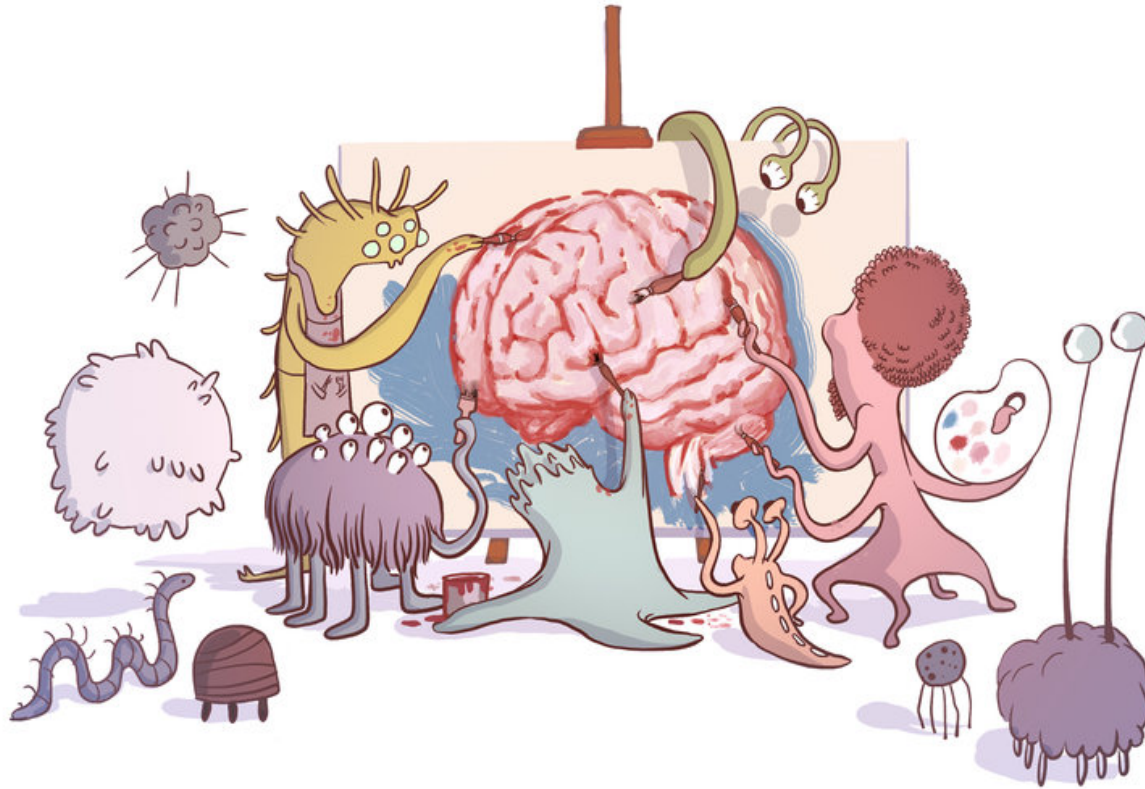




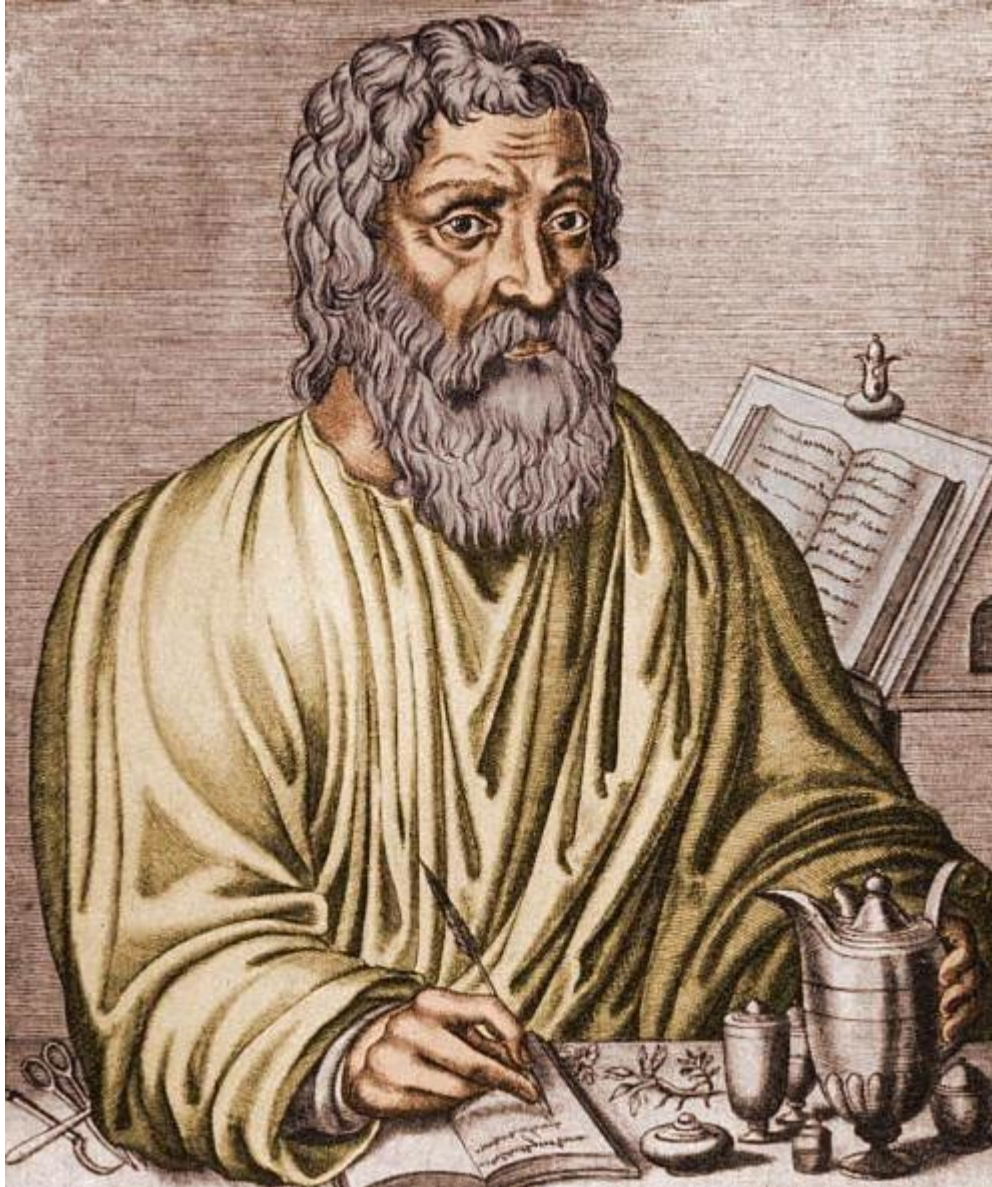
Probiotici temelji zdravlja u 21. veku

Prof. dr Tamara Milovanović
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju UKCS

Art is science made clear



Wilson Mizner, 1836–1933



„Sve bolesti
kreću od creva“

Hipokrat 460-377pne.



**Ilya Mechnikov
(1845-1916)**

**1908. Nobelova
nagrada za
medicinu,
otkriće fagocitoze**

“GUT Microbiota” - crevni mikroorganizmi -



**LAB: promovišu
dugovečnost
sprečavajući
crevnu
autointoksikaciju
proteolitičkim
bakterijama**

Metchnikoff, E. 1907. Essais optimistes. Paris. The prolongation of life.

“Humane mikrobiote su fundamentalna komponenta koja nas čini ljudima”

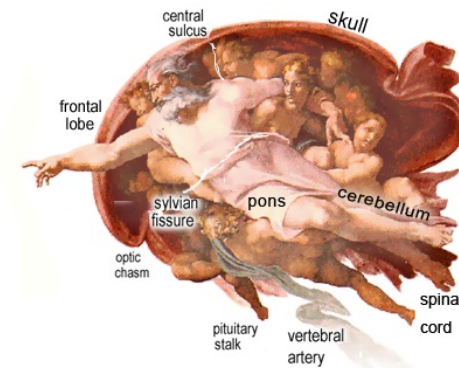
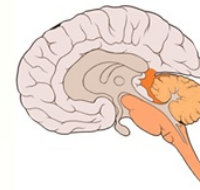
Relman DA, 2015

- ✓ Mikrobiota ima 10 puta više od ćelija organizma
- ✓ Genom je brojniji od humanog više od 100 puta

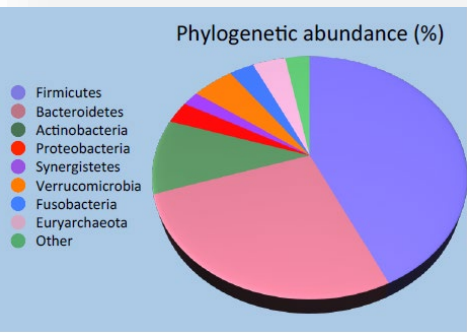
- ✓ Humani genom je skoro identičan, dok delimo samo 10% mikrobijskih gena sa drugim osobama

- ✓ Iako ne vidljivo, mikrobiote su veličine organa (slično jetri)

- ✓ Mikrobiote proizvode preko 500000 različitih molekula kojima utiču jedne na druge, kao na naše telo i mozak



Crevna mikrobiota



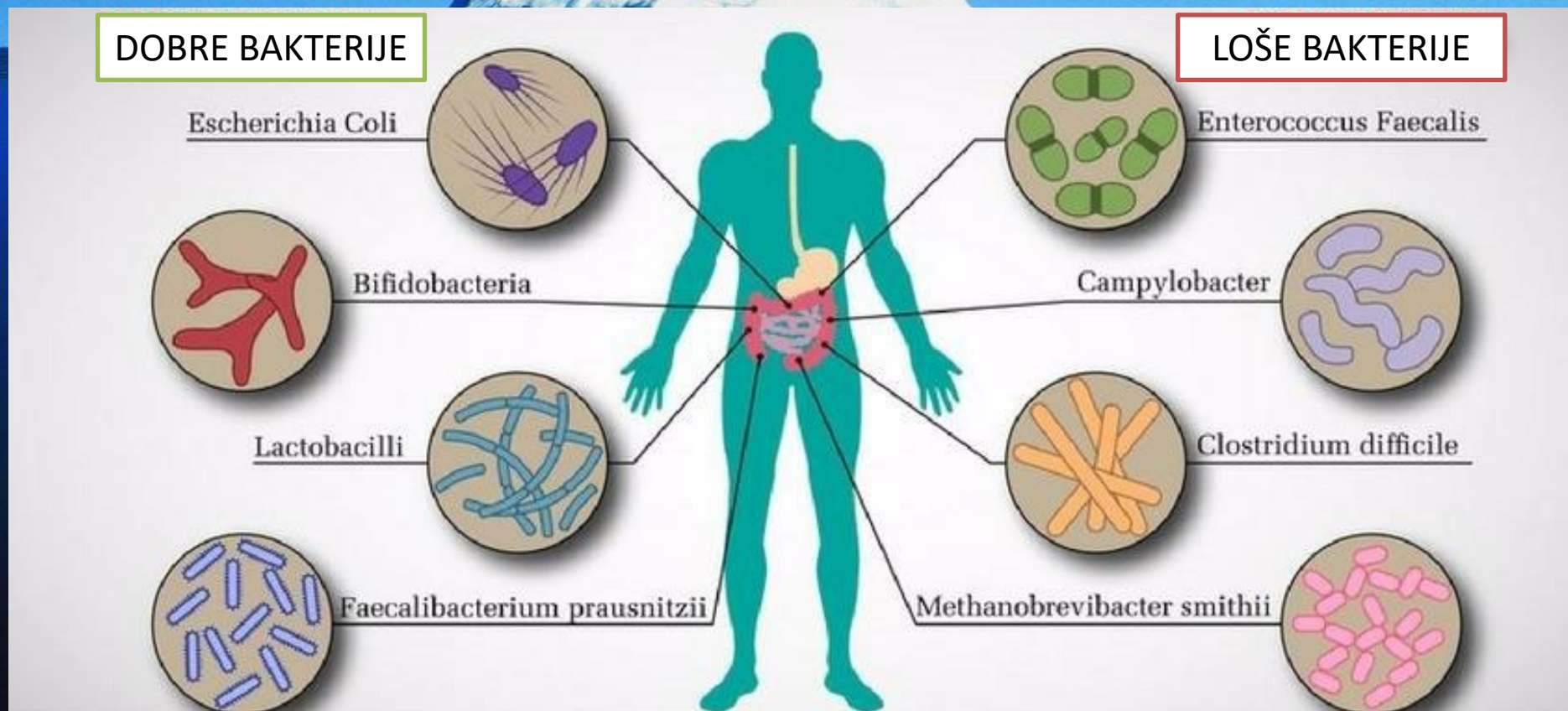
- Bacteroidetes i Firmicutes čine oko 90% crevne mikrobiote
- Svaka osoba izgrađuje svoj sopstevni prepoznatljiv sastav zajednice crevne mikrobiote
- Kod određene individue, sastav fekalne mikrobiote ostaje začuđujuće stabilan tokom života

INDIVIDUALNI
SASTAV CREVNIH
MIKROBIOTA!



30% moguće kultivisati

- Uzajamna povezanost
- Zaštita čitavog organizma
- Podložnost promenama



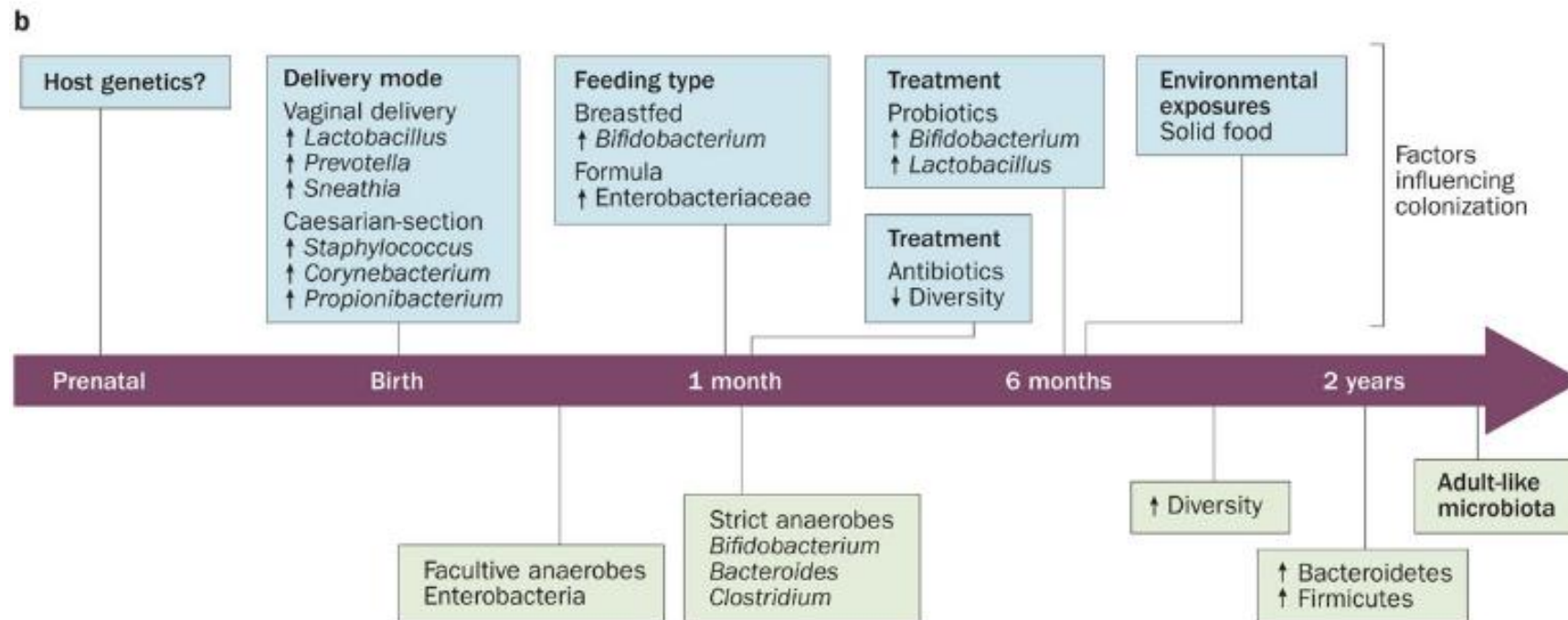
70% nemoguće kultivisati

- Deluje dvosmenrnom komunikacijom sa hranom i epitelom (imune ćelije i neuroni)

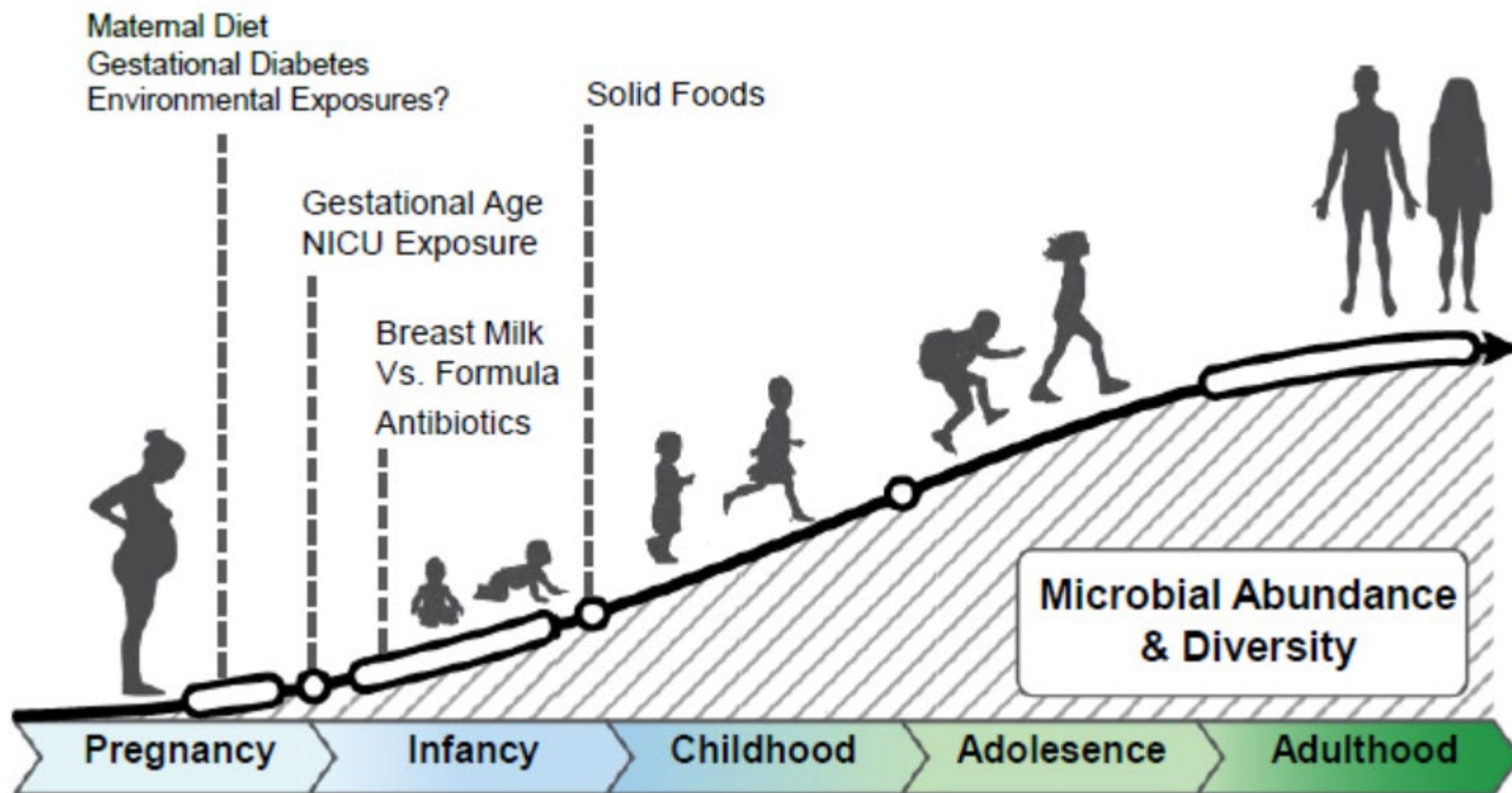
Razvoj crevne mikrobiote do 3. godine

a

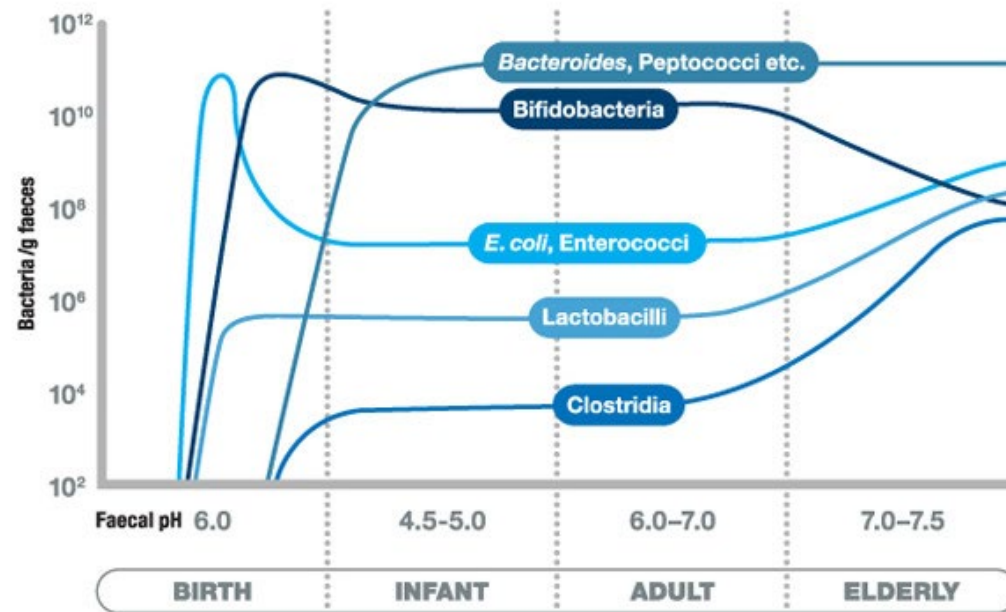
Intestinal location	Stomach	Duodenum	Jejunum	Ileum	Colon
Microbes/gram	1×10^1	1×10^3	1×10^4	1×10^7	1×10^{12}
Composition	<i>Lactobacillus</i> <i>Helicobacter</i> <i>Veillonella</i>	<i>Streptococcus</i> <i>Lactococcus</i> <i>Staphylococcus</i>	<i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Enterococcus</i>	SFB Enterobacteriaceae <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> Lachnospiraceae Proteobacteria Actinobacteria Prevotellaceae



Varijabilnost mikrobiote

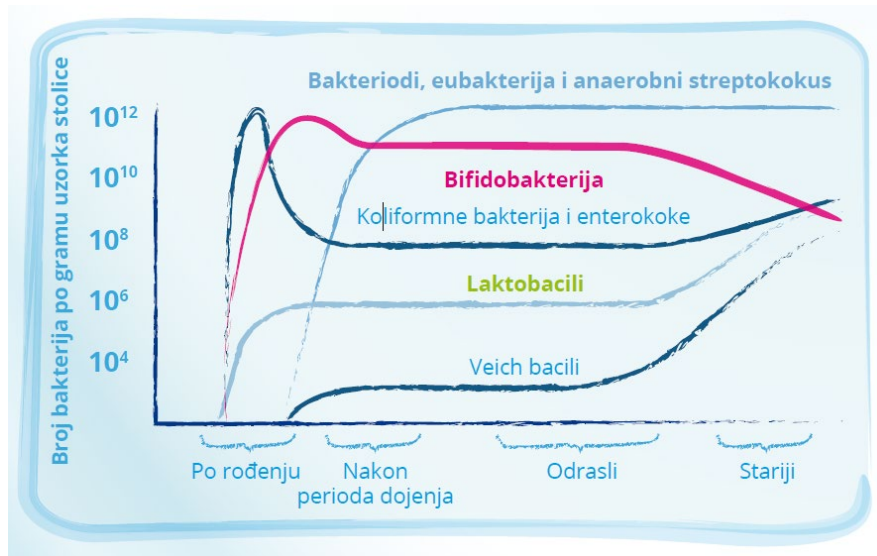


Razvoj crevne mikrobiote kroz život



Crevna flora postaje relativno konstantna posle 3 godine života

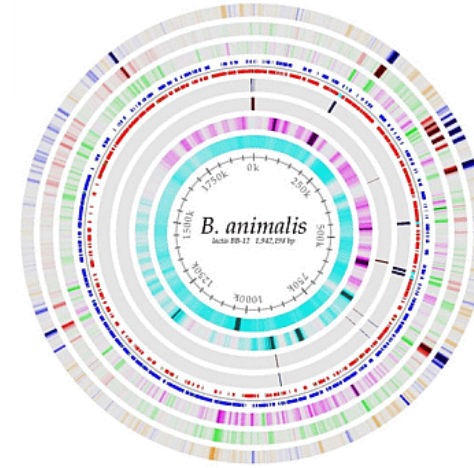
Važnost bifidobakterije



- Razvoj i uspostavljanje dečije mikrobiote može biti usporen ili narušen usled **carskog reza**, **infekcija** ili terapije **antibioticima**.
- Majčino mleko sadrži komponente koje pomažu razvoj bifidobakterije, te **ukoliko beba ne doji** to isto može imati negativan uticaj na njenu mikrobiotu.

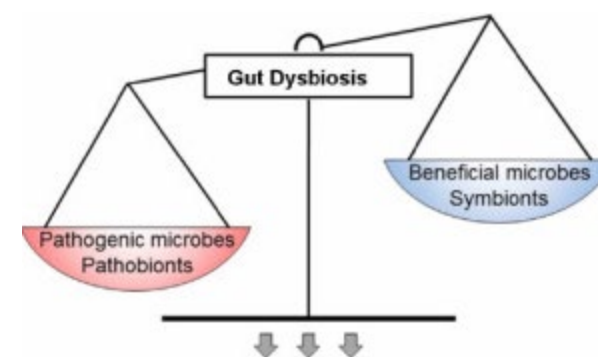
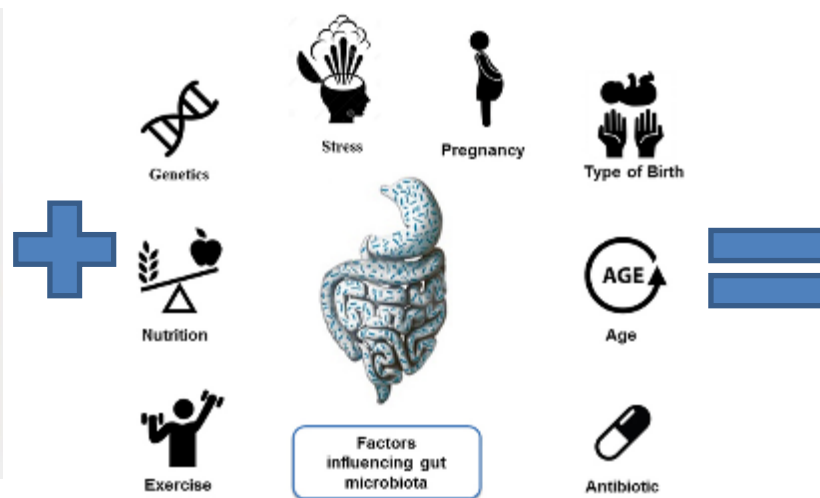
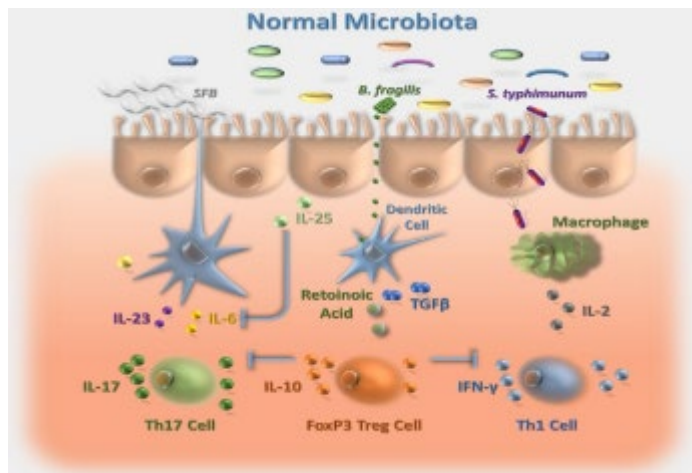
BB-12[®]: Klinički značaj

- Ublažava simptome IBS
- Pojačava imunološki odgovor
- Smanjuje rizik od respiratornih infekcija
- Pomaže funkciju creva
- Smanjuje uznemirenost novorođenčadi
- Smanjuje simptome iritacije kože
- Produkcija vitamina B kompleksa



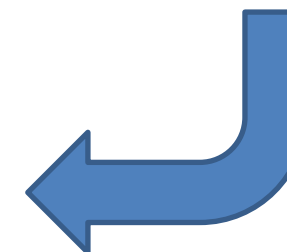
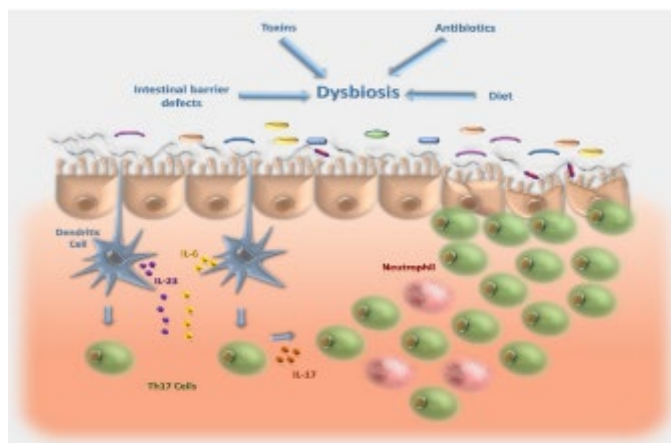
BB-12[®] je najbolje dokumentovana
bifidobakterija: 180 kliničkih studija

NORMOBIOSIS VS. DYSBIOSIS



- Nadimanje
- Dijareja
- Nadutost
- Neprijatnost
- Čak i neke hronične bolesti....

Disbioza je poremećaj u sastavu mikroorganizama i gubitak balansa crevne mikrobiote





„normalna“
mikrobiota

NORMALAN
RAZVOJ



„disbiotična“
mikrobiota

Poremećaj
razvoja imunog
odgovora

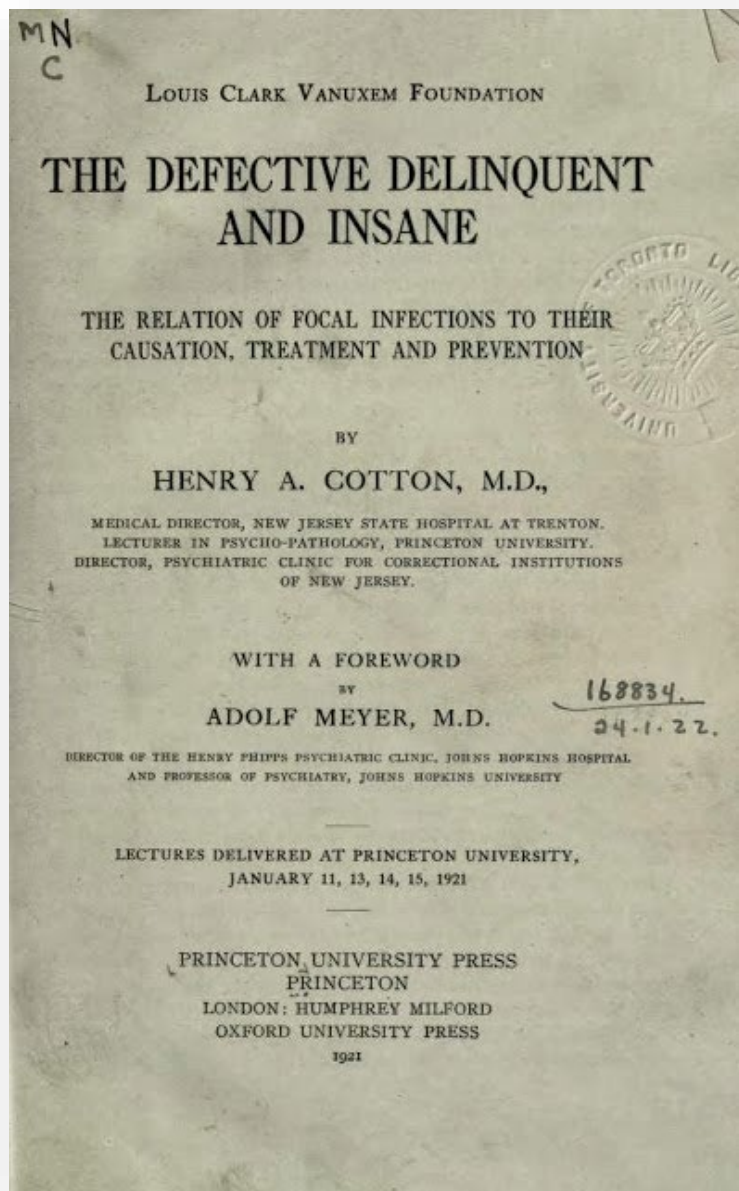
Autoimunost
ili atopija

Poremećaj
metabolizma

Gojaznost

Poremećaj
razvoja
enteričkog
netrvog sistema

Autizam...



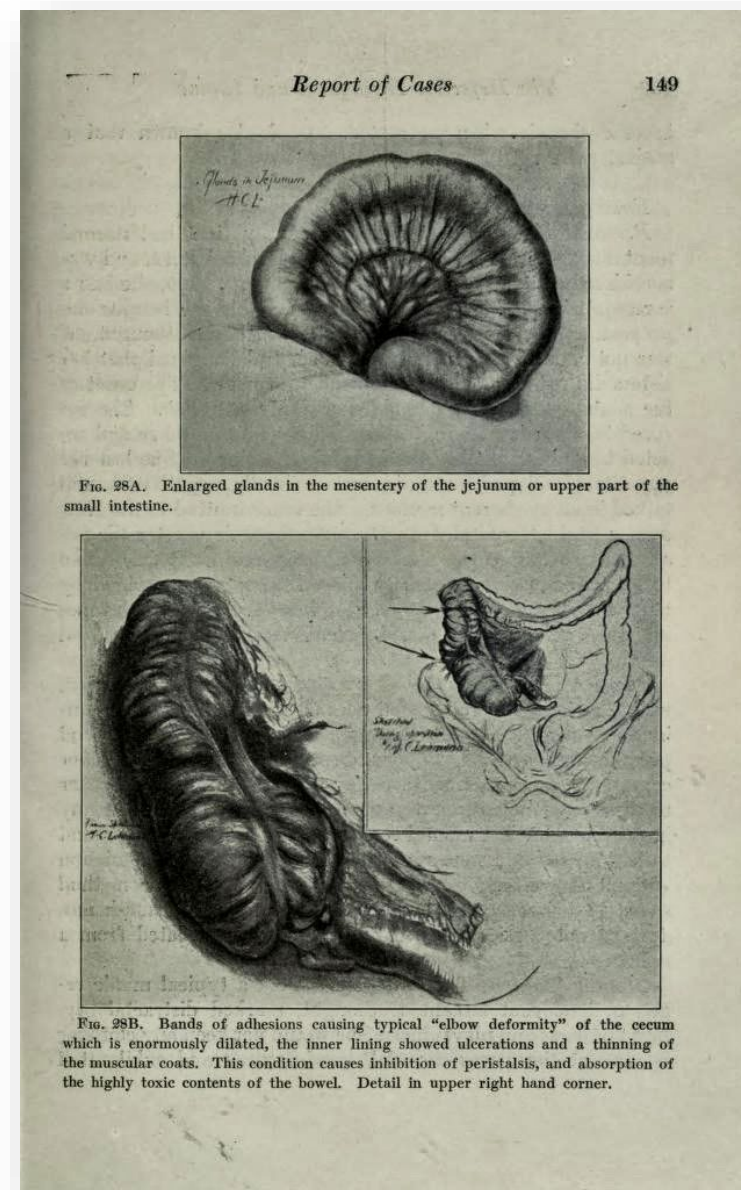
Disbioza, instinalna
putrefakcija,
autointoksikacija

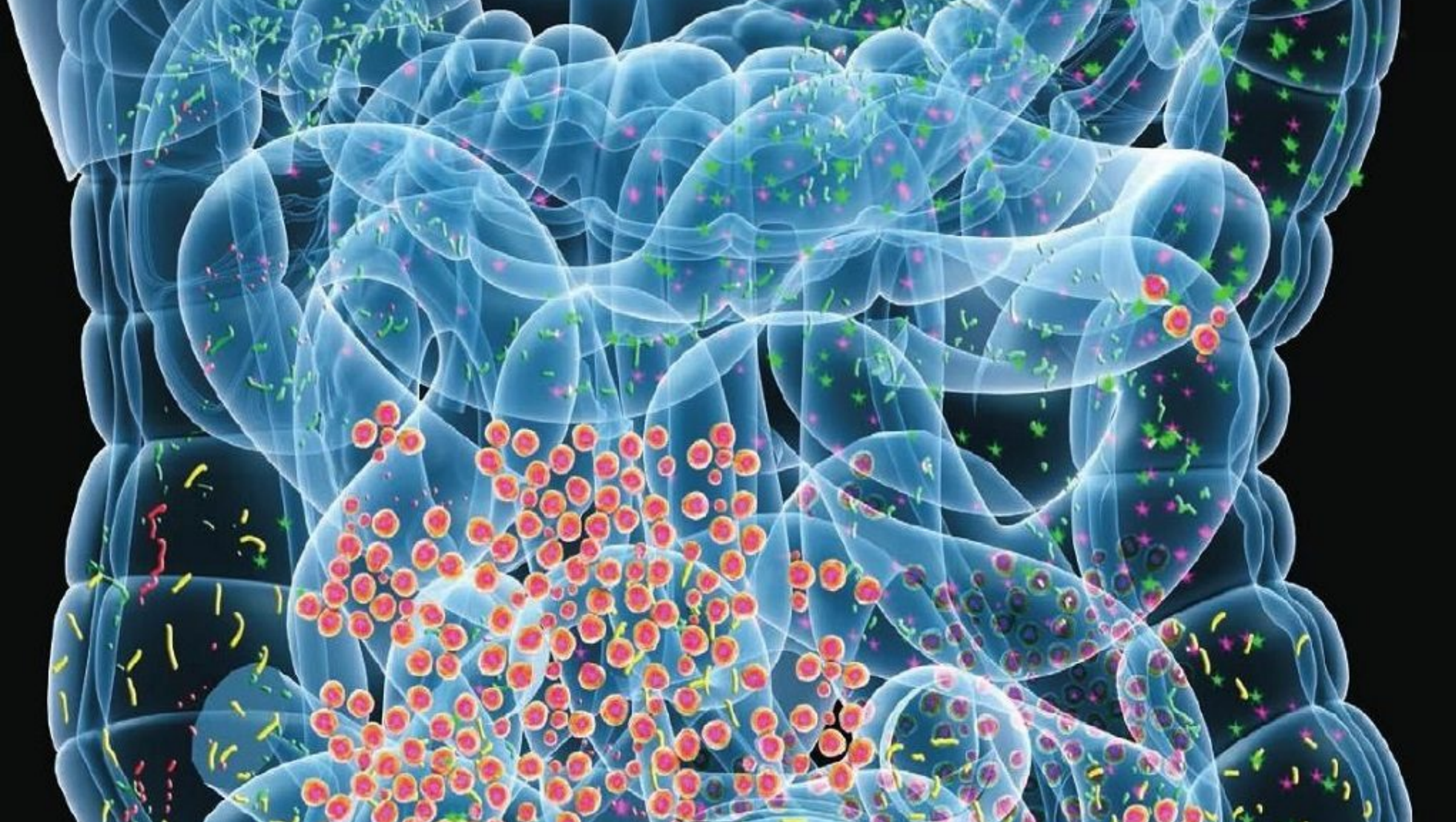


Hronične bolesti



Lečenje: klistiranje,
čišćenje, dijeta,
fekalna
transplantacija...





Kriterijumi zdravog GI trakta	Specifične karakteristike digestivnog zdravlja
Efektivno varenje i apsorpcija hrane	Efektivna apsorpcija hrane, vode, minerala Pravilni pokreti creva, normalna evakuacija neizmenjene stolice Bez mučnine, dijareje, zatvora, nadimanja Normalan nutritivni status
Odsustvo GI bolesti	Nema bolesti povezanih sa kiselinom, GERB ili drugih gastritisa Nema insuficijencije enzima, ni intolerancije ugljenih hidrata Nema IBD, celijakije ni drugih zapaljenja Nema KRK ni drugi malignih bolesti
Normalna i zdrava crevna mikrobiota	Nema bakterijskog prekomernog rasta u crevu Normalan sastav i vitalnost crevnih mikrobiota Bez GI infekcija i AB izazvane dijareje
Efektivni imuni status i GI barijera	Efektivna GI barijerna funkcija, normalna produkcija mukusa i bez povećane bakterijske translokacije Normalan nivo IgA Normalan broj i aktivnost imunih ćelija Imuna tolerancija i bez nutritivnih alergija i mukozalne hiperreaktivnosti
Kvalitet života	Normalan kvalitet života Balansirana produkcija serotonina i normalna funkcija enteričkog NS

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

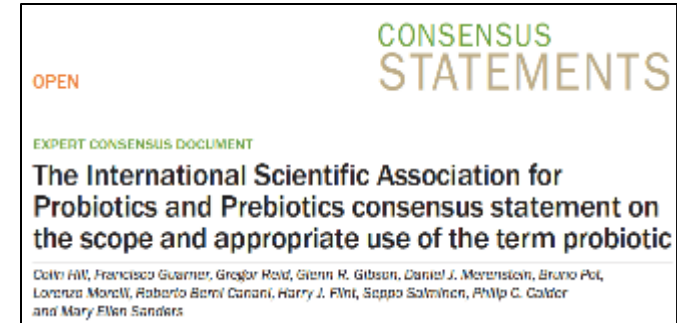
- Ubrzavanje apsorpcije hranjivih materija metaboliziranjem neishvarljivih delova hrane

4

- Kontrola maturacije i funkcije imunog sistema domaćina



Definicija probiotika



- 2001.

Probiotici su živi mikroorganizmi koji kad se unesu u adekvatnim količinama pružaju zdravstvene benefite domaćinu (FAO/WHO,2001)



- 2014.

Kultura mikroba koje u kontrolisanim studijama pokazuju dobrobit za ljudsko zdravlje:

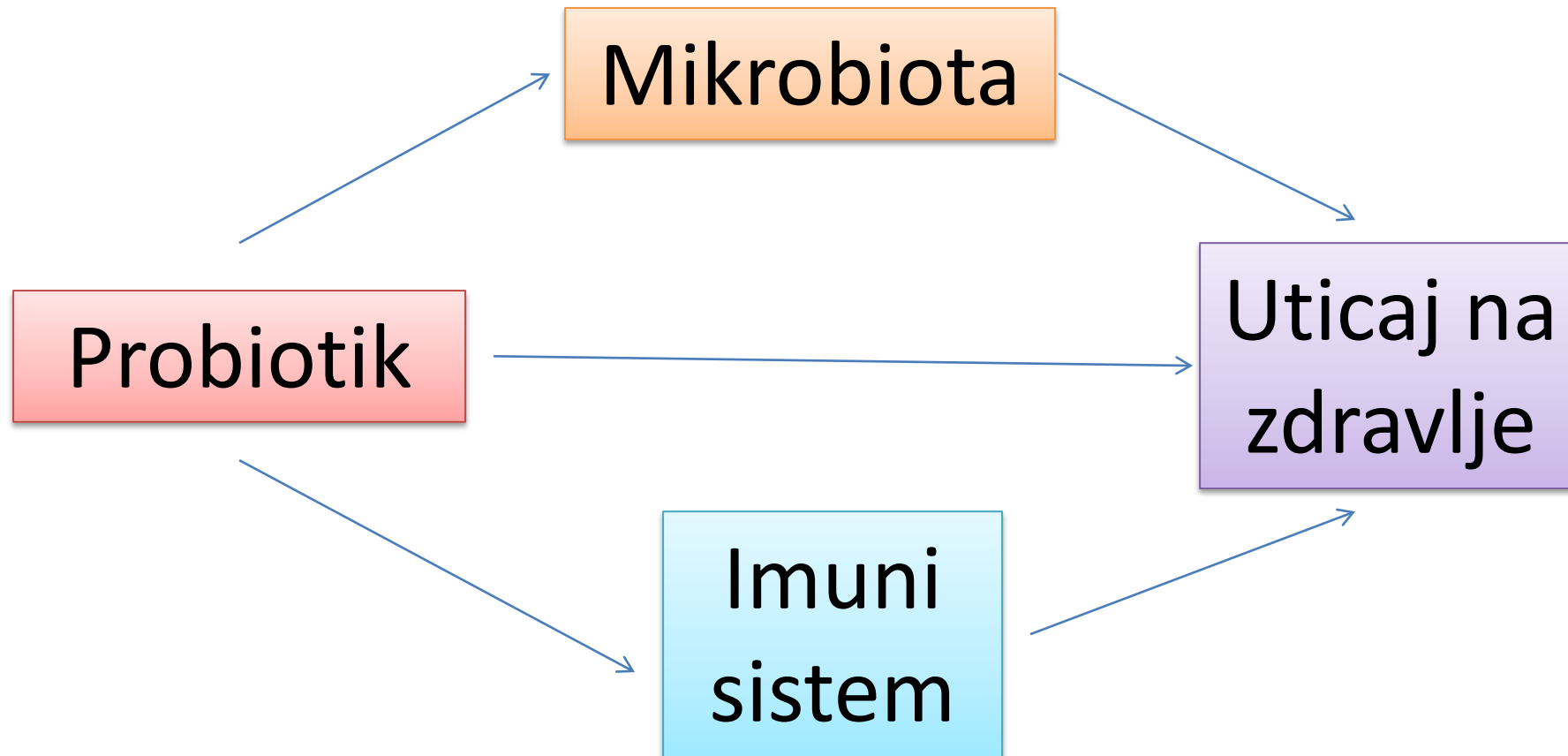
- Definisane vrste (soj, rod, proizvođač)
- Živi broj mikroorganizama (najmanje $1 \cdot 10^9$ CFU)
- Dokazana bezbednost i efikasnost
- Žive kulture u fermentisanoj hrani nisu probiotici!

Mikrobiota: mikrobiota koji kolektivno naseljavaju određeni ekosistem

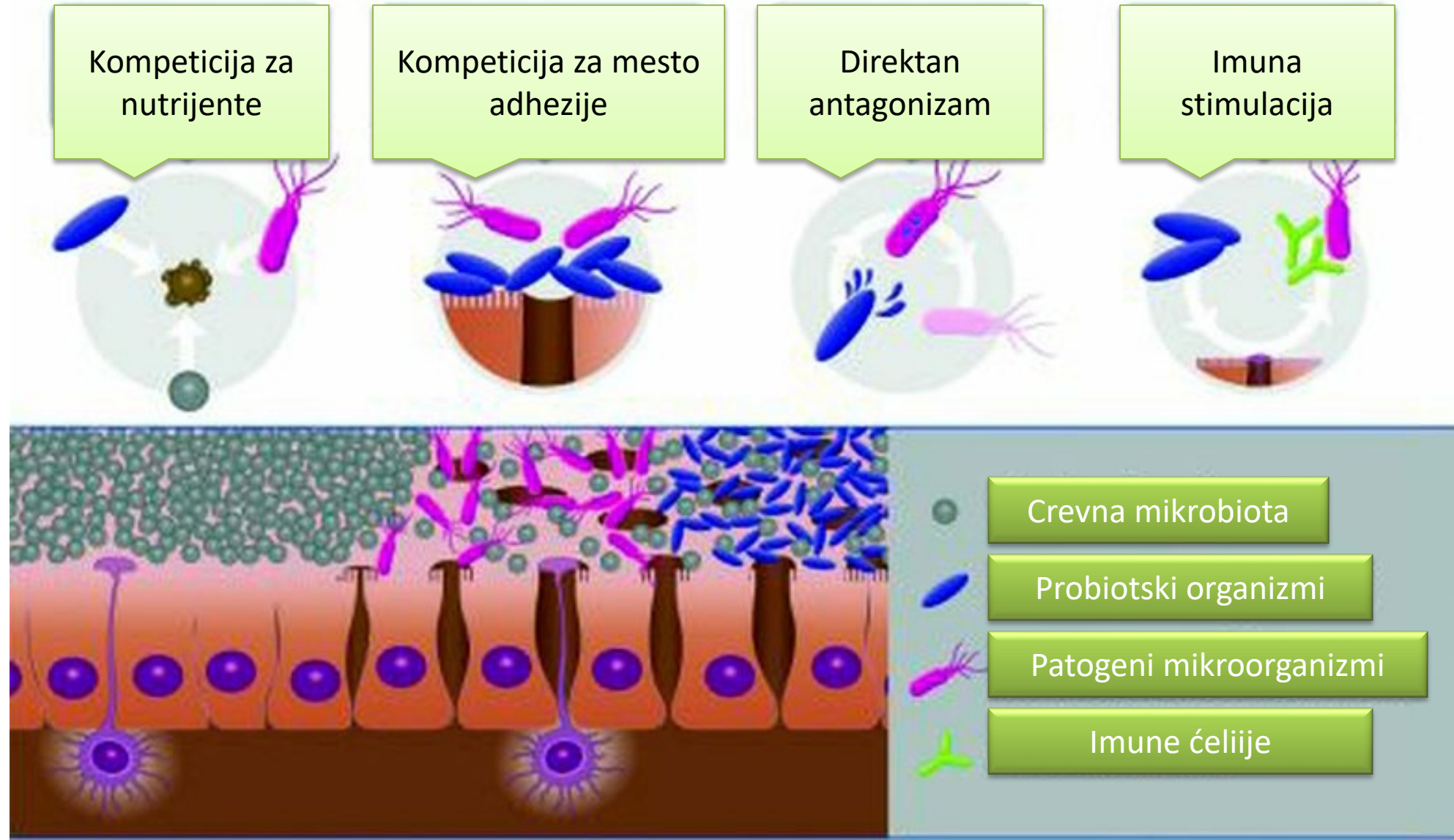
Mikrobiom: skup genima mikroorganizama u jednom ekosistemu

Patobionti: običnobenigni mikroorganizmi koji mogu pod određenim uslovima promene ekosistema da postanu patogeni

Efekti probiotičkih bakterija



Kako deluju probiotički mikroorganizmi

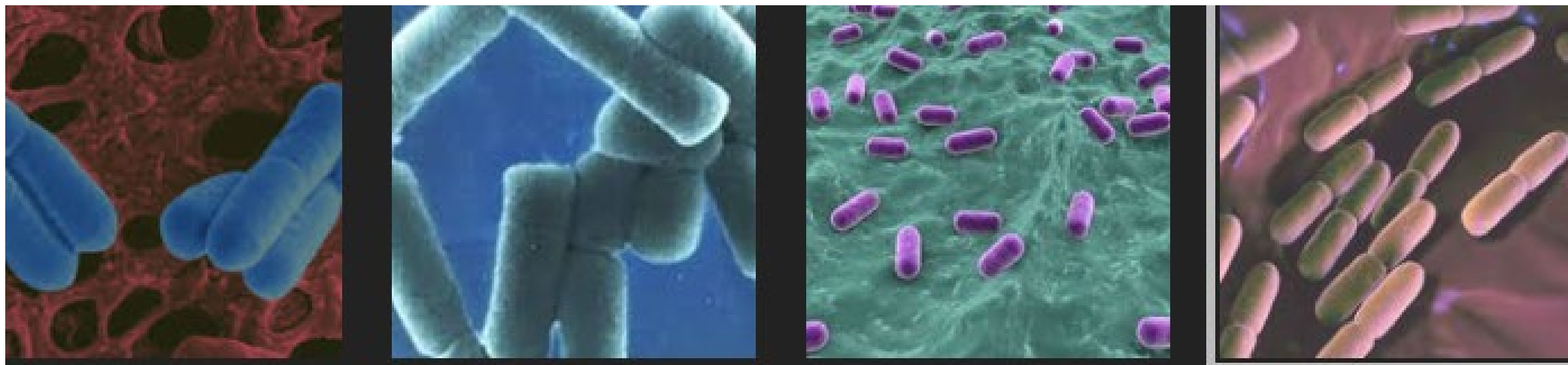


✓ **PROBIOTIK ≠ MICROBIOTA**

✓ Probiotici su tranzitni deo mikrobiote!

NISU SVI PROBIOTICI ISTI!

**Klinički efekti i bezbednost svakog probiotika
treba da budu osnovna vodilja pri odabiru leka
izbora!**

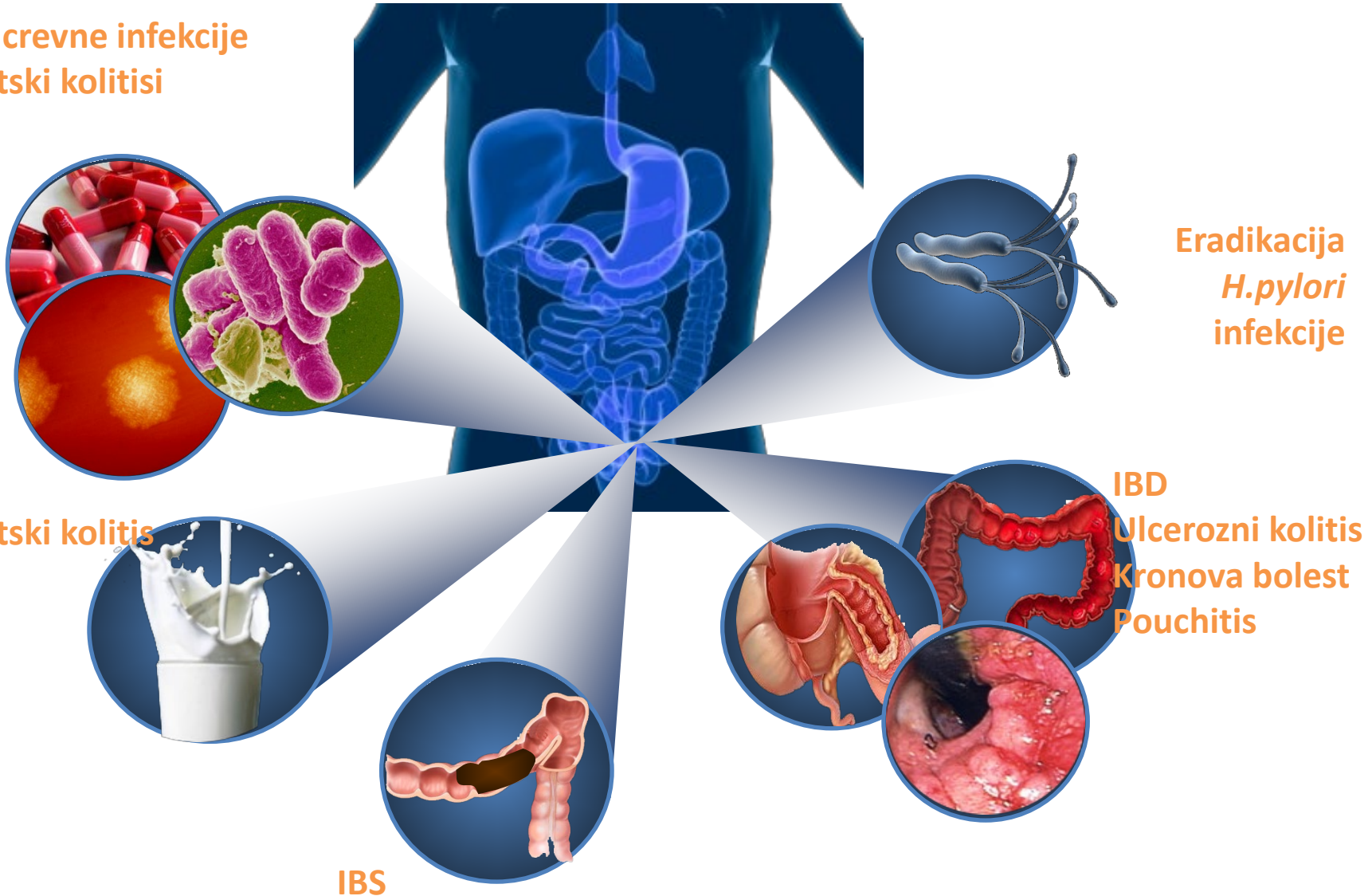


Probiotici za lečenje digestivnih boolest

Diarea

Akutne crevne infekcije

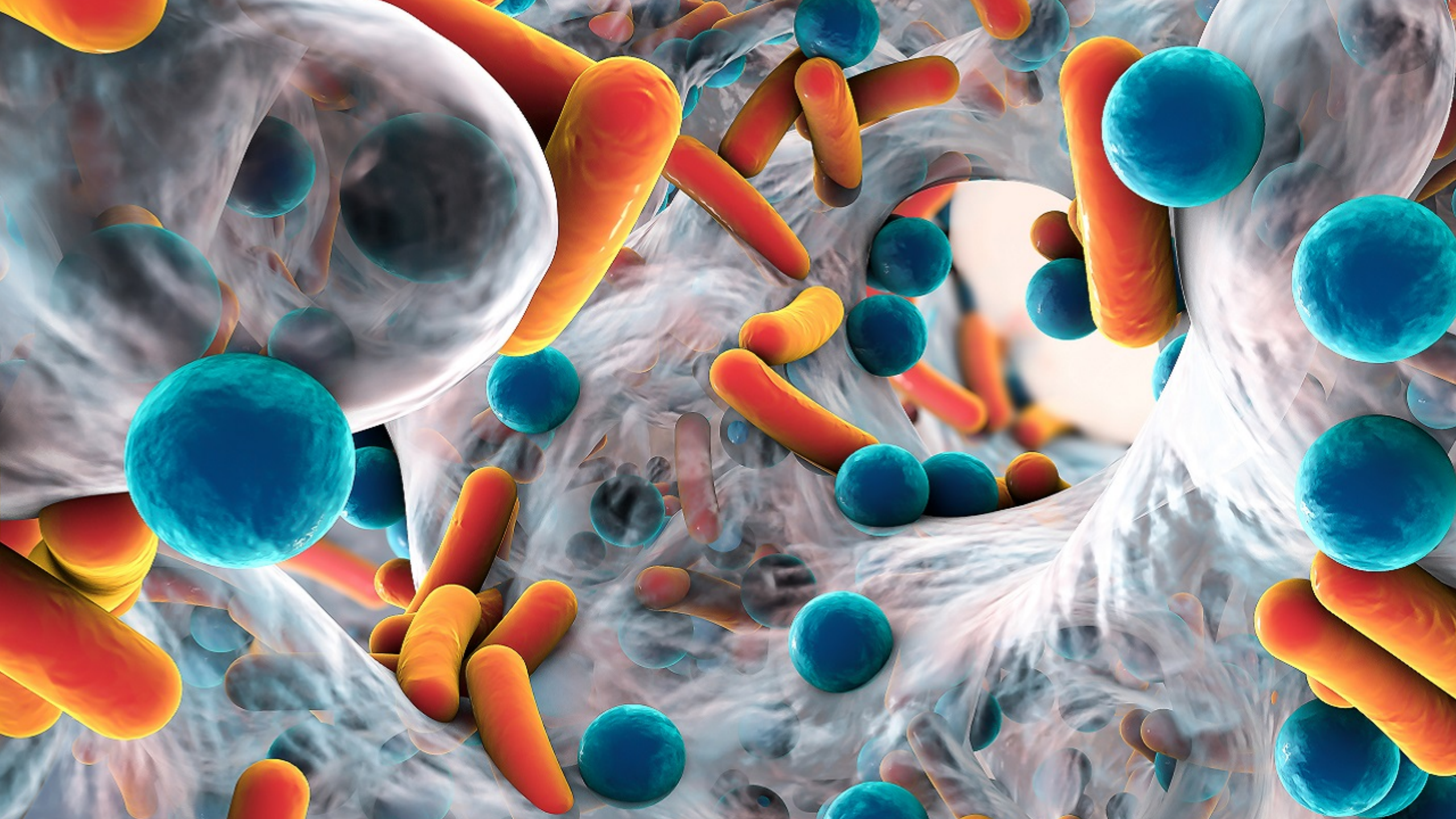
Antibiotski kolitisi



Indikacija

Antibiotski kolitis
Clostridium difficile
Prevenција alergija
Smanjenje koncentracije lipida u krvi
Eradikacija H.pylori
Prevenција nekrotizirajućeg enterokolitisa kod nedonoščadi
Alergijski rinitis
Iritabilni crevni sindrom
Akutna dijareja
Prevenција respiratornih infekcija
Prevenција atopijskog dermatitisa
Prevenција gestacionog dijabetesa
Prevenција ventilatornih pneumonija
Hronična idiopatska konstipacija
Prevenција alergije na hranu
Regulacija krvnog pritiska
Hepatična encefalopatija
Bakterijske vaginoze
Prevenција ekcema
Inflamatorna bolest creva
Nealkoholni steatohepatitis
Prevenција astme
Kolike novorođenčadi
Radijacioni kolitis
Neželjena dejstva hemioterapije
Smanjenje smrtnosti kritično obolelih
Prevenција urinarnih infekcija
Rekurentni divertikulitis
Putnička dijareja
Kolageni kolitis

AKUTNI PROLIV



AKUTNA INFEKTIVNA DIJAREJA – OPŠTE INFORMACIJE

- Akutna infektivna dijareja se definiše kao smanjenje u konzistenciji stolice i/ili povećanje frekvence pražnjenja: tj više od 3 stolice za 24 sata
- U razvijenim zemljama i zemljama u razvoju, **virusne infekcije** su glavni uzročnik akutne dijareje, naročito tokom zimskog razdoblja.¹
- U Europi, učestalost dijareje kod dece <3 godine iznosi od **0,5 do 2 epizode** po detetu godišnje²
- Potporna probiotska terapija za AGE kod dece i odraslih odobrena je u **kliničkim preporukama** (ESPGHAN, WGO)^{1,2}.
- Osnovna terapija je oralna rehidracija s elektrolitima i glukozom (ors)

AGE – acute gastroenteritis (akutni infektivni proliv)

ESPGHAN - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

WGO – World gastroenterology organisation

1. WGO - Global Guidelines Acute diarrhea in adults and children, February 2012.

2. Guarino A. et al. ESPGHAN. JPGN 2014;59: 132–152.

VRSTE AKUTNE DIJAREJE

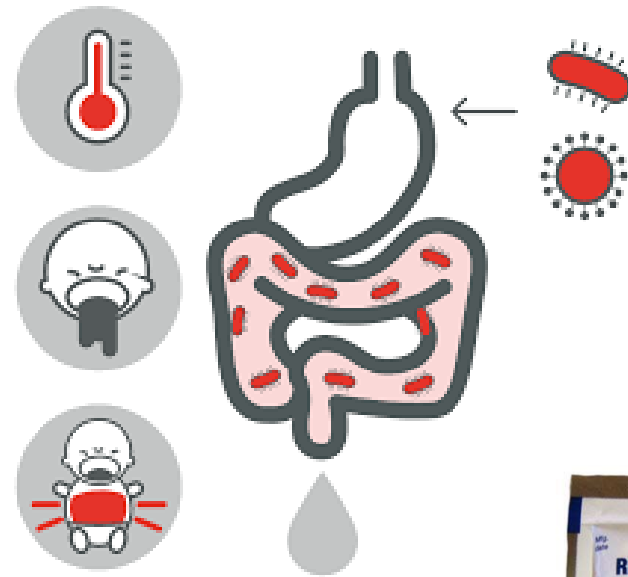
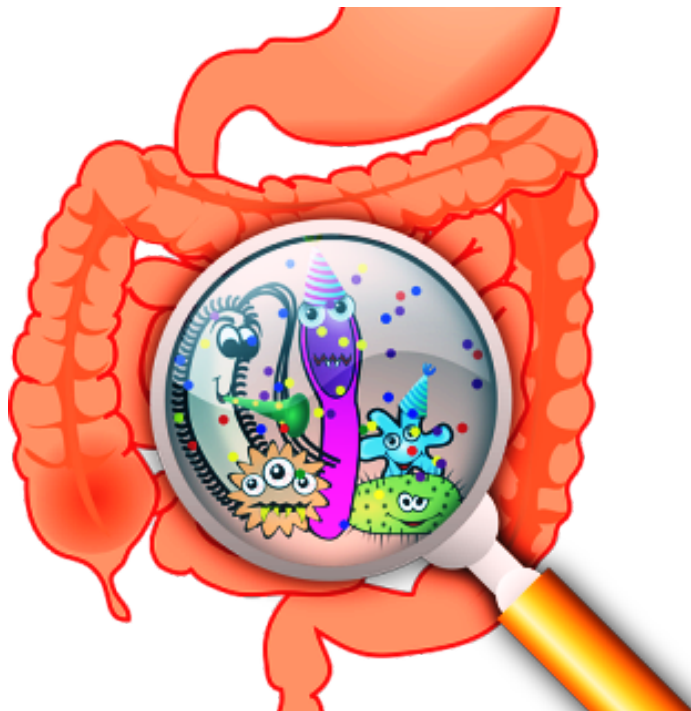
VRSTA PROLIVA		VIRUSNI	BAKTERIJSKI
PREVALENCIA ¹		50-70%	15-20%
UČESTALOST ²		zima	leto
NAJČEŠĆI UZROČNICI ^{2,3,4}		Norovirus Rotavirus Adenovirus	Campylobacter spp. Escherichia coli Salmonella spp. Shigella spp.
SIMPTOMI ^{1,2}	uobičajeni	proliv, mučnina, povraćanje, grčevi u stomaku, nadutost	
	specifični za uzročnika	umor, slabost, bolovi u mišićima, respiratorni simptomi	temperatura, krv u stolici, sluz u stolici, oštar bol u stomaku
TRAJANJE ^{3,5}		1-14 dana	
OSNOVNA TERAPIJA ^{2,4}		rehidracija elektrolitima i glukozom (ORS)	
DODATNA TERAPIJA ^{2,3,4}		probiotik	Antibiotik* - probiotik

*samo u određenim situacijama – zavisi od uzroka, kliničke slike i trajanja bolesti

AGE – akutni gastroenteritis

ORS – oral rehydration salts; soli za oralnu rehidraciju

1. Kahler J. Acute Infectious Diarrhea. AHC Media, November 2007. Dostupno na: <https://www.reliasmedia.com/articles/107611-acute-infectious-diarrhea> Pristupljeno: 3.4.2019.
2. WGO – Global Guidelines Acute diarrhea in adults and children, February 2012
3. Eckardt AJ and Baumgart DC. Viral Gastroenteritis in Adults. Recent patients on Anti-Infective Drug Discovery, 2011, Vol. 6, No.1, 54-63
4. Guarino A. Et al. ESPGHAN. JPGN 2014; 59: 132-152
5. Galanis E. Campylobacter and bacterial gastroenteritis. CMAJ: Canadian Medical Association Journal, 2007; 177(6):570-571



Akutni proliv kod odraslih

- Najčešće infektivne etiologije u vidu putničke dijareje (bakterije –*E.coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *C.jejuni*...; virusi – *Norovirus*, *Enterovirus*, *Rotavirus*..; paraziti - *G.duodenalis*, *E.histolytica*, *Cryptosporodium parvum*)
- Probiotici smanjuju ukupan rizik od trajanja dijareje 4 i više dana za 59% i njeno prosečno trajanje sa probioticima iznosi 25 časova.
- Cilj je ublažiti tegobe i skratiti vreme trajanja dijareje

Terapija akutne dijareje kod odraslih

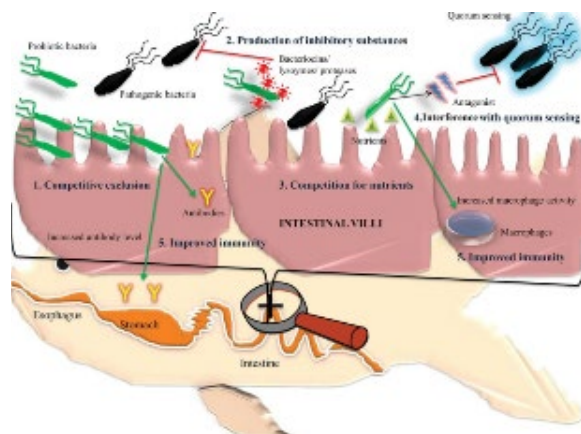
- *Lactobacillus paracasei* B 21060 ili *L.rhamnosus* GG
2x10⁹ CFU dnevno
- *Sacharomyces boulardii* CNCM I-745
5x10⁹ CFU dnevno ili 250 mg 2x dnevno

ESPGHAN Working Group for Probiotics Evidence-based position paper (2014)

Probiotics with a positive recommendation			
Strain(s)	QoI*	Recommendation	Dose
LGG	Low	Strong	≥10 ¹⁰ CFU/day (typically 5-7 days)
S. boulardii	Low	Strong	250 to 750 mg/day (typically 5-7 days)
L. reuteri DSM 17938	Very low	Weak	10 ⁸ to 4 x 10 ⁸ (typically 5-7 days)

Summary

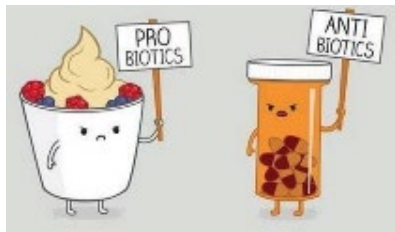
– In line with current European guidelines, the use of probiotics with documented efficacy may be considered in the management of acute diarrhea.



1. WGO – Global Guidelines Acute diarrhea in adults and children, February 2012
2. Guarino A. Et al. ESPGHAN. JPGN 2014; 59: 132-152

ANTIBIOTSKI KOLITIS





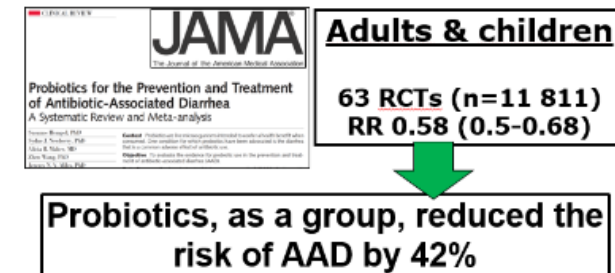
ANTIBIOTIKOM IZAZVANA DIAREJA (AAD)

- Proliv je najčešća komplikacija AB terapije!
- Podrazumeva 3 ili više vodenaste ili rastresite stolice duže od 3 dana
- Najčešće se javlja 2-7 dana od početka uzimanja antibiotika
- 5-39% odraslih
- Klindamicin, cefalosporini, fluorohinoloni, ampicilin, amoksicilin-klavukonska kiselina
- I do 23 nedelje nakon AB terapije
- Povećava morbiditet i mortalitet

Probiotske bakterije vraćaju ravnotežnu i funkciju crevne mikrobiote i mogu sprečiti dijareju izazvanu antibioticima

Leči se probioticima, najčeće uz promenu antibiotske terapije

Probiotics for the prevention of AAD



Clostridium difficile kolitis

- Dejstvo toksina
- Od blagog kolitisa to pseudomembrana
- 10-20% AB kolitisa
- Do 8 nedelja nakon AB terapije
- kontagiozno

Faktori rizika za nastanak AUD

Antibiotik

Širina spektra Antibiotika:

- Ampicilin/amoxicillin (+ klav.kis.)
- Cephalosporini
- Clindamycin

Dužina primene:

- Više od 3 dana, veći rizik
- Ponovljena terapija

Domaćin

Godine:

- Manje od 6
- Više od 65

Opšte stanje:

- Imunokompromitovane osobe
- Hronične intestinalne infekcije
- Intestinalna hirurgija/endoskopija
- Hospitalizacija



Mehanizam dejstva

1. Kolonizacija i adherencija na sluznicu kolona radi jačanja barijere crevne mukoze radi lakšeg lečenja crevnih infekcija i sprečavanja alergija na hranu
2. Sekrecija antimikrobnih supstanci-BAKTERIOCINA
3. Povećanje koncentracije cirkulišućih imunoglobulina, naročito IgA (deca inficirana rotavirusima)
4. Povećanje aktivnosti nespecifične imunofagocitoze mobilizacijom granulocita

Mehanizam dejstva

5. Stimulacija intestinalnog imunog odgovora na virusnu infekciju
6. Povećana sekrecija interferona i produkcija perifernih monocita
7. Sekrecija proteolitickih enzima koji vare bakterijske toksine
8. Vezivanje toksina iz hrane

Terapija antibiotskog kolitisa

- Jogurt s *L. casei* DN114, *L. bulgaricus* i *Str. thermophilus* $>10^{10}$ CFU dnevno
- *L. acidophilus* CL 1285 i *L. casei* (Bio-K + CL1285) $>10^{10}$ CFU dnevno
- *L. rhamnosus* GG 2×10^{10} CFU dnevno
- *S. boulardii* CNCM I-745 dnevno 5×10^{10} CFU 2x dnevno ili 250 mg 2x
- *L. reuteri* DSM 17938 1×10^{10} CFU 2x dnevno

Kod dijareje izazvane antibioticima preporučuje se primena probiotika od prvog dana terapije i nakon završetka terapije antibiotikom i to u trajanju od 7 dana do 4 nedelje.

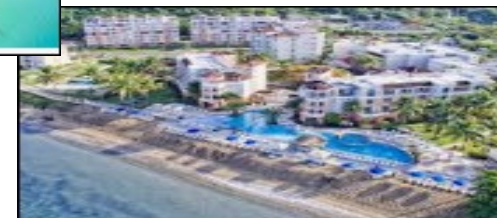
Prevenција proliva povezanih s *Cl. difficile*

- *L. acidophilus* CL 1285 i *L. casei* LBC80R 5×10^{10} CFU i $4 - 10 \times 10^{10}$ CFU dnevno
- Jogurt s *L. casei* DN114, *L. bulgaricus* i *Str. thermophilus* $10^7 - 10^8$ CFU 2x dnevno
- *S. boulardii* CNCM I-745 5×10^{10} CFU dnevno ili 250 mg 2x dnevno
- *L. rhamnosus* HN001 + *L. acidophilus* NCFM 10^9 CFU dnevno
- Oligofruktoza 4g 3x dnevno

PUTNIČKA DIJAREJA

Putnička dijareja

- **25 - 50% putnika** koji posećuju rizične krajeve
- **Bakterije** su uzročnik u 80% slučajeva
- Enterotoksična *E. coli* 30-50%
- *Shigella* sojevi oko 25% (*sonnei*)
- **Većina slučajeva** je blaga sa spontanim izlečenjem



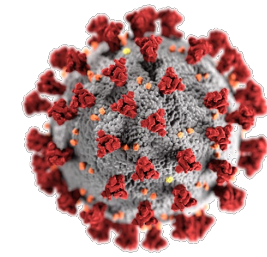
Putnička dijareja – prevencija?

- Selekcija hrane i napitaka – ne eliminiše rizik
- Antibiotik profilaksa - efikasna ali se ne preporučuje rutinski
- **Probiotici efikasni u prevenciji**
(smanjuju rizik za 25–50%)
- Probiotik dati 7-10 dana pre putovanja i sve vreme tokom putovanja

COVID -19 I GASTROINTESTINALNI TRAKT

Šta ima novo?

COVID -19 i gastrointestinalni trakt



- Istraživanja iz Kine ukazuju da 18% Covid-19 pacijenata imaju GI simptome (diareja i povraćanje) (1)
 - **Studije iz SAD: među pacijentima koji imaju kliničke simptome COVID-19 i koji će biti testirani (2)**
 - Pacijenti sa GI simptomima su u 70% slučajeva bili pozitivni
 - Prisustvo GI simptoma je udruženo sa dužim tokom bolesti i nižom stopom smrtnosti (kratkoročan follow-up)
 - Prisustvo GI simptoma je prediktor COVID-19 pozitivnosti
- GI simptomi kod COVID-19+, ukazuju na duži tok i blažu formu bolesti

Table 1: Rate of positive or negative COVID-19 testing based on presence or absence of gastrointestinal symptoms.

	COVID-19 Positive (n=278)	COVID-19 Negative (n=238)	P-value
Any gastrointestinal symptoms			0.04
Present (n=160)	97 (61)	63 (39)	
Absent (n=356)	181 (51)	175 (49)	
Diarrhea*			0.14
Present (n=92)	56 (61)	36 (39)	
Absent (n=424)	222 (52)	202 (48)	
Nausea/vomiting*			0.36
Present (n=109)	63 (58)	46 (42)	
Absent (n=407)	215 (53)	192 (47)	

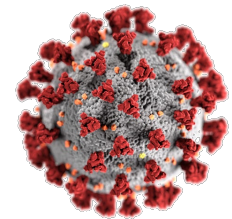
Row percentages.

* Frequency of symptom, with or without the other gastrointestinal symptom. 51 patients had diarrhea only and 68 patients had nausea/vomiting only.

- 34% Covid19 + imaju GI simptome
- 20% pacijenata imaju dijareju

COVID -19 i gastrointestinalni trakt

- Nova saznanja ukazuju da virus (nakon ingestije) napada ćelije GIT-a
- Većina pacijenata sa simptomatskim COVID 19 prima i.v. antibiotik (58%)
- Virus je pronađen u stolici, čak i kad se ne može dokazati u gornjim partijama respiratornog trakta → Fekalno oralna transmisija ili infekcija?
- **Da li treba ojačati imunsku barijeru?**
- **Da li treba nakon bolesti obnoviti crevnu mikrobiotu?**



Na osnovu dosadašnjih saznanja i mehanizama delovanja probiotika može se razmotriti upotreba probiotika:

COVID-19 + PACIJENATA SA SIMPTOMIMA

- **PROBIOTICI** mogu obnoviti crevnu mikrobiotu nakon primene ANTIBIOTIKA i/ili dijarealnih simptoma

OPŠTA POPULACIJA (NON-COVID-19 PACIJENTI)

PROBIOTICI deluju dvostruko: na urođeni i stečeni imunski sistem

HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJA

2017.

Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report

P Malfertheiner,¹ F Megraud,² C A O'Morain,³ J P Gisbert,^{4,5} E J Kuipers,⁶ A T Axon,⁷ F Bazzoli,⁸ A Gasbarrini,⁹ J Atherton,¹⁰ D Y Graham,¹¹ R Hunt,^{12,13} P Moayyedi,¹⁴ T Rokkas,¹⁵ M Rugge,¹⁶ M Selgrad,¹⁷ S Suerbaum,¹⁸ K Sugano,¹⁹ E M El-Omar,²⁰
on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel

European
Helicobacter &
Microbiota
Study
Group

esch

H. pylori i mikrobiota

- Uticaj mikrobiote želuca na patogenezu oboljenja koja se dovode u vezu sa *H.pylori* infekcijom
- Eradikaciona terapija može narušiti sastav zdrave crevne mikrobiote (posledice?)
- Pojedini probiotici mogu imati povoljan efekat na eradikaciju *H. pylori* (nivo dokaza nizak, stepen preporuke slab)

- *Lactobacillus spp.*
- *Bifidobacterium* sojevi
- *S. boulardi*

Effect of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 as complementary treatment of *Helicobacter pylori* infection on gut microbiome

Paúl A. Cárdenas^{1,2}  • Daniela Garcés¹ • Belén Prado-Vivar² • Nancy Flores³ • Marco Fornasini³ • Henry Cohen⁴ • Iván Salvador³ • Oswaldo Cargua³ • Manuel E. Baldeón³

Received: 12 January 2020 / Accepted: 16 February 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

RESEARCH ARTICLE

Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials

Mingyang Yu, Rongguang Zhang , Peng Ni, Shuaiyin Chen, Guangcai Duan

Department of Epidemiology, College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou, China

Yi Ai¹

Triple therapy
for
intestinal

er

Yan¹, Kun Huang^{1,3} &

RESEARCH ARTICLE

Editorial Process: Submission:08/06/2019 Acceptance:09/04/2019

High Effective of 14-Day High-Dose PPI- Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for *Helicobacter Pylori* Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo-Controlled Study

Piyakorn Poonyam¹, Peranart Chotivitayatarakorn^{1,2}, Ratha-Korn Vilaichone^{1,2,3*}

Eradikacija H.pylori infekcije: BB-12[®] + LA-5[®]

- 160 pt randomizovano u dve grupe:
Trostruka Th vs trostruka Th+probiotik - 7 dana
- Fermentisano mleko sa BB-12[®] + LA-5[®] - 5 nedelja
- Eradikacija H.pylori: 93,5% (probiotik) vs 88,9%
- Povraćanje, konstipacija, dijareja, metalni ukus u ustima mnogo manje u probiotik grupi
- Nivo Bifidobakterija u stolici posle 4 nedelje vraćen na početni nivo u probiotik grupi!

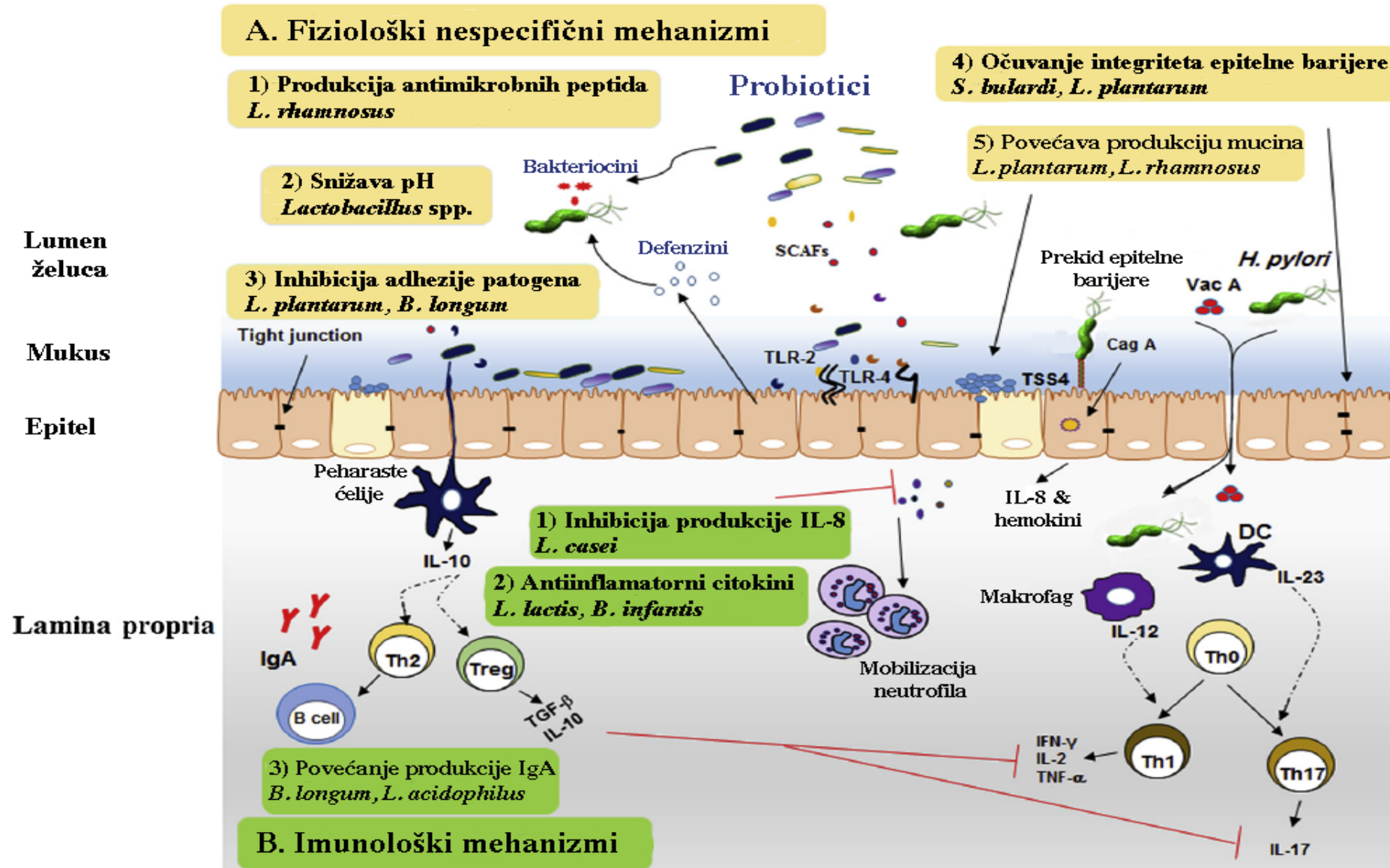
	Eradication rate, % (n) (95% confidence interval)	
	Per protocol analysis	Intention-to-treat analysis
Triple-plus-yogurt group	93.5 (73/77) (89.5–97.3)	91.3 (73/80)* (88.8–94.2)
Triple-only group	88.9 (63/72) (84.8–92.8)	78.3 (63/80) (73.9–82.7)

Side-effects (n)			
Nausea	5	8	N.S.
Vomiting	1	7	< 0.05
Constipation	1	8	< 0.05
Diarrhoea	2	10	< 0.05
Metallic taste	3	13	< 0.05
Bitterness of mouth	2	3	N.S.
Mild headache	1	4	N.S.
Subtotal	15	53	< 0.05

Efekat primene probiotika u eradikaciji *H. pylori*

- Smanjenje učestalosti neželjenih efekata standardne eradikacione terapije (mučnina, povraćanje, opstipacija, loš zadah...)
- Bolja komplijansa
- Veća stopa eradikacije
- Očuvanje “stabilnosti” crevne mikrobiote

Mehanizam dejstva probiotika



Eradikaciona terapija budućnosti

- Rastuća rezistencija sojeva *H. Pylori*
- Adjuvantna/konkomitantna terapija probioticima
- Izolovana terapija probioticima?

Clinical Guide to Probiotic Supplements Available in Canada: 2016 Edition
Helicobacter pylori - Adjunct to standard eradication therapy



Strain(s)	QoE
L. rhamnosus GG	
L. reuteri DSM 17938	
S. boulardii (adults and children)	
B. animalis subsp. lactis BB-12 + Lactidophilus LA-5	Level I Evidences Evidence obtained from at least one properly-designed randomized trial.

Primećen je blagotvorni efekat kombinacije LA-5 i BB-12 kao dopuna standardnoj terapiji eradikacije *H.pylori*



Lactobacillus spp. u kombinaciji sa drugim probiotskim sojevima (npr. *Pediococcus spp.*) i inhibitorima protonske pumpe

Eradiaciona terapija budućnosti

- Definirati preporuke za primenu probiotika u eradiacionoj terapiji, potom i protokol lečenja

- ✓ Indikacije
- ✓ Doza
- ✓ Probiotski soj (kombinaciju sojeva)
- ✓ Trajanje lečenja



- Neophodne su dodatne studije (randomizovana klinička ispitivanja) na većem broju ispitanika

LEK VS DIJETETIKA

- Da bi se probiotski preparati našli u prometu i prodavali, oni moraju biti registrovani kao lek ili dijetetski suplement. **Regulativa za suplemente i lekove je potuno različita.** Za suplemente postoji obavezan upis u bazu podataka Ministarstva zdravlja i taj postupak je mnogo manje složen nego kada je u pitanju lek.
- **Status leka** - neophodno je da proizvod ima obimnu registracionu dokumentaciju, koja potvrđuje:
 - njegovu delotvornost
 - propisani nivo kvaliteta
 - bezbedonosni profil
- Svaka proizvedena serija leka pre puštanja u prodaju podleže kontroli nadležnih institucija.

- **Status dijetetskog suplementa** – propisi ne zahtevaju složenu registracionu dokumentaciju koja dokazuje efikasnost proizvoda, niti zahtevaju kontinuirano kontrolisanje pre puštanja u promet. Dokazuje se samo sastav i na osnovu toga proizvod se registuje i deklariše.
- **Pošto se na tržištu nalaze u obliku kapsula, tableta, rastvora, a kupuju se u apoteci često se misli da su to lekovi, ali to su proizvodi namenjeni da dopunjuju ishranu, i samim tim ne mogu da imaju lekovita svojstva.**
- Dijetetski suplementi se obavezno kontrolišu pre puštanja na tržište i svakih 5 godina, a ostala kontrola ostaje na samom proizvođaču, koji je potpuno odgovoran za kvalitet i bezbednost proizvoda, i on sam bira koliko često mora da radi kontrolu. Proizvodi stranog proizvođača, koji se uvoze, obavezno se kontrolišu pri svakom uvozu.

Broj živih bakterija u sastavu probiotika se definiše i deklariše na različite načine:

- u trenutku proizvodnje
- U trenutku pakovanja
- na isteku roka trajanja

Tokom roka trajanja proizvoda taj broj bakterija se može smanjiti iz različitih razloga:

- kvalitet
- stabilnost samog proizvoda
- način čuvanja, itd.

U procesu registracije leka mora biti dokumentovana stabilnost tako da lek pruža pun terapijski efekat do isteka svog roka trajanja. **To znači da probiotski lek tokom celog roka trajanja, pa i na samom isteku, ima najmanji broj bakterija koji je naveden u sastavu**

Kako proces registracije dijetetskih suplemenata ne zahteva takvu dokumentaciju, nije poznato koliko se tokom roka trajanja smanjuje broj bakterija, a time i efikasnost proizvoda.

Probiotski LEK

- Lek sa režimom izdavanja bez recepta
- Razvijen, registrovan, proizveden i kontrolisan po svim kriterijumima koji važe za lekove sa sintetičkim aktivnim sastojcima
- GRAS („Generally Recognised as Safe“) status

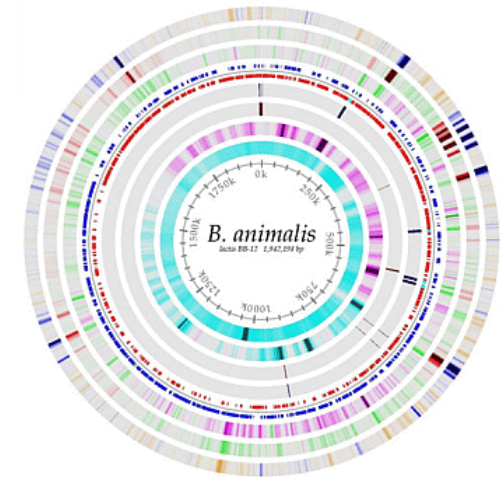
Probiotici- dijetetski suplementi

- Podležu samo proveru zdravstvene ispravnosti
- Oslanjaju se samo na svoju dokumentaciju- bez dokaza efikasnost i bezbednosti
- Sadrže samo opšte zdravstvene preporuke- npr. za obnavljanje crevne flore
- Ispunjavaju kriterijume iste kao i prehrambeni proizvodi

Bakterije

Lactobacillus acidophilus (LA-5) i
Bifidobacterium animalis subsp. lactis
(BB-12)

su deo normalne intestinalne mikroflore
kod ljudi



**KVALITET JE KLJUČAN ZA
EFIKASNOST PROBIOTSKIH
PROIZVODA !!!**

PROBIOTICI - proizvođač

ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)
Working Group for Probiotics - Evidence-based position paper

SUMMARY

General Comments

1. Rehydration is the key treatment for AGE and should be applied as soon as possible.
2. Overall, probiotics (as a group) as an adjunct to rehydration therapy reduced the duration of diarrhea by approximately 1 day; however, the WG questions pooling different probiotic strains together in a meta-analysis.
3. Probiotic effects are strain specific; thus, the efficacy and safety of each should be established and recommendations for using these strains should be made accordingly.
4. The safety and clinical effects of 1 probiotic microorganism should not be extrapolated to other probiotic microorganisms.
5. A lack of evidence regarding the efficacy of a certain probiotic(s) does not mean that future studies will not establish health benefit(s).
6. The WG recommends choosing a probiotic, the efficacy of which has been confirmed in well-conducted RCTs, from a manufacturer who has a regulated quality control of factors including the composition and content of the probiotic agent.
7. Studies that documented the efficacy of specific strains at a specific dosage in a specific setting are not sufficient evidence to support the presence of health effects at a lower dosage and in a different setting.



ESPGHAN radna grupa preporučuje odabir probiotika od **proizvođača** koji ima strogo regulisanu kontrolu kvaliteta



Good Manufacturing Practice - GMP
proizvodnja obezbeđuju najviši kvalitet
proizvoda!

- ✓ **Prema WHO smernicama, svi klinički efekti probiotika vezani su za specifičnost sojeva**
- ✓ GRAS status –generally-recognised-as-safe
- ✓ **LA-5** se koristi od **1979**, a **BB-12** od **1984** kao sastojak u hrani i suplementima širom sveta
- ✓ Klinički efekat može biti potvrđen **samo za sojeve koji su istraživani** i to ne za celu grupu sojeva – na primer: ~450 lacto-, bifidobacterias je registrovano ali **nisu svi jednako efikasni**
- ✓ **POJAČANI efekat** - Adhezioni efekat bifidobakterija raste duplo više u kombinaciji sa laktobakterijama

Bakterije se vezuju za creva u cilju dalje kolonizacije

LA-5 i BB-12 imaju DOKAZANU efikasnost za:

- AAD - Antibiotics associated diarrhea^{1,2}
- Eradikaciju *Helicobacter pylori*¹
- Rotavirus kod dece^{3,4}
- Konstipaciju⁵
- GI neprijatnosti⁶
- Putničku dijareju⁷

1. Wenus C. et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 299-301
2. Chatterjee S. et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5® and *Bifidobacterium* BB-12® for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *JAPI* 2013(61): 708-712
3. Saavedra JM, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994;344:1046–9.
4. Манкевич Р.Н. и соавт. Опыт применения «Линекс Форте» у детей с ротавирусной инфекцией. Материалы XXIII Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, 2016, с.245-246
5. Eskesen D. et al. Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Br J Nutr* 2015; 114(10):1638-46
6. Kajander K. et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(1):48-57
7. Katelaris PH et al. Lactobacilli to Prevent Traveler's Diarrhea? *N Engl J Med* 1995; 333:1360-1361

PROBIOTICI - otpornost

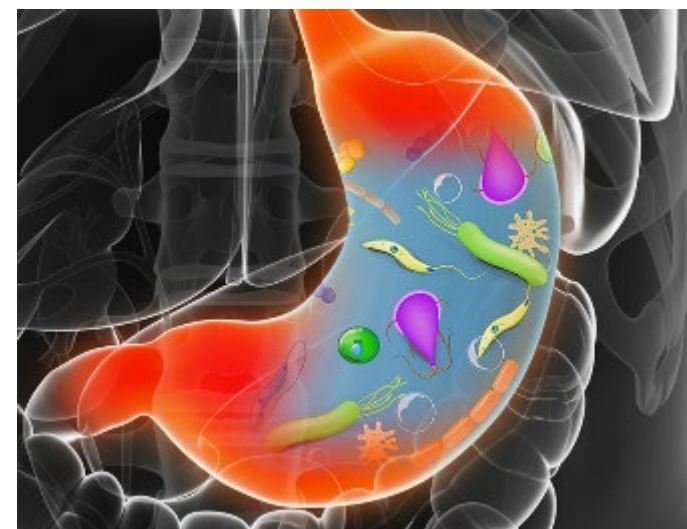
Prema smernicama, kod probiotika rezistentnost na želudačnu kiselinu i žuč mora da bude potvrđena (FAO/WHO guideline):

Selekcijom sojeva koji su pokazali otpornost na želudačnu kiselinu i žuč

- Gastro-zaštita (gastro-otporne kapsule, mikroenkapsulacija)
- Maksimalni efekti se postižu kada se probiotska kapsula uzima sa hranom



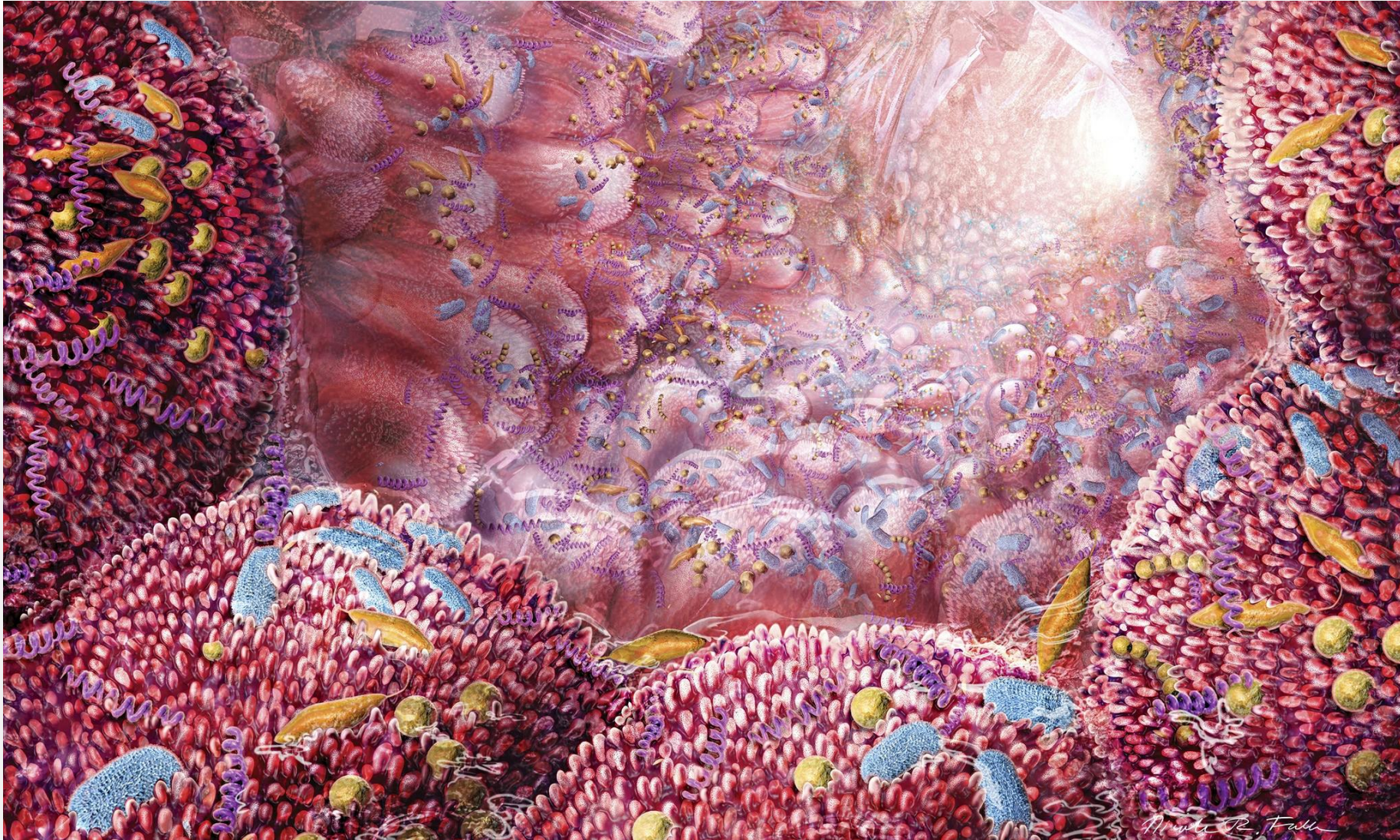
Za sojeve LA-5 i BB-12 je potvrđena rezistencija na želudačnu kiselinu i žuč. Oni u vrlo visokom procentu prežive prolazak kroz želudac i duodenum!



GRAS status



- **GRAS** status –generally-recognised-as-safe
- - ima supstanca koja je generalno prepoznata kao sigurna
 - supstanca može biti GRAS samo ako se njeno opšte priznanje sigurnosti zasniva na stavovima stručnjaka kvalifikovanih za procenu bezbednosti supstance.
 - GRAS status imaju pojedini dodaci hrani dobijeni iz mikroorganizama
 - mikroorganizmi takođe podležu ovakvoj kategorizaciji i veoma je važno da ne prouzrokuju neželjena dejstva niti patološke promene.
- ✓ **Prema WHO smernicama, svi klinički efekti probiotika vezani su za specifičnost sojeva**



An artist's impression of human intestinal microbes