



AKTUALNOŚCI NARODOWEGO PROGRAMU OCHRONY ANTYBIOTYKÓW

Numer 1/2015

PROBIOTYKI – za i przeciw

Opracowanie: Dr n.med. Monika Wanke-Rytt

Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, II Wydział Lekarski,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Bakterie probiotyczne są znane i powszechnie stosowane w produktach spożywczych i produktach mlecznych od dzieciństwa. W ostatnim czasie, między innymi za względu na narastającą oporność bakterii na antybiotyki, wzrosło zainteresowanie właściwościami probiotyków w zapobieganiu i leczeniu wybranych jednostek chorobowych. Co roku publikowanych jest setki badań oceniających zastosowanie probiotyków w każdej dziedzinie medycyny – od martwiczego zapalenia jelit u wcześniaków po nadciśnienie tętnicze u dorosłych (1,2). Zgodnie z ustaleniami Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) z 2002 roku probiotyki to „zdolne do życia mikroorganizmy, które dostarczone w odpowiedniej ilości, mogą działać korzystnie na organizm gospodarza” (3). Aby szczep mógł być uznany za probiotyczny musi spełniać określone warunki (3). Między innymi musi osiągnąć swoje docelowe miejsce, najczęściej przewód pokarmowy, a co za tym idzie powinien być odporny na działanie obniżonego pH, i obecność kwasów żółciowych. Szczepy probiotyczne nie mogą stanowić żadnego ryzyka dla gospodarza w momencie ich przyjęcia oraz powinny być podane w formie, która warunkuje ich stabilność i niezmienność. **W dokumencie tym zawarte zostały również informacje na temat ewentualnych działań niepożądanych probiotyków.** Podzielono je na 4 grupy:

1. Infekcja uogólniona.
2. Szkodliwe działanie metaboliczne.
3. Nadmierna stymulacja immunologiczna u osób immunoniekompetentnych.
4. Translokacja genów.

Agencja Żywności i Leków, (Food and Drug Administration, FDA) ustaliła, że nowe szczepy probiotyczne powinny być przebadane pod kątem bezpieczeństwa poprzez ustalenie oporności na antybiotyki, toksyczności, dodatkowych właściwości metabolicznych takich jak unieczynnianie kwasów żółciowych (3). Zalecono również konieczność wykonywania badań na populacji ludzi z uwzględnieniem działań niepożądanych oraz badań na zwierzętach immunoniekompetentnych celem oceny ewentualnego działania probiotyków w tej grupie chorych.

1. Infekcja uogólniona

Najczęściej opisywaną infekcją uogólnioną jest fungemia u pacjentów, którzy otrzymywali probiotyczne szczepy *Saccharomyces cerevisiae* lub *Saccharomyces boulardi* (4-25). Zareportowano również przynajmniej 8 przypadków bakteriemii związanych z *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* i 9 przypadków jawnej sepsy po zastosowaniu *Lactobacillus GG*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium breve* i kombinacji probiotyków (26-31). Dostępne są również dane dotyczące wystąpienia zapalenia wsierdza (32,33) oraz ropni związanych z *Lactobacillus rhamnosus* (34,35). Pomimo wielu doniesień dotyczących przypadków bakteriemii i sepsy po stosowaniu probiotyków, w ogólnym rozrachunku preparaty te są uznawane za bezpieczne. W porównaniu do wzrastającej popularności i częstszego stosowania probiotyków nie odnotowano wzrostu bakteriemii u pacjentów (36). *Lactobacilli* stanowiły zaledwie 0,02% wszystkich bakteriemii w szpitalu (36) a 11 szczepów z 89 bakteriemii



Lactobacilli było identyczne ze szczepami z zastosowanych probiotyków (37).

2. Szkodliwe działanie metaboliczne

Najbardziej znanym badaniem opisującym działanie niepożądane probiotyków jest opublikowane przed kilkoma laty w *Lancet* badanie, które wykazało wzrost śmiertelności w grupie chorych z zapaleniem trzustki otrzymujących probiotyk (38). Autorzy spekulowali, że przyczyną zgonu u tych pacjentów mógł być wzrost zapotrzebowania na tlen w śluzówce jelita, które już z powodu podstawowej choroby było niedotlenione. Pozostałe wątpliwości związane z działaniami niepożądanymi probiotyków związane są z produkcją D-mleczanów oraz możliwym działaniem rozbijającym kwasy żółciowe. Opublikowano 5 badań opisujących kwasicę D-mleczanową u pacjentów z zespołem krótkiego jelita, którzy przyjmowali probiotyki. (39-41)

3. Nadmierna stymulacja immunologiczna u osób immuniekompetentnych

Udowodnione jest działanie probiotyków na układ immunologiczny poprzez wpływ na cytokiny oraz komórki dendrytyczne (42-45). Autorzy badań zastanawiają się czy u pewnej grupy chorych nadmierna stymulacja nie może wywołać stanu zapalnego, jednak nie ma żadnych danych przemawiających w tym kierunku.

4. Translokacja genów

Bakterie kwasu mlekowego zawierają plazmidy, które posiadają geny oporności na tetracyklinę, erytromycynę, chloramfenikol, linkozamidy, steptomycynę i streptograminę. Istnieją pewne dowody, że niektóre szczepy bakterii mogą przejąć plazmidy z bakterii kwasu mlekowego (46,47), jednak nie są to potwierdzone dane. Pomimo teoretycznej możliwości przekazywania genów oporności przez bakterie probiotyczne aktualnie nie dysponujemy żadnymi wiarygodnymi danymi potwierdzającymi tę teorię.

Food and Drug Administration (FDA) wydała oświadczenie, w którym wymienione zostały grupy chorych z potencjalnie zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych probiotyków. Przedstawione one zostały w Tabeli 1.

Tabela 1. Grupy chorych ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych probiotyków

Jednostka chorobowa	Przykłady
Niedobory odporności	Pacjenci na leczeniu podtrzymującym przeszczep, na leczeniu immunosupresyjnym, pacjenci otrzymujący sterydy (½ mg/kg mc prednizonu lub jego odpowiednika), pacjenci w trakcie chemio- i radioterapii
Choroby serca	Wady zastawek, stany po zabiegach na zastawkach, wywiad w kierunku zapalenia wsierdzia
Kobiety ciężarne	
Pacjenci hospitalizowani	
Pacjenci z zaburzeniami szczelności ścian przewodu pokarmowego	„ostry brzuch”, nieswoiste zapalenia jelit, neutropenia po chemioterapii, radioterapia

Na rynku jest bardzo duży wybór szczepów probiotyków należących do różnych gatunków bakterii probiotycznych. Wyniki wielu badań potwierdzają, że właściwości probiotyków są silnie szczepozależne i często różnią się nawet w obrębie tego samego gatunku i rodzaju. (48). Błędem jest ekstrapolowanie wyników badań konkretnego szczepu na inne nawet w obrębie tego samego gatunku. Świadomość ta ma szczególne znaczenie w przypadku informowania pacjenta o dobroczynnym wpływie probiotyku bez uściślenia jego szczepu.

PROBIOTYKI W ZAPOBIEGANIU WYBRANYM ZAKAŻENIOM SZPITALNYM

1. Zapobieganie szpitalnemu zapaleniu płuc

Opublikowana w 2010 roku metaanaliza wykazała, że probiotyki są skuteczne u zaintubowanych pacjentów intensywnej terapii w zapobieganiu wentylacyjnemu zapaleniu płuc (OR 0,61; CI 0,31-0,98) ale nie skracają czasu trwania intubacji (WDM – 0,01 dni; CI – 0,31 – -0,29) (49). Metaanalizą objęto 5 badań z randomizacją, kontrolowanych placebo. W grupach eksperymentalnych stosowane były różne probiotyki (mieszanka Synbiotic 2000 FORTE, *Lactobacillus plantarum* oraz *Lactobacillus casei*) i podawane były w różny sposób co nie pozwala na uogólnione stwierdzenie, że wszystkie probiotyki mają

podobne działanie, szczególnie gdy wyniki w poszczególnych badaniach różnią się między sobą a uzyskany efekt jest średnią. W tym samym roku opublikowano wyniki badania, które nie zostało ujęte w omówionej powyżej metaanalizie, które również wykazało znaczną skuteczność probiotyków w zapobieganiu zapaleniu płuc u wentylowanych pacjentów (50). Morrow i wsp. wykazali, że w grupie otrzymującej *Lactobacillus rhamnosus* GG znacznie rzadziej występowało potwierdzone mikrobiologicznie zapalenie płuc (40% vs 19,1%). Jest to jedno z nielicznych badań, gdzie oceniano również bezpieczeństwo interwencji i nie wykazano w tym przypadku działań niepożądanych. Jednak autorzy podkreślają, że nadal nie dysponujemy wystarczającą ilością danych mogących zalecać rutynowe stosowanie probiotyków u chorych zaintubowanych.

2. Martwicze zapalenie jelit u wcześniaków

Martwicze zapalenie jelit (Necrotizing enterocolitis, NEC) jest związane ze zwiększoną śmiertelnością u wcześniaków i od lat poszukiwane są skuteczne metody jego zapobiegania. Wydaje się, że poprzez uniemożliwienie migracji bakterii z przewodu pokarmowego, zwiększenie ilości ochronnych bakterii oraz poprawę działania układu immunologicznego, profilaktyczne podawanie probiotyków może zmniejszyć zapadalność wcześniaków na NEC. W tym celu przeprowadzono wiele badań oceniających ich działanie. W 2014 roku opublikowano metaanalizę 24 badań spełniających kryteria

włączenia przeprowadzonych u wcześniaków urodzonych przed 37 tygodniem ciąży lub wagi poniżej 2500 g u których przewencyjnie zastosowano probiotyki (51). Wykazano, że w grupie otrzymującej probiotyki znacząco zmniejszono częstość występowania NEC (RR 0,43; 95% CI 0,33 – 0,56. 20 badań, 5529 pacjentów) oraz śmiertelność (RR 0,65; 95% CI 0,52 – 0,81. 17 badań, 5112 pacjentów).

3. Biegunka poantybiotykowa związana z *Clostridium difficile*

Stosowanie antybiotyków wiąże się z zaburzeniem flory fizjologicznej przewodu pokarmowego oraz zwiększeniem odsetka *C. difficile*, co może spowodować wystąpienie biegunki często zagrażającej życiu. Probiotyki są szeroko badane pod kątem zapobiegania biegunce związanej z *C. difficile*. Przed dwoma laty opublikowana została metaanaliza obejmująca 31 badań z 4492 pacjentami, która wykazała, że stosowanie probiotyków zmniejsza występowanie biegunki związanej z *C. difficile* – z 5,5% w grupie kontrolnej do 2% w grupie eksperymentalnej (RR 0,36; 95% CI 0,26 – 0,51). Autorzy podkreślają, że stosowanie probiotyków może przynieść korzyść, nie odnotowano istotnych działań niepożądanych uznając probiotyki za bezpieczne. W metaanalizie niestety znalazły się badania obciążone ryzykiem błędów metodologicznych i należy podkreślić, że analizą objęto zbiorczo wszystkie badania, nie biorąc pod uwagę szczepozależności probiotyków.

„Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”,
finansowany przez ministra zdrowia..

Piśmiennictwo:

1. Bernardo W, Aires FT, Caneiro RM i wsp. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *J. Pediatr* 2013;89:18-24
2. Khalesi S, Sun J, Buys N i wsp. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2014;64:897-903
3. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Guidelines for the Evaluation of probiotics in food: Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines For the Evaluation of Probiotics in Food. London, ON, Canada:2001
4. Bassetti S, Frei R, Zimmerli W Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* after treatment with *Saccharomyces boulardii*. *Am J Med* 1998; 105:71–2.
5. Cesaro S, Chinello P, Rossi L, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a neutropenic patient treated with *Saccharomyces boulardii*. *Support Care Cancer* 2000; 8:504–5.
6. Cherifi S, Robberecht J, Miendje Y *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an elderly patient with *Clostridium difficile* colitis. *Acta Clinica Belgica* 2004;59:223–4.
7. Force G, Aznar C, Marguet F, et al. *Saccharomyces* fungemia in AIDS patients after treatment for chronic diarrhea. In: The Fifth European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Copenhagen: September 1995
8. Fredenucci I, Chomarat M, Boucaud C, et al. *Saccharomyces boulardii* fungemia in a patient receiving Ultra-levure therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 27:222–3.
9. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, et al.
10. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:16–20.
11. Henry S, D’Hondt L, Andre M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a head and neck cancer patient: a case report and review of the literature. *Acta Clinica Belgica* 2004; 59:220–2.
12. Lherm T, Monet C, Nougier B, et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28:797–801.
13. Lolis N, Veldekis D, Moraitou H, et al. *Saccharomyces boulardii* fungaemia in an intensive care unit patient treated with caspofungin. *Crit Care* 2008; 12:414.
14. Lungarotti MS, Mezzetti D, Radicioni M Methaemoglobinemia with concurrent blood isolation of *Saccharomyces* and *Candida*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F446.
15. Munoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1625–34.
16. Niault M, Thomas F, Prost J, et al. Fungemia due to *Saccharomyces* species in a patient treated with enteral *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 1999;28:930.
17. Perapoch J, Planes AM, Querol A, et al. Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* in two newborns, only one of whom had been treated with ultra-levure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:468–70.
18. Piarroux R, Millon L, Bardouet K, et al. Are live *saccharomyces* yeasts harmful to patients? *Lancet* 1999; 353:1851–2.
19. Piechno S, Seguin P, Gangneux JP *Saccharomyces boulardii* fungal sepsis: beware of the yeast]. *Can J Anaesth* 2007; 54:245–6.
20. Pletinex M, Legein J, Vandenplas Y Fungemia with *Saccharomyces boulardii* in a 1-year old girl with protracted diarrhoea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:113–5.
21. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Verwaest C, et al. *Saccharomyces* fungemia complicating *Saccharomyces boulardii* treatment in a nonimmunocompromised host. *Intensive Care Med* 2000; 26:825.
22. Riquelme AJ, Calvo MA, Guzman AM, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:41–3.

23. Trautmann M, Synowzik I, Nadji-Ohl M, et al. Fungemia due to *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*. *Chemother J* 2008; 17:57–61.
24. Viggiano M, Badetti C, Bernini V, et al. *Saccharomyces boulardii* fungemia in a patient with severe burns. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 1995; 14:356–8.
25. Santino I, Alari A, Bono S, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia, a possible consequence of the treatment of *Clostridium difficile* colitis with a probiotic. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27:143–6.
26. Barton LL, Rider ED, Coen RW. Bacteremic infection with *Pediococcus*: vancomycin resistant opportunist. *Pediatrics* 2001; 107:775–6.
27. De Groot MA, Frank DN, Dowell E, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:278–80.
28. Ledoux D, Labombardi VJ, Karter D. *Lactobacillus acidophilus* bacteraemia after use of a probiotic in a patient with AIDS and Hodgkin's disease. *Int J STD AIDS* 2006; 17:280–2.
29. Richard V, Van der Auwera P, Snoeck R, et al. Nosocomial bacteremia caused by *Bacillus* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7:783–5.
30. Tommasi C, Equitani F, Masala M, et al. Diagnostic difficulties of *Lactobacillus casei* bacteraemia in immunocompetent patients: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2:315.
31. Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, Ziring DA. *Lactobacillus* bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47:437–9.
32. Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, et al. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:290–2.
33. Presterl E, Kneifel W, Mayer HK, et al. Endocarditis by *Lactobacillus rhamnosus* due to yogurt ingestion? *Scand J Infect Dis* 2001; 33:710–4.
34. Conen A, Zimmerer S, Frei R, et al. A pain in the neck: probiotics for ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 2009; 151:895–7.
35. Rautio M, Ousimies-Somer H, Kauma H, et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1159–60.
36. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1155–60.
37. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 2004; 38:62–9.
38. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371:651–9.
39. Ku W. Probiotics provoked D-lactic acidosis in short bowel syndrome: case report and literature review. *HK J Paediatr* 2006; 11:246–54.
40. Munakata S, Arakawa C, Kohira R, et al. A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. *Brain Dev* 2010; 32:691–4.
41. Oh MS, Phelps KR, Traube M, et al. D-lactic acidosis in a man with the short-bowel syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301:249–52.
42. Vaarala O. Immunological effects of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1634–40.
43. Veckman V, Miettinen M, Pirhonen J, et al. *Streptococcus pyogenes* and *Lactobacillus rhamnosus* differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2004; 75:764–71.
44. Braat H, de Jong EC, van den Brande JM, et al. Dichotomy between *Lactobacillus rhamnosus* and *Klebsiella pneu-*

- moniae* on dendritic cell phenotype and function. *J Mol Med* 2004; 82:197–205.
45. Drakes M, Blanchard T, Czinn S Bacterial probiotic modulation of dendritic cells. *Infect Immun* 2004; 72:3299–309.
 46. Dessart SR, Steenson LR High frequency intergeneric and intragenetic conjugugal transfer of drug resistance plasmids in *Leuconostoc mesenteroides* ssp. *cremoris*. *J Dairy Sci* 1991; 74:2912–9.
 47. Morelli L, Sarra PG, Bottazzi V *In vivo* transfer of pAM beta 1 from *Lactobacillus reuteri* to *Enterococcus faecalis*. *J Appl Bacteriol* 1988; 65:371–5.
 48. Macho FE, Valenti V, Rockel C i wsp. Anti inflammatory capacity of selected lactobacilli in experimental colitis is driven by NOD2-mediated recognition of a specific peptidoglycan-derived muropeptide. *Gut* 2011;60:1050-1059
 49. Siempson LL, Ntaidou TK, Falagas ME. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2010;38:3
 50. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia- a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1058-1064
 51. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. AlFaleh K, Anabrees J. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 10;4:CD005496. CD005496.pub4. Review.
 52. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.

Biuletyn sfinansowany ze środków będących
w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.:
„Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”

