteriocidi i bakteriostatici
4. Modulacija imunog odgovora
 - Povećanje koncentracije cirkulišućih imunoglobulina (IgA)
 - Smanjenje sekrecije proinflammatoryh citokina
 - Mobilizacija granulocita (Povećanje aktivnosti nespecifične imunofagocitoze)
5. Enzimska aktivnost



Terapijska upotreba probiotika

- Sigurni efekti
 - Akutni virusni gastroenteritis
 - Antibiotiski proliv
 - IBS
 - Paučitis
 - Putnička dijareja
- Mogući efekti
 - Hronična opstipacija
 - Cistična fibroza
 - Helicobacter pylori
 - Ulcerozni kolitis
- Pojedinačni izveštaji
 - Akutni pankreatitis
 - Kolageni kolitis
 - Kolorektalni karcinom
 - Kronova bolest
 - Dijareja u TPN
 - Intolerancija na laktozu
 - NESH



Najčešće probiotske kulture u upotrebi

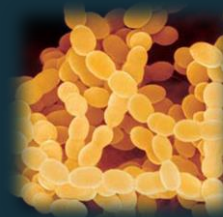
- **Lactobacillus**

- Acidophilus
- Casei
- Rhamnosus GG
- Johnsonii
- Plantarum
- Salivarius



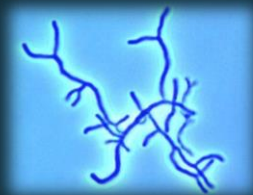
- **Streptococcus saliv. ss. Thermophilus**

- **Enterococcus**
 - Faecium
 - Faecalis



- **Bifidobacterium**

- Animalis
- Lactis
- Bifidum
- Breve
- Longum
- Bulgaris



- **Sach.boulardi**

- **E.Coli Nissle 1917**





Saccharomyces boulardii **CNCM I-745**

Principi delovanja



Henri Boulard

Saccharomyces Boulardii (kori tropskih vočki - mangostinu i ličiju)

Mehanizam dejstva

7 ključnih tačaka

L. McFarland, WJG; 2010,16, 2202-22

Toksini povećavaju sekreciju vode

Bakterije uništavaju čvrste spojeve i prolaze kroz mukoze

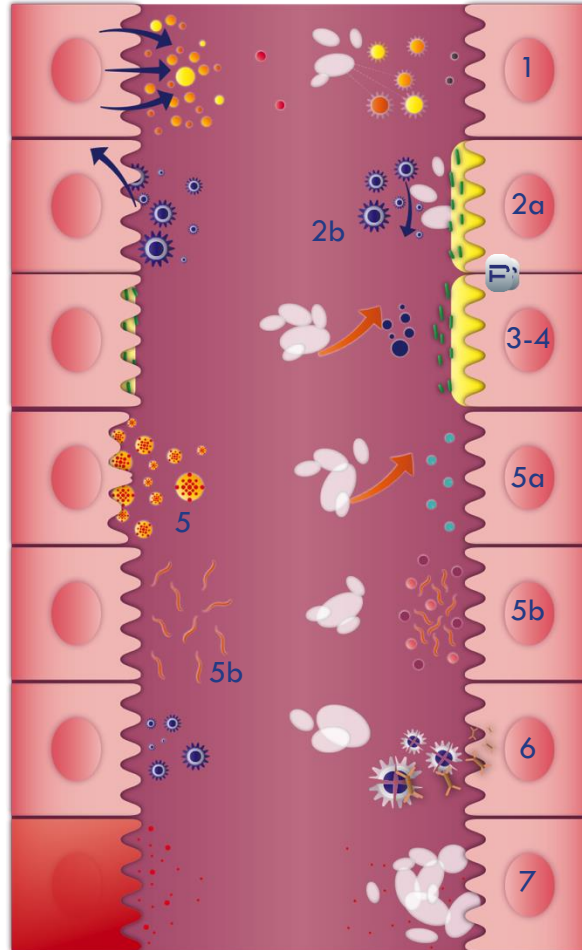
Izmenjena crevna mikrobiota pod dejstvom antibiotika

Virusne infekcije uništavaju zrele enterocite

Smanjenje aktivnosti disaharidaze uzrokuje osmotsku dijareju

Smanjenje IgA

Inflamacija



Delovanje u lumenu creva

1. Antitoksični efekat protiv
 - a. *C. difficile* toksina A i B
 - b. Cholera toksina
 - c. *E. coli* LPS
2. Antimikrobno delovanje
 - a. Zaštita čvrstih spojeva
 - b. Prijanjanje bakterija na Sb CNCM I-745
3. Modulacija crevne flore
4. Metabolička aktivnost
 - a. povećanje nivoa SCFA

Trofičko delovanje

5. Enzimska aktivnost
 - a. Povećanje nivoa poliamina/pospešuje sazrevanje enterocita
 - b. Povećanje nivoa disaharidaza i metaloproteinaza
6. Povećanje sintezu IgA/jaćanje odbrambenih sposobnosti sluznice GIT-a

Delovanje na nivou mukoze – Antiinflamatorni efekat

7. Smanjuje sintezu pro-inflamatornih citokina (cell signaling)

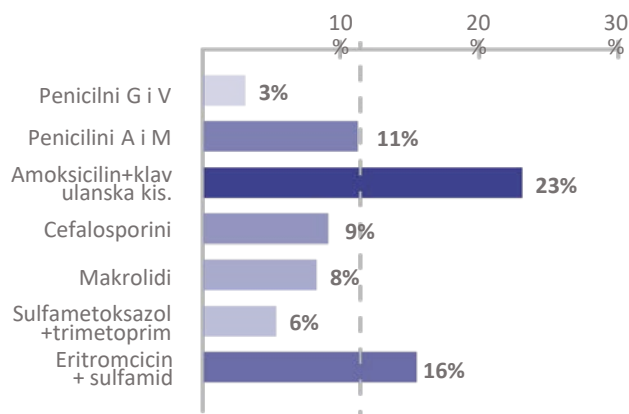


Rezistentnost probiotika na različite antibiotike

 Antibiotic susceptibility	Penicillins				Cephalosporins			Macrolides				Fluoro-quinolones		Other		
	Penicillin	Clacilin	Amoxicillin	Amoxicillin clavulanic acid	Cefazolin	Cefepime	Cefixime	Azithromycin	Clarithromycin	Clinamycin	Pristinamycin	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Doxycycline	Colistin	Metronidazole
<i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis DSM17930																
<i>L. casei</i> var <i>rhamnosus</i> Lcr35																
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5																
<i>Bifidobacterium lactis</i> BB12/DSM 15954																
<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101																
<i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102																
<i>Lactobacillus lactis</i> LA 103																
<i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104																
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LA 801																
<i>Bacillus clausii</i> OC Unknown strain																
<i>Bacillus clausii</i> NR Unknown strain																
<i>Bacillus clausii</i> SIM Unknown strain																
<i>Bacillus clausii</i> T Unknown strain																
<i>Lactobacillus paracasei</i> Unknown strain																
<i>Lactobacillus acidophilus</i> Unknown strain																
<i>Bifidobacterium bifidum</i> Unknown strain																
<i>L. casei</i> var <i>rhamnosus</i> GG ATCC 53109/GM 18243																
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745																

Sh. Boulardii pokazuje otpornost na sve antibiotike.
Nije potrebno praviti vremensku distancu od primene antibiotika i Sh.boulardii

Amoksicilin sa klavulanskom kiselinom najčešći je uzročnik dijareje povezane sa antibioticima (AAD)



Zdravstvene implikacije AAD:

- Ne postoji specifična terapija
- Prekidanje primene antibiotika pogoršava osnovnu bolest
- Produžena primena povećava rizik od *C. difficile*

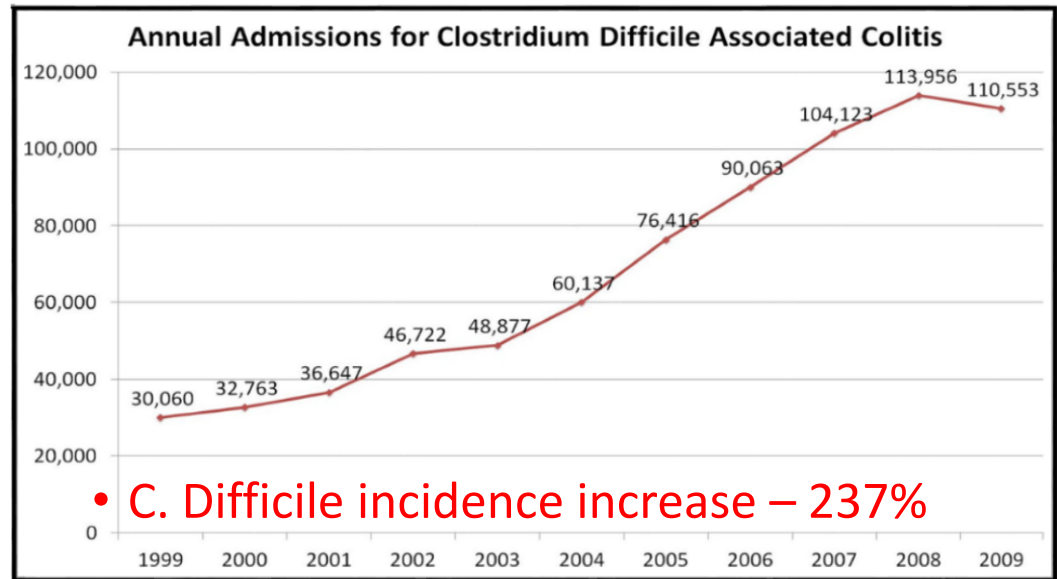
Incidenca dijareje povezane sa antibioticima je 17.5% kod adultnih hospitalizovanih pacijenata

- Antibiotici sa najvišim stepenom povezanosti sa pojavom dijareje su:
 - **Ampicilin**
 - **Cefalosporini**
 - **Klindamicin**

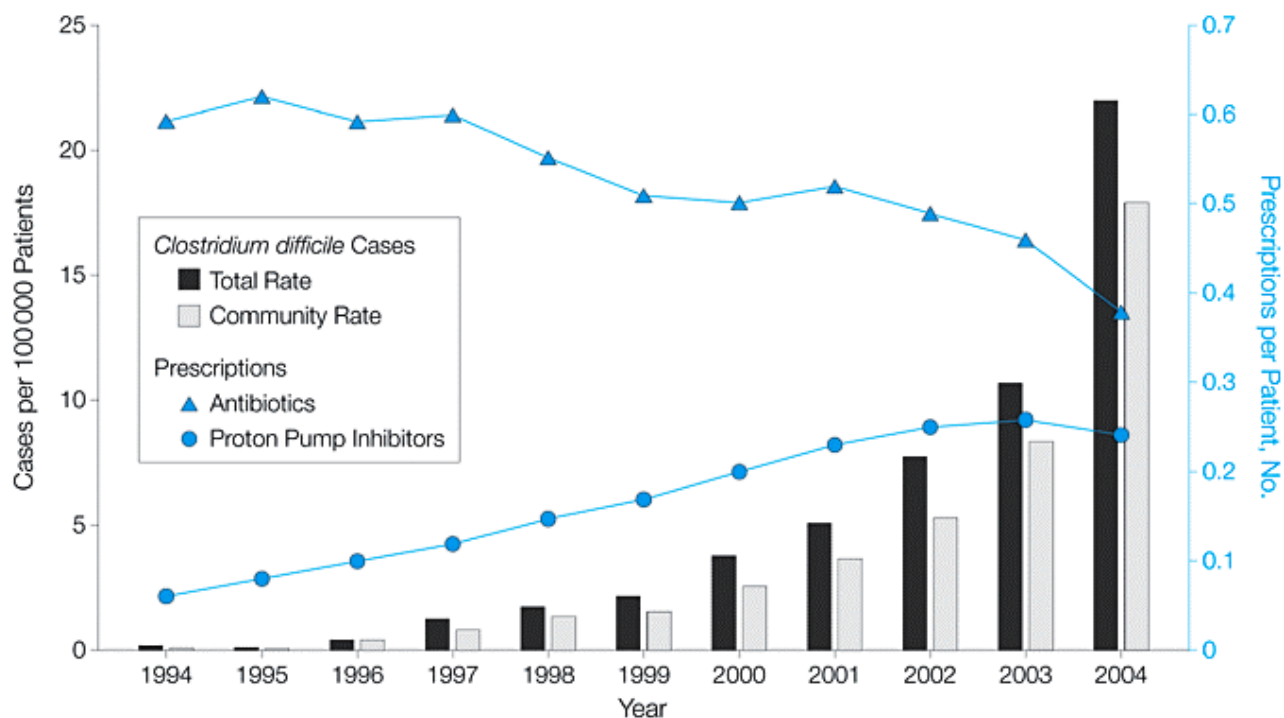


Dijareja udružena sa upotrebom antibiotika-AAD

- **Antibiotici** – najčešće prepisivani (upotrebljavani) lekovi
- AAD: 15-25% bolesnika
 - C. difficile colitis: 15-25%
 - Do 6 nedelja nakon AbTx



Dijareja udružena sa upotrebom antibiotika-AAD



C. difficile/100 000 Patients (UK General Practice Research Database)

Dial, S. et al. JAMA 2005;294:2989-2995.

Dijareja udružena sa upotrebom antibiotika-AAD

Variable	No. (%)		Crude Rate Ratio (95% CI)	Adjusted Rate Ratio (95% CI)*
	Nonhospitalized Incident Cases	Nonhospitalized Age- and Practice-Matched Controls		
No. of patients	1233	12 330		
Medications received in the 90 d prior, %				
Antibiotics	456 (37)	1649 (13)	3.9 (3.4-4.4)	3.1 (2.7-3.6)
Proton pump inhibitors	280 (23)	1038 (8)	3.3 (2.9-3.9)	2.9 (2.4-3.4)
H ₂ -receptor antagonists	83 (8)	367 (4)	2.4 (1.9-3.1)	2.0 (1.6-2.7)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	467 (38)	3043 (24)	1.9 (1.8-2.4)	1.3 (1.2-1.5)
Aspirin	245 (20)	2148 (17)	1.2 (1.0-1.4)	1.0 (0.9-1.2)

Abbreviation: CI, confidence interval.

*Adjusted for all variables in Table 2 plus use of medications listed in this table in the past 90 d.

Faktori rizika

Antibiotici

Antibiotici širokog spektra

Dugotrajna upotreba

Ponavljana upotreba

Kombinacija antibiotika

Antibiotici koji se ekskretuju putem žuči

Domaćin

Mladji od 6 i stariji od 65 godina

Hronične oboljenja GI trakta

Imunokompromitovanost (hematologija)

Dugotrajna hospitalizacija (IN)

Hirurški bolesnici (abdominalna patologija, upotreba IPP?)

Faktori rizika C. Difficile infekcije i mere prevencije

Table 1. Antibiotic Classes and Their Association with *Clostridium difficile* Infection.*

Class	Association with <i>C. difficile</i> Infection
Clindamycin	Very common
Ampicillin	Very common
Amoxicillin	Very common
Cephalosporins	Very common
Fluoroquinolones	Very common
Other penicillins	Somewhat common
Sulfonamides	Somewhat common
Trimethoprim	Somewhat common
Trimethoprim–sulfamethoxazole	Somewhat common
Macrolides	Somewhat common
Aminoglycosides	Uncommon
Bacitracin	Uncommon
Metronidazole	Uncommon
Teicoplanin	Uncommon

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

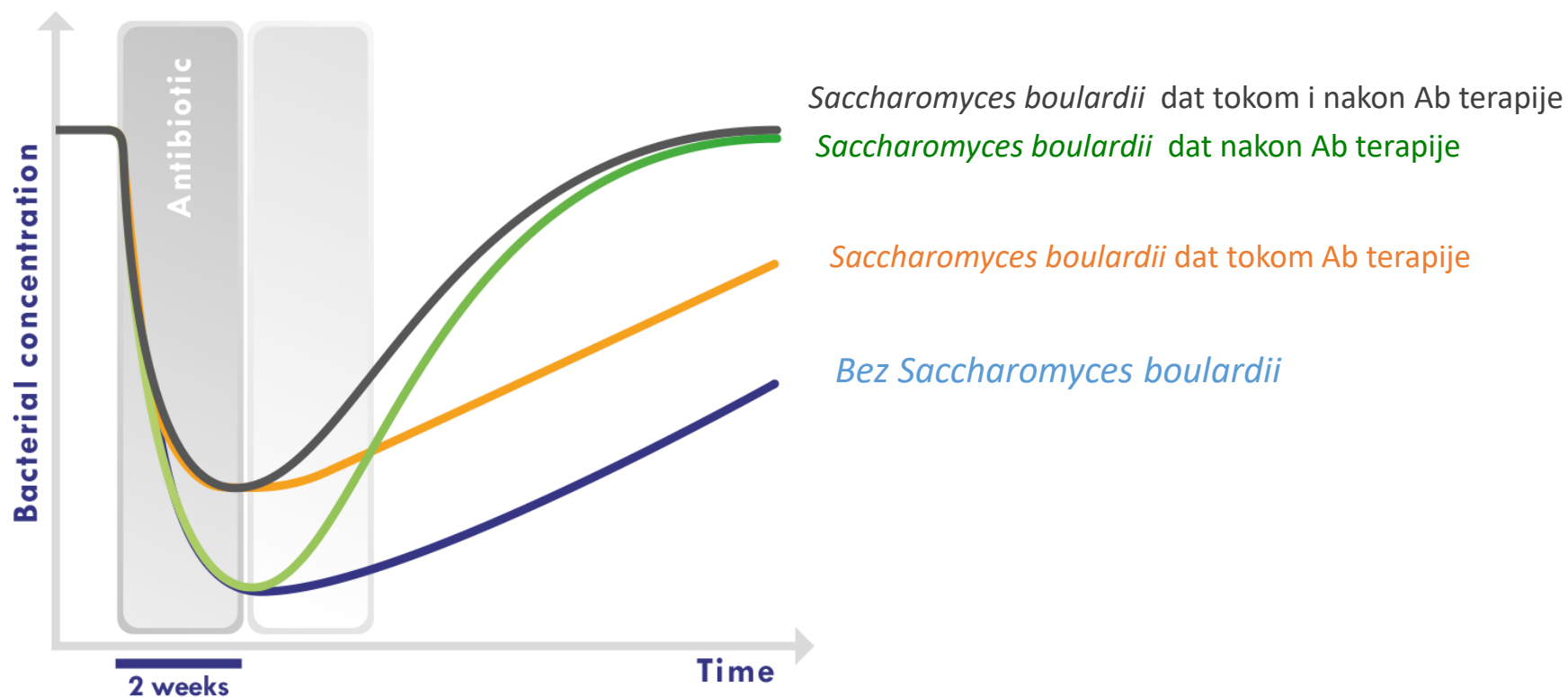
Clostridium difficile Infection

Daniel A. Leffler, M.D., and J. Thomas Lamont, M.D.

probiotics. Minimizing antibiotic use has been successful in decreasing *C. difficile* infection in hospitalized patients.⁴¹ The prohibiting of the use of probiotics to prevent *C. difficile* colonization could be a safe and easily adoptable control strategy. Various strains of probiotics are

Efekat *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 na crevnu mikrobiotu tokom disbioze

➡ Efekat na disbiozu uzrokovanu AbTx



The Use of Probiotics for the Prevention of *Clostridium difficile* Infection (CDI) in Hospitalized Adults Receiving Antibiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis

[View Session Detail](#)

Presentation Number: 661

Author Block: *Nicole T. Shen*¹, *Lyubov L. Tmanova*², *Alejandro Pino*¹, *Kayley M. Ancy*¹, *Matthew S. Simon*^{1,3}, *Carl V. Crawford*^{4,1}, *Brian P. Bosworth*^{4,1}, *Anna M. Maw*^{5,1}

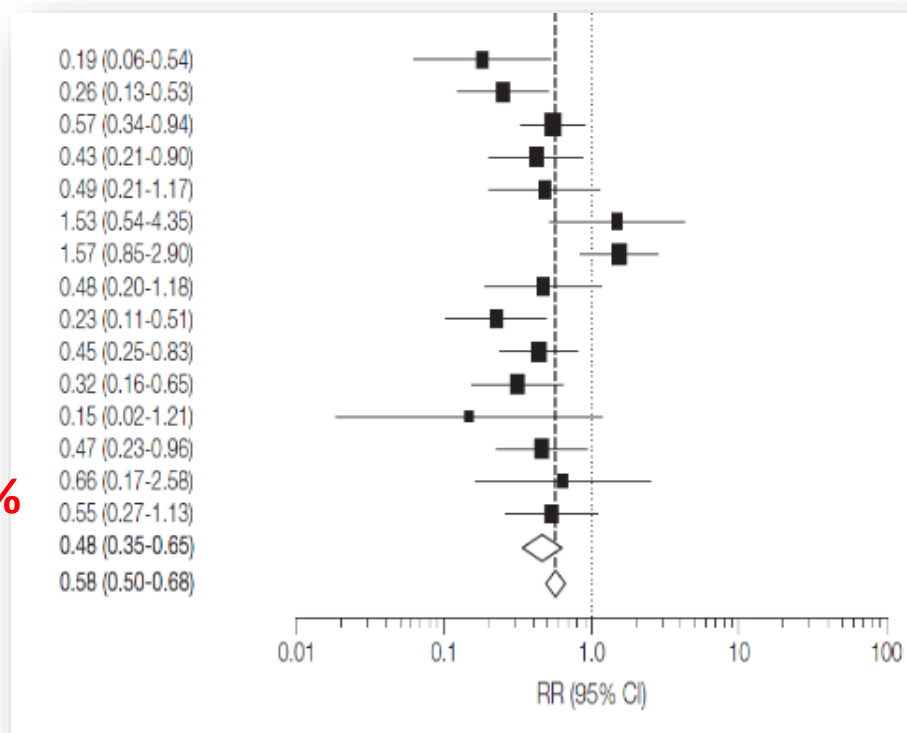
¹ Internal Medicine, New York Presbyterian - Weill Cornell, New York, New York, United States; ² Samuel J Wood Library and C.V. Starr Biomedical Information Center, Weill Cornell Medical College, New York, New York, United States; ³ Department of Healthcare Policy & Research, Division of Comparative Effectiveness and Outcomes Research, Weill Cornell Medicine, New York, New York, United States; ⁴ Gastroenterology and Hepatology, New York Presbyterian Hospital / Weill Cornell Medicine, New York, New York, United States; ⁵ Internal Medicine, Weill Cornell Medicine, New York, New York, United States

Conclusion: The available evidence strongly suggests the use of probiotics significantly reduces the risk of CDI in hospitalized patients taking antibiotics and that further studies are not needed to establish efficacy. However, further studies are needed to identify optimal dose and strains.



Mere prevencije C. Difficile infekcije

- AAD Prevencija
- Meta analiza
 - 63 RCT
 - 11 800 Bolesnika
 - RR (smanjenje rizika)
 - **Upotreba probiotika 62%**



Cost-Effectiveness of Probiotic Use to Prevent *Clostridium difficile* Infection in Hospitalized Adults Taking Antibiotics: Do Policy Conclusions Vary By Age Cohort?

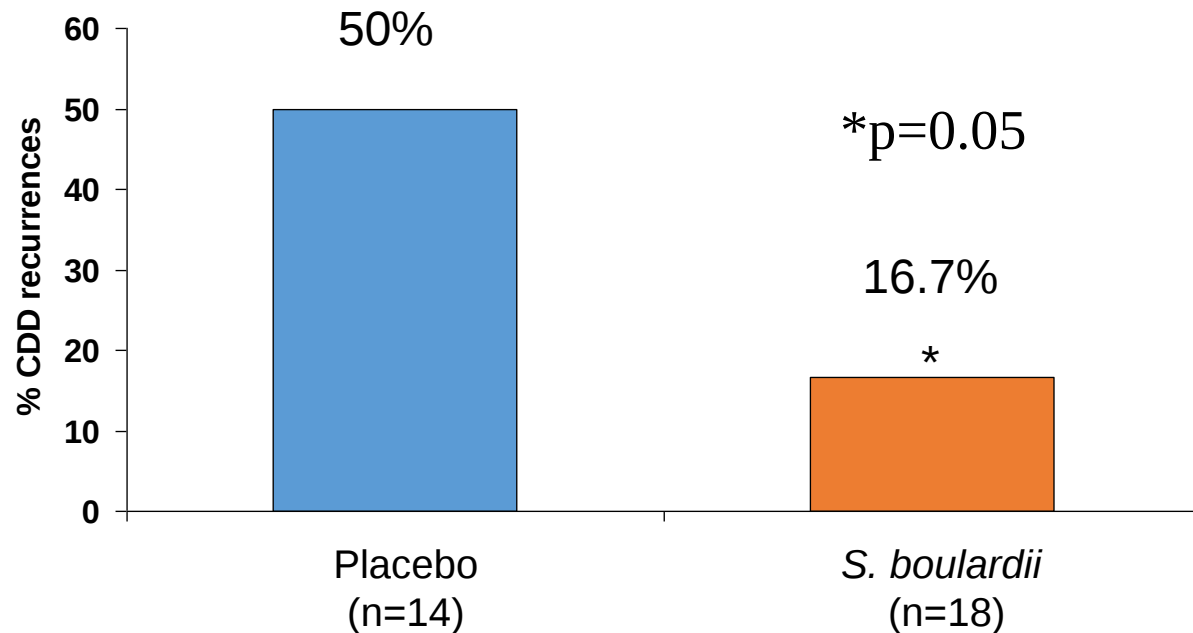
[View Session Detail](#)

Presentation Number: 662

Author Block: Nicole T. Shen¹, Jared A. Leff², Anna M. Maw^{1,3}, Carl V. Crawford^{4,3}, Brian P. Bosworth^{4,3}, Matthew S. Simon^{1,2}

Conclusions: We found probiotic use to be a cost-effective strategy to prevent CDI in hospitalized adults aged 65-84 and ≥ 85 when assuming high probiotic efficacy, but not in other age cohorts or with low efficacy assumptions. Results were sensitive to probiotic cost and baseline risk of CDI.

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 & Visoke doze Vancomycina u terapiji *C. difficile* infekcije



Ključne činjenice

- *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 **ne menja zdravu mikrobiotu**
- *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 **povećava koncentraciju „dobrih“ bakterija** mikrobiote zdravih (*Bacteroides*).
- *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 ima sposobnost **zaštite crevne mikrobiote**.
- Efekat primene *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 **postaje vidljiv tokom izlaganja patogenima**.

Ključne činjenice

- “*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 ima sposobnost stvaranja „dobrog okruženje“ za rast drugih dobrih bakterija.”
- “Terapija sa *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 u disbiozi dovodi do **bržeg oporavka zdrave mikrobiote.**”
- “Preventivno delovanje *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 na putničku dijareju i AAD može se objasniti činjenicom da *S. boulardii* **stabilizuje mikorbiom i zaštitni mukusni sloj**”

Značaj primene *Sh.boulardii*

Dodatak *Sacharomyces boulardi*-a doprinosi uspešnosti eradikacije *H. pylori* infekcije 10-12%

Rizik od nastanka *C. difficile* infekcije istovremenom upotrebom *S. boulardi* i antibiotika smanjuje se za 62%

Probiotici i IBS

Probiotici kod bolesnika sa IBS-om imaju najbolji efekat kod **zatvora predominantnog tipa**

Ključni cilj terapije pacijenata sa hroničnim inflamatornim bolestima creva jeste **modulacija mikrobioma**

Preporuke za upotrebu probiotika-2017

ADULT					
Disorder, action	Probiotic strain, prebiotic, synbiotic	Recommended dose	Evidence level*	Refs.	Comments
Diarrhea					
Treatment of acute diarrhea in adults	<i>Lactobacillus paracasei</i> B 21060 or <i>L. rhamnosus</i> GG	10 ⁹ CFU, twice daily	3	[8]	–
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, strain of <i>S. cerevisiae</i>	5x10 ⁹ CFU/capsule or 250 mg twice daily	2	[9,10]	–
Antibiotic-associated diarrhea	Yogurt with <i>Lactobacillus casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> , and <i>Streptococcus thermophilus</i>	≥ 10 ¹⁰ CFU daily	1	[11]	Prevention of AAD in various clinical settings (in-patients and outpatients)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 and <i>L. casei</i> (Bio-K+ CL1285)	≥ 10 ¹⁰ CFU daily	1	[11]	
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ CFU/capsule twice daily	1	[11]	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x10 ⁹ CFU/capsule or 250 mg twice daily	1	[11,12]	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ CFU twice daily	3	[13]	Prevention of AAD in hospitalized patients
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> Bi-04	1.70 ¹⁰ CFU	2	[14]	
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 and W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71, and <i>L. salivarius</i> W24	10 ⁹ CFU/g (5 g twice daily)	2	[15]	–
Prevention of <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea (or prevention of recurrence)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 and <i>L. casei</i> LBC80R	5 × 10 ¹⁰ CFU daily and 4–10 × 10 ¹⁰ CFU daily	2	[16]	–
	Yogurt with <i>Lactobacillus casei</i> DN114 and <i>L. bulgaricus</i> and <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ –10 ⁸ CFU twice daily	2	[17]	–

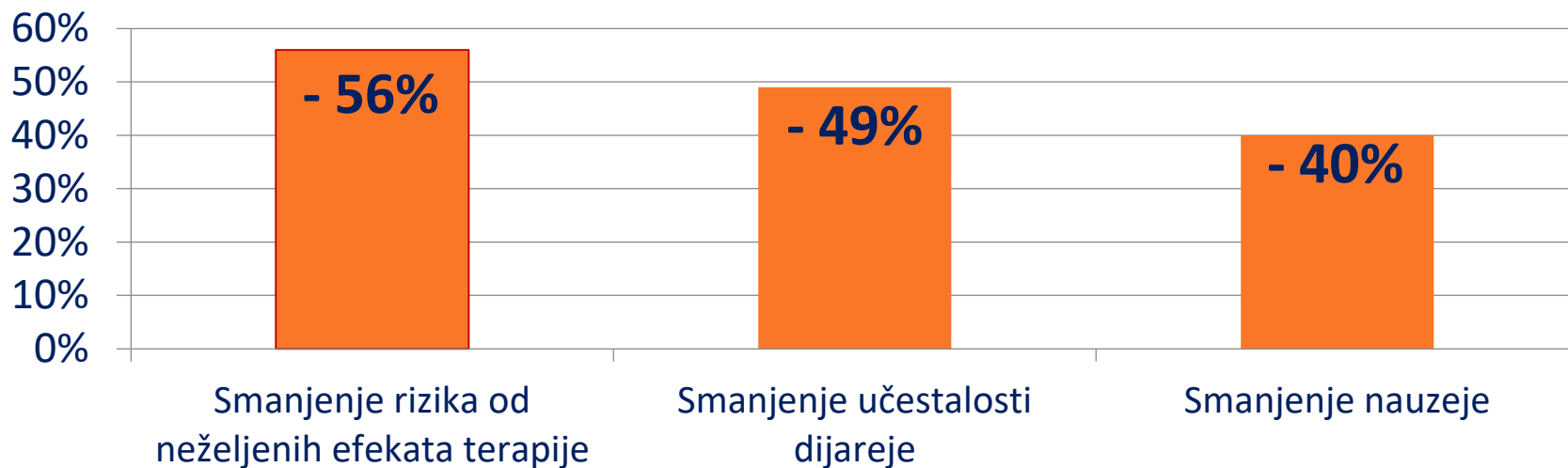
Preporuke za upotrebu probiotika-2017

Prevention of <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea (or prevention of recurrence)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 and <i>L. casei</i> LBC80R	5 × 10 ¹⁰ CFU daily and 4–10 × 10 ¹⁰ CFU daily	2	[16]	–
	Yogurt with <i>Lactobacillus casei</i> DN114 and <i>L. bulgaricus</i> and <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ –10 ⁸ CFU twice daily	2	[17]	–
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 ⁹ CFU/capsule or 250 mg twice daily	3	[17]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10 ⁹ CFU once daily	3	[18]	Reduced fecal counts of <i>Clostridium difficile</i> in healthy elderly patients without diarrhea
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> (Cultech strains)	2 × 10 ¹⁰ CFU, once daily	3	[19]	–
	Oligofructose	4 g, three times daily	3	[20]	–
<i>Helicobacter pylori</i> (HP)					
Coadjuvant therapy for HP eradication	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6 × 10 ⁹ twice daily	2	[7]	Reduction in therapy-related side effects in first line therapy
	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (DSM15954), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ⁸ –10 ¹⁰ living bacteria twice daily	2	[21]	Reduction in therapy-related side effects
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ , CFU three times daily	2	[22]	Reduction in therapy-related side effects in levofloxacin second-line therapy
	Mixture of <i>Lactobacillus acidophilus</i> and <i>L. bulgaricus</i> and <i>Bifidobacterium bifidum</i> and <i>Streptococcus thermophilus</i> and galacto-oligosaccharides	5 × 10 ⁸ + 1 × 10 ⁹ , live cells twice daily	2	[23]	Improves treatment compliance in sequential therapy
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	5 × 10 ⁶ , 2.5 × 10 ⁶ , 5 × 10 ³	3	[24]	Improves eradication rates in first-line therapy
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 ⁹ CFU/capsule or 250 mg twice daily	1	[7]	Reduction in therapy-related side effects
	Kefir	250 mL twice daily	3	[25]	

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 u eradikaciji *H. pylori*

- Meta-analiza (2015): 11 kliničkih studija/2.200 pacijenata
 - *S. boulardii* + standard 3x Tx povećava stopu eradikacije od *H. Pylori* (**RR 1.12**)
 - Smanjuje neželjene efekte trojne terapije

Saccharomyces boulardii + trojna terapija



Preporuke za upotrebu probiotika-2017

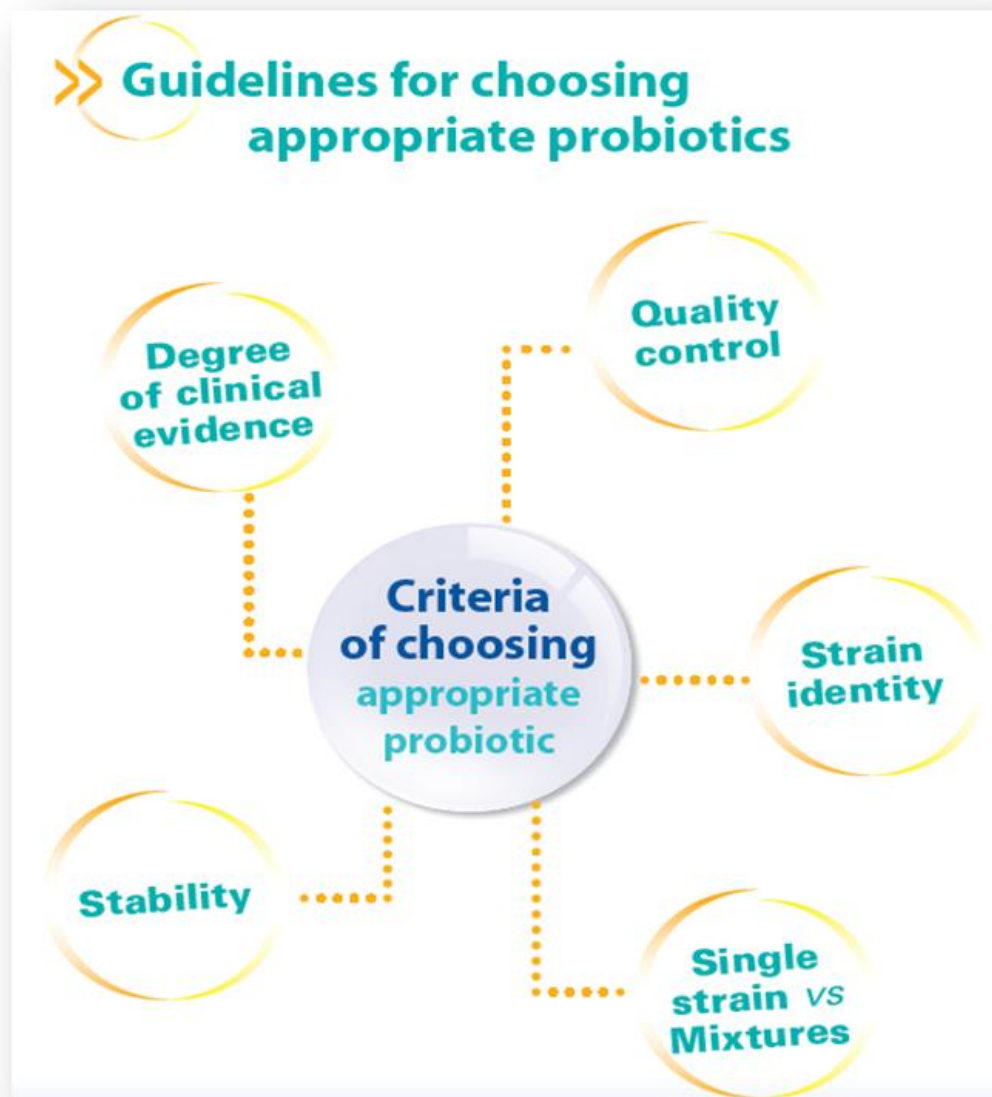
ADULT		Recommended dose	Evidence level*	Refs.	Comments
Disorder, action	Probiotic strain, prebiotic, synbiotic				
NASH	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> and <i>Streptococcus thermophilus</i>	A tablet with 500 million, once daily	3	[37]	Improvement in aminotransferases
	<i>Bifidobacterium longum</i> W11 + FOS	5,000 million live bacteria once daily	2	[38]	Improvement in aminotransferases and NASH histological activity score
IBS					
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	1×10^9 CFU once daily	3	[39]	Improvement in global IBS symptoms and QOL
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	5×10^7 billion CFU once daily	2	[40,41]	Improvement in severity of abdominal pain
	<i>Escherichia coli</i> DSM17252	10^7 CFU three times daily	2	[41]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175, and <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 30176.	10 billion bacteria	2	[42]	Improvement in IBS score, mainly in pain and bowel habit score
	<i>Bacillus coagulans</i> and fructo-oligosaccharides	15×10^7 , three times daily	2	[43]	Decrease pain, improve constipation
	<i>Lactobacillus animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12®, <i>L. acidophilus</i> LA-5®, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 billion CFU, twice daily	3	[44]	Improvement in abdominal pain and bloating
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5×10^9 CFU/capsule or 250 mg twice daily	2	[45]	Improvement in IBS QOL score
	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10^8 CFU, once daily	2	[46,47]	Improvement in subjects global assessment of IBS symptoms
	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 in fermented milk (with <i>Streptococcus thermophilus</i> and <i>Lactobacillus bulgaricus</i>)	10^{10} CFU, twice daily	2	[48,49]	Improvement in HRQOL in constipation-predominant IBS

Saccharomyces boulardii vs. bakterijski probiotici

Karakteristike probiotika	S.boulardii	Bakterijski probiotici
veličina ćelije	10 µm	≈ 1 µm
otpornost na nizak pH (gastrični pH = 1,35 – 3,5)	da	ograničeno preživljavanje
otpornost na antibiotike	da	ne svi (zavisno od vrste)
transfer gena odgovornih za rezistenciju na AB	ne (eukariotski mikroorganizam)	da (prokariotski mikroorganizmi)
dospeva u kolon u aktivnom obliku	da	ne svi (zavisno od vrste)
produkcija masnih kiselina kratkog lanca	da	ne svi (zavisno od vrste)
povećava koncentraciju enzima "četkastog pokrova"	da	ne svi (zavisno od vrste)
povećava sekreciju IgA	da	ne svi (zavisno od vrste)
trajna intestinalna kolonizacija	ne	da
pogodan za decu (od 2. meseca)	da	ne svi (zavisno od vrste)

Zaključak

- Nisu svi PROBIOTICI isti
 - Efikasnost
 - Bezbednost
 - Mehanizam delovanja
- Specifičnost proizvoda
- Kvalitet



Registracija probiotika kao lek garantuje njegov kvalitet, efikasnost i bezbednost

REGISTRACIJA DIJETETSKOG SUPLEMENTA

Obavezna ispitivanja:

Tehnički dosije

dokument koji sadrži procenu bezbednosti polaznih sirovina koje se koriste u proizvodnji.

REGISTRACIJA LEKA

Obavezna ispitivanja:

Opšti tehnički dokument

(Common Technical Document, CTD)

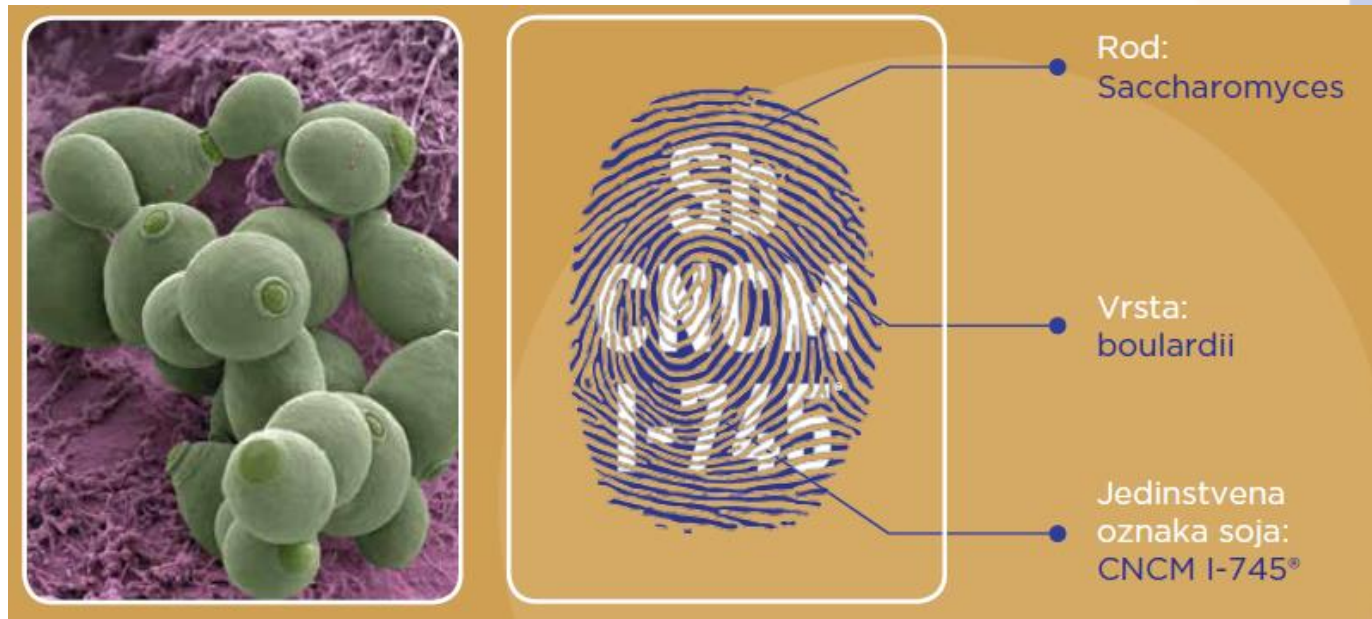
- dokumentacija na osnovu koje Evropska agencija za lekove procenjuje naučne/kliničke dokaze.

CTD sadrži:

- Podatke o farmakodinamici
- Podatke o farmakokinetici
- Toksikološke analize
- Kliničke studije
- Kvalitativne hemijske analize
- Analize farmaceutskog sastava
- Analize biološkog kvaliteta

Nisu svi probiotici isti

Identitet probiotika **jednoznačno je određen** nazivom roda, vrste i jedinstvenom alfanumeričkom oznakom



„Efikasnost probiotika je **specifična za određeni soj**“

„Ekstrapolacija pozitivnih efekata jednog soja **nije uvek moguća**“

Farmakokinetika *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Per os	Tranzit u živom obliku
Distribucija	Nema kolonizacije (nema rizika od transfera rezistencije na antibiotike) Bolja tolerancija
Metabolizam	Ostaju živi u digestivnom traktu
Eliminacija	Kroz feces nakon 5 dana
Koncentracija zavisi od	Unešene doze Dužine primene Mikroekoloških uslova u GIT-u

Lečenje akutne infektivne dijureje



Rehidracija



Probiotici

European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology,
and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases
Evidence-based Guidelines for the Management of Acute
Gastroenteritis in Children in Europe. Update 2014

Alfredo Guarino (Coordinator)¹, Shai Ashkenazi², Dominique Gendrel³, Andrea Lo Vecchio¹, Raanan Shamir⁴, and Hania Szajewska⁵

Preporuke za lečenje AGE



European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology,
and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases
Evidence-based Guidelines for the Management of Acute
Gastroenteritis in Children in Europe. Update 2014

Alfredo Guarino (Coordinator)¹, Shai Ashkenazi², Dominique Gendrel³, Andrea Lo Vecchio¹, Raanan Shamir⁴, and Hania Szajewska⁵

***Saccharomyces boulardii* (IA) i**
***Lactobacillus rhamnosus* LGG (IA)**

Dodatak Zn: Koristan kod dece starije od 6 meseci u zemljama u razvoju

Sh.boulardii - efikasan i bezbedan kod akutne infektivne dijareje bez obzira na uzrok



Dinleyici i sar., 2012:

Meta analiza 13 kliničkih studija kod odojčadi i dece

- Sh.boulardii je efikasan u lečenju akutne infektivne dijareje kod odojčadi i dece bez obzira na uzrok (virusna, bakterijska ili protozoalna)
- ↓ trajanje dijareje za 24h, ↓ trajanje hospitalizacije za 20h
- ↓ težinu simptoma za 48% 3. dana bolesti
- ↓ Incidenca dijareje kod dece mlađe od 3. godine iznosi iznosi 0,5-2 epizode godišnje

Sh.boulardii skraćuje trajanje dijareje za najmanje 1,1 dan

Szajewska et al, 2009. Meta analiza 9 kliničkih studija na 1117 dece starosti od 2 meseca do 12 godina

H. SZAJEWSKA & A. SKÓRKA
Department of Paediatrics, The Medical
University of Warsaw, Warsaw,
Poland.

E-mail: hania@ipgate.pl

doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04113.x

Saccharomyces boulardii for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials

SIRS. Previously, we have shown in a meta-analysis that *Saccharomyces boulardii*, a nonpathogenic probiotic yeast, is effective in treating acute gastroenteritis (AGE) in children.¹ A number of studies have been published since this meta-analysis, some with negative results,² prompting interest in re-evaluating the role of *S. boulardii* in the management of AGE. This letter summarizes the updated results from trials of *S. boulardii* performed in children with AGE.

Preporučene doze *Sh.boulardii* i dužina primene

Preporučena dnevna doza za lečenje akutnih dijareja kod dece: 500mg (5×10^9)

Preporučena dužina lečenja akutnih dijareja: 7-14 dana

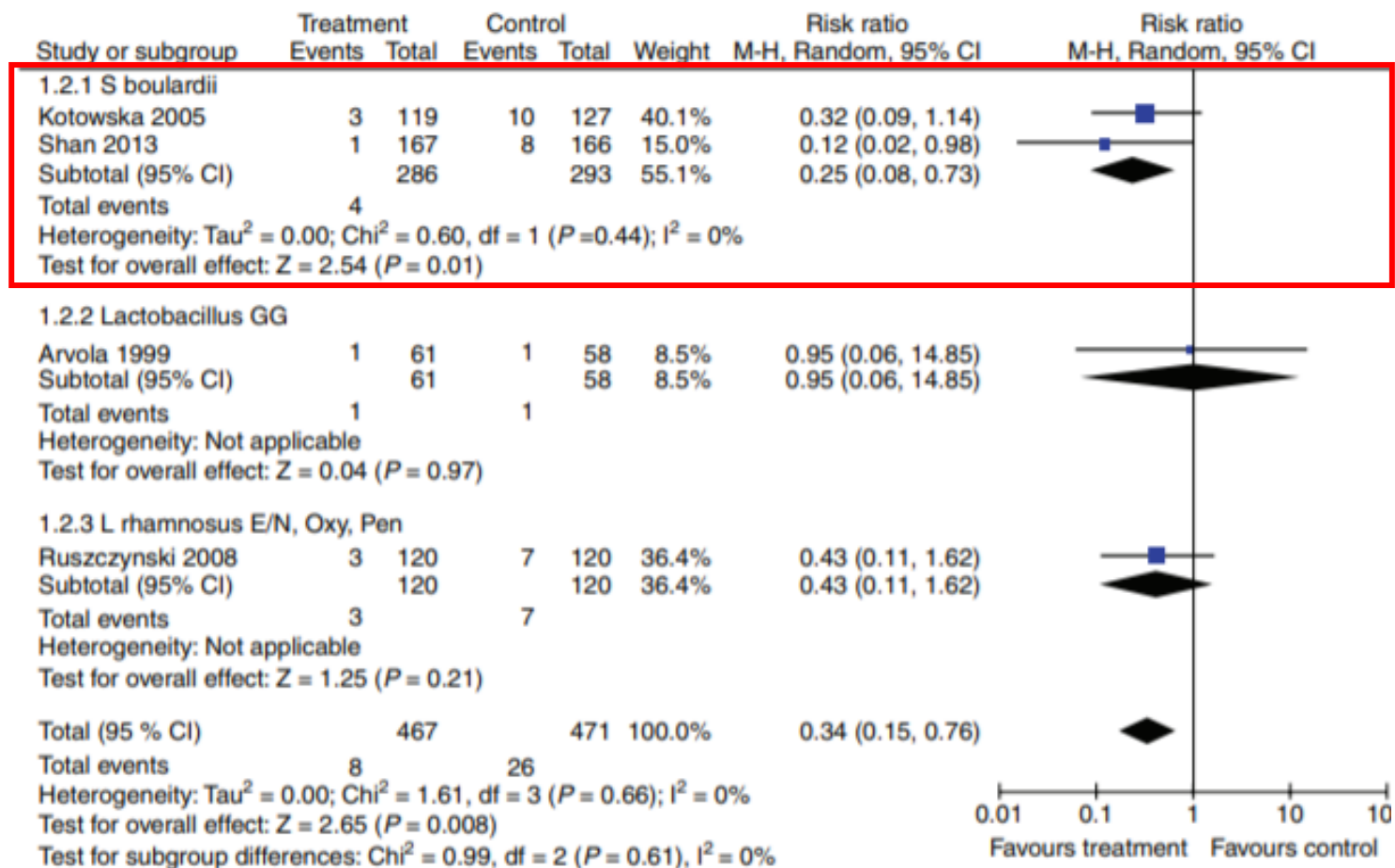
Preporučena dužina primene kod *Cl. difficile* + dijareje: bar 4 nedelje

Preporuke za AAD – WGO 2017

PEDIATRIC Disorder, action	Probiotic strain, prebiotic, synbiotic	Recommended dose	Evidence level*	Refs.	Comments
	<i>Bacillus mesentericus</i> and <i>Clostridium butyricum</i> and <i>Enterococcus faecalis</i>	1.1×10^7 CFU) & <i>Clostridium butyricum</i> (2.0×10^7 CFU) and <i>Enterococcus faecalis</i> (3.17×10^8 CFU)	3	[72,83]	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> (VSL#3)		3	[72,84]	ESPGHAN/ESPID: Insufficient evidence to make a recommendation (only one RCT available and no strain identification))
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> & <i>L. rhamnosus</i> & <i>Bifidobacterium longum</i> & <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745		3	[72,85]	
Prevention of antibiotic-associated diarrhea	LGG	$1-2 \times 10^{10}$ CFU	1	[86,87]	ESPGHAN Working Group on Probiotics
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	250–500 mg	1	[12]	
Prevention of nosocomial diarrhea	LGG	10^{10} – 10^{11} CFU, twice daily	1	[12]	Meta-analysis of RCT
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> and <i>Streptococcus thermophilus</i>		2	[88]	–
Infections in children attending day-care centers	LGG		1	[89–91]	Prevention of AAD in hospitalized patients
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10^8 CFU/day for 3 months	2	[92,93]	
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 in fermented milk	10^{10} CFU, once daily	2	[94–96]	
	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota in fermented milk	10^{10} CFU, once daily	2	[97]	



Preporuke za prevenciju *Cl. difficile* dijareje



Rizik od razvoja fungemije

