

Antibioticima asocirana dijareja (AAD), infekcija bakterijom *Clostridium difficile*

te kemoterapijom uzrokovana dijareja i probiotici



Antibioticima asocirana dijareja (AAD)

Antibioticima asocirana dijareja (AAD) je najčešća nuspojava antibiotske terapije. Ovisno o korištenoj djelatnoj supstanci, proljevi se pojavljuju kod 5-25% pacijenata (oko 5% kod liječenja penicilinom do oko 25% kod liječenja kombinacijom amoksicilina i klavulanske kiseline).

Antibioticima asocirana dijareja (AAD) dijagnosticira se kada se simptomatologija proljeva pojavi tijekom ili nakon terapije antibioticima, a drugi uzroci dijareje mogu se isključiti. AAD se može pojaviti i tjednima nakon prestanka uzimanja antibiotika.

Nastanak antibioticima asocirane dijareje (AAD)

- Direktna posljedica terapije antibioticima je njihovo prokinetičko djelovanje na motilitet crijeva (Curry et al., 2007) ili čak na toksične i alergijske mehanizme u obliku reakcija hipersenzitivnosti kao kod penicilina
- Primjenom antibiotika značajno se mijenja i crijevna mikroflora, a antibiotici utječu i na izmjenu tvari crijevnih simbionata te slijedom toga i na njihovu metaboličku funkciju: dolazi do poremećaja proizvodnje kratkolančanih masnih kiselina (SCFA - short-chain fatty acids), koje su izvor energije za stanice crijevnog epitela. Tako dolazi do, između ostalog, promjena u metabolizmu ugljikohidrata i žučne kiseline, što dovodi do osmotske ili sekretorne dijareje (Moyer, 2007)
- Budući da antibiotici ne razlikuju korisne bakterije od patogenih bakterija, tijekom terapije antibioticima dolazi do razmnožavanja patogenih ili oportunističkih bakterijskih sojeva. Zbog toga sa svakim pojedinim uzimanjem antibiotika dolazi do eradikacije crijevne flore što za posljedicu često može imati preplavlivanje crijeva npr. bakterijom *Clostridium difficile*, kao i translokaciju patogenih mikroorganizama i njihovih toksina (Francino 2015; Knoop et al. 2016)

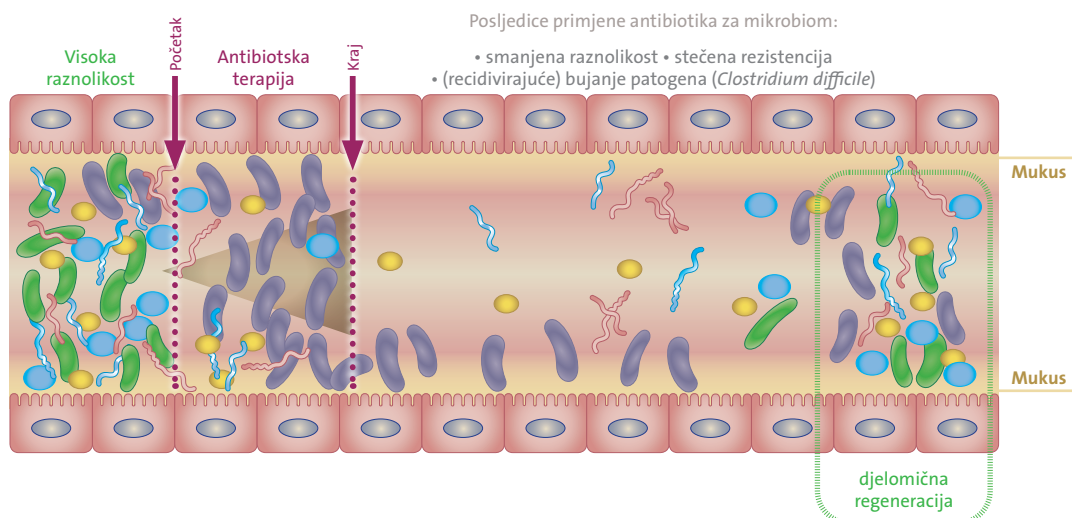
Posljedice antibioticima asocirane dijareje (AAD)

Pojava antibioticima asocirane dijareje (AAD) u mnogim slučajevima znači **dulji boravak pacijenta u bolnici**, ponovnu potrebu za **bolničkim liječenjem**, a u najgorem slučaju pojavljivanje po život opasnih komplikacija (pseudomembranozni kolitis, toksični megakolon) (RKI, 2018). Mnoge pacijente koji dobiju antibioticima asociranu dijareju ponovno se tretira antibiotikom, što može povećati rezistenciju patogena, odnosno smanjiti učinkovitost antibiotika. To, pored rizika za pacijente i teškoća koje ih pogađaju, uzrokuje i značajan rast troškova zdravstvene skrbi (McFarland, 1998). Primjenom antibiotika smanjuje se i broj onih simbionata koji su zaduženi za izgradnju zaštitne barijere crijevne sluznice. Prekomjerni rast patogenih mikroorganizama može dovesti do uništavanja zaštitnog filma crijevne sluznice, što potiče infekciju staničnih linija epitela od strane patogenih mikroorganizama. Upala koju izaziva infekcija staničnih linija epitela rezultira raspadanjem membranskih proteina među stanicama epitela („tight junctions“) i na kraju dovodi do smanjene funkcije crijevne barijere (Resta-Lenert, 2003). Za bolničke su infekcije najčešće odgovorni patogeni *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp*, *Salmonella spp* i *Klebsiella spp*.

Terapija antibioticima asocirane dijareje (AAD)

Kod nekomplikirane antibioticima asocirane dijareje (AAD) negativne na *C. difficile* često je dovoljno prekinuti primjenu antibiotika koji je izazvao dijareju (ako je to medicinski opravdano), prebaciti pacijenta na drugi antibiotik te uvesti mjere poput kompenziranja izgubljene tekućine. Za potpuno eliminiranje antibioticima asocirane dijareje (AAD) ili skraćivanje njezinog trajanja i smanjenje težine optimalna su mogućnost probiotici s više bakterijskih sojeva, čija je kumulativna kvaliteta već dokumentirana i u visokorangiranim meta-analizama (Goldenberg et al., 2015).

Promjene mikrobioma nakon antibiotske terapije BEZ terapije probioticima



Infekcija bakterijom *Clostridium difficile* (CDI) i dijareja uzrokovana s *Clostridium difficile* (CDAD)

Kod hospitaliziranih ili imunodeficientnih pacijenata je antibiotcima asocirana dijareja često uzrokovana s *Clostridium difficile*: 25-30% antibiotcima asocirane dijareje (AAD) može se dovesti u vezu s tim patogenom. U prosječnoj je populaciji *Clostridium difficile* prisutan u oko 3% ljudi, dok među bolničkim pacijentima taj postotak doseže 20-40% (Bartlett, 2006), pri čemu se patogenost ispoljava tek nakon primjene antibiotika. *Clostridium difficile* odgovoran je za sve teške oblike antibiotcima asocirane dijareje (AAD), koje se opisuju i kao pseudomembranozni kolitis.

Patogeno djelovanje bakterije *Clostridium difficile* ispoljava se putem 3 virulentna faktora: 2 toksina - toksina A (TcdA, enterotoksin koji je odgovoran za pojavu dijareje i upalu debelog crijeva) i toksina B (TcdB, citotoksin koji šteti staničnim membranama), te patogenetskog faktora koji utječe na motilitet crijeva.

Nastanak *Clostridium difficile* infekcije (CDI) i dijareje uzrokovane s *Clostridium difficile* (CDAD)

Učestalost zaraze s *Clostridium difficile* (CDI) u posljednjim je godinama porasla: glavnim uzročnicima rasta dijareje uzrokovane s *Clostridium difficile* (CDAD) smatraju se veća otpornost tog patogena i gubitak raznolikosti ljudske mikrobiote. Rizničnim faktorima smatraju se **visoka životna dob** (> 65 godina), **komorbiditeti** i **dulji boravak u bolnici**, ali i **ustanovama za rehabilitaciju i skrb** (npr. dom za starije osobe), kao i uzimanje **diuretika**, **antihistaminika** ili **inhibitora protonske pumpe (PPI)** (Dial et al., 2005). Vjerojatnost pojavljivanja povećavaju dugotrajno liječenje antibiotcima (> 15 dana), istovremeno prepisivanje više antibiotika, ali i kirurški zahvati. Rizik obolijevanja posebno je visok 4 tjedna nakon terapije antibiotcima: tada iznosi 40-60% (Talpaert et al., 2011).

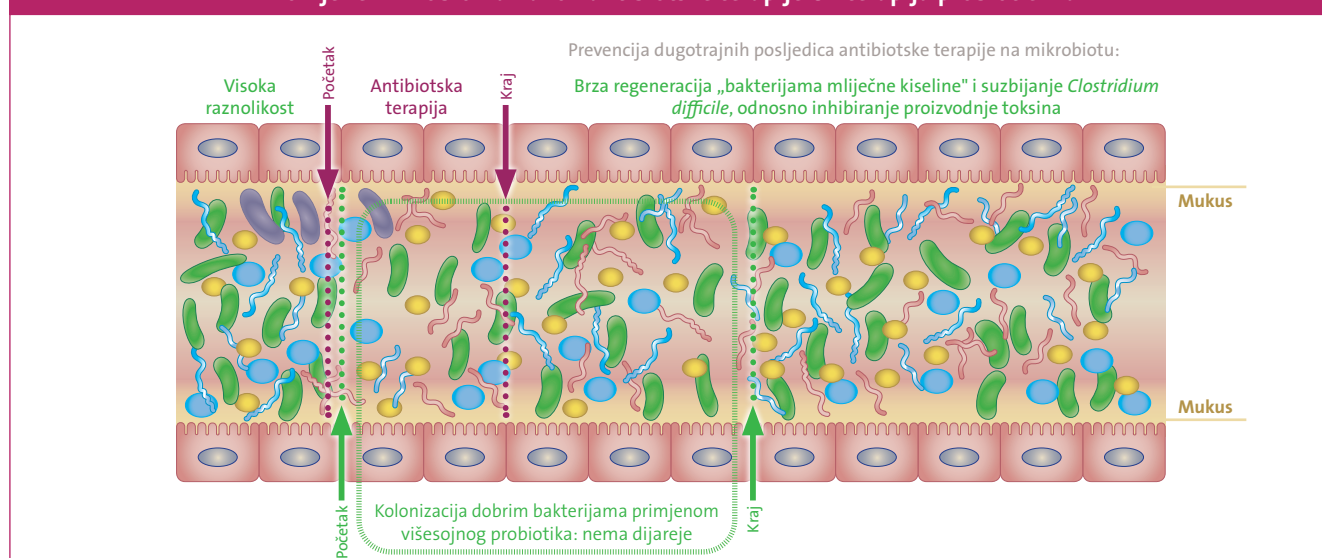
Terapija dijareje uzrokovane s *Clostridium difficile* (CDAD)

Ovisno o težini infekcije, CDI se uspješno tretira oralnom terapijom metronidazolom, odnosno vankomicinom ili fidaksomicinom. U fokus liječenja *Clostridium difficile* infekcije sve češće dolazi crijevni mikrobiom. Sigurna i znanstveno dokazano uspješna terapija može se provoditi sojevima probiotičkih bakterija. Kako bi se postigla dovoljna raznolikost crijevne mikrobiote, kao preventivna mjera ili adjuvantna terapija preporučuje se primjena višesojnog probiotika koji sadrži posebno odabrane bakterijske sojeve. Sve je više znanstvenih istraživanja o dodatnoj terapiji **antibiotcima asocirane dijareje (AAD) i s *Clostridium difficile* uzrokovane dijareje (CDAD)**. Zbog **benevolentnog profila rizika, kauzalnih djelotvornih mehanizama i niskih troškova**, dodatna primjena probiotika u slučaju takvih dijareja je opravdana (Hell et al., 2013; Steyer, 2013).

Pregled: Probiotici u prevenciji s *Clostridium difficile* uzrokovane dijareje (CDAD) u odraslih i djece

U aktualnom pregledu baze podataka Cochraneove knjižnice (Goldenberg et al., 2017) znanstvenici su istražili sprječavaju li probiotici dijareju uzrokovanu s *Clostridium difficile* (CDAD) u odraslih i djece koji primaju antibiotsku terapiju te uzrokuju li probiotici nuspojave. Pri tome je provedeno opsežno istraživanje literature objavljene između 1996. godine i 21. ožujka 2017. godine, te je u obzir uzeta i publikacija Koning et al., 2007 (ukupno 39 studija provedenih slučajnim odabirom s 9955 sudionika). Pokazalo se da primjena probiotika već tijekom terapije antibiotcima smanjuje rizik pojavljivanja CDAD-a u prosjeku za 60%. U studijama s ispitanicima kod kojih je prisutan viši rizik za pojavu CDAD-a (> 5%) potencijalna korist još je veća (smanjenje rizika za do 70%). Primjena probiotika je kod svih dobnih skupina opisana kao **sigurna i djelotvorna**.

Promjene mikrobioma nakon antibiotske terapije UZ terapiju probioticima



Znanstvene studije Instituta AllergoSan pokazuju uspješnu primjenu višesojnih probiotika

Pozitivni učinci višesojnih probiotika na dijareju i crijevnu mikrobiotu tijekom antibiotske terapije

(Koning et al., 2007)

U ovoj dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji (n = 41) istraživani su učinci višesojnog probiotika (5×10^9 CFU, 10 bakterijskih sojeva) na zdrave ispitanike koji su uzimali amoksicilin (2 x dnevno tijekom 7 dana).

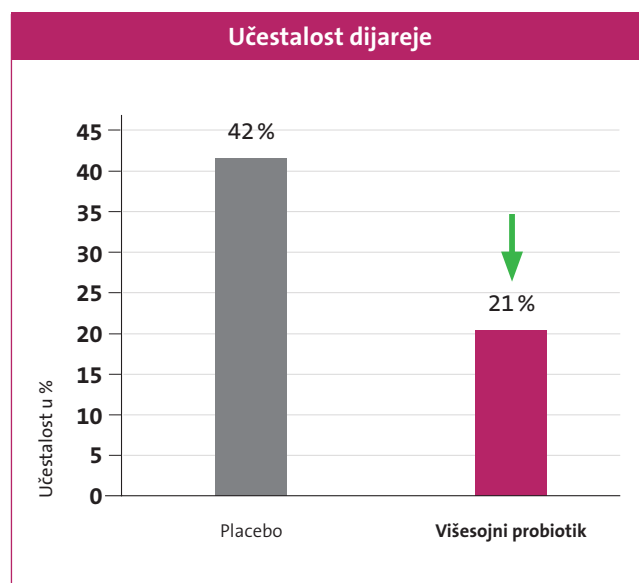
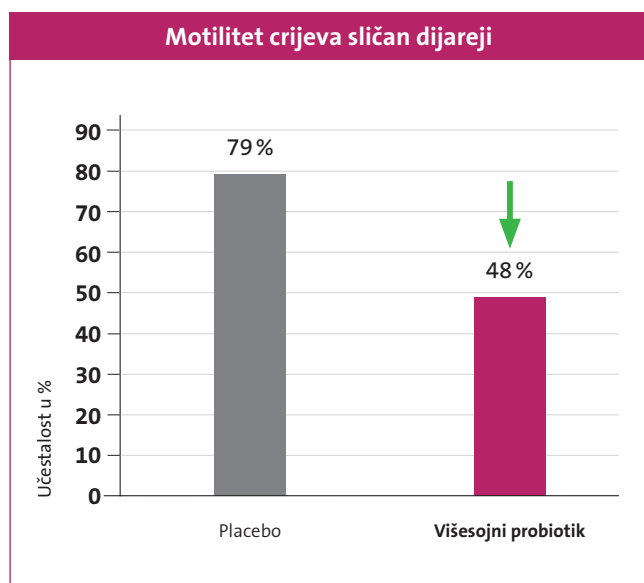
Saznanja: Tijekom ukupnog trajanja primjene probiotika (2 tjedna) u skupini koja je uzimala probiotik ustanovljen je znatno niži motilitet crijeva sličan dijareji (48%) nego u placebo skupini (79%).

U odnosu na konzistenciju stolice zabilježeni su slični pozitivni efekti: u skupini koja je uzimala probiotik je u samo 21% ispitanika zabilježena mekana konzistencija stolice ≥ 5 na Bristolskoj skali stolice u trajanju od najmanje 2 dana, dok se u placebo skupini dvostruko češće (42%) pojavila dijareja.

Povrh toga, u skupini koja je uzimala probiotik je, usprkos sedmodnevnoj primjeni antibiotika, ustanovljen signifikantan rast broja komenzalnih enterokoka kao i važnih anaerobnih bakterija, dok je broj klostridija koje grade spore značajno reduciran.

Posebno je interesantan nalaz da su PFGE (pulsed-field gel electrophoresis, gel elektroforeza u pulsirajućem polju) profili tipiziranja bakterijskog genoma sojeva enterokoka koji su izolirani iz stolica ispitanika skupine koja je uzimala probiotik u 39 od 40 slučajeva bili slični PFGE profilu bakterijskog genoma oralno uzimanog probiotskog soja *Enterococcus faecium* W54, koji je jedan od sojeva sadržan u primjenjivanom višesojnom probiotiku. Iako ti sojevi prije početka terapije kod ispitanika nisu detektirani, bili su prisutni i 2 mjeseca nakon završetka terapije probiotikom. To je jasan dokaz povećanja raznolikosti crijevne flore u skupini koja je uzimala probiotik.

Zaključak: Primjenom posebno razvijenog višesojnog probiotika koji sadrži 10 sojeva probiotskih bakterija koji uništavaju bakterijske patogene i njihove toksine te ponovno regeneriraju crijevnu mikrobiotu znatno su rjeđe uočeni simptomi AAD-a (češće pražnjenje crijeva, promjena konzistencije stolice). Povrh toga, primjena višesojnog probiotika dovela je do poboljšanja crijevne mikrobiote, a dokazano je i povećanje raznolikosti crijevne flore, budući da se jedan od oralno primjenjivanih probiotskih bakterijskih sojeva trajno naselio u crijevima onih ispitanika kod kojih prije nije bio prisutan.



Lijevo: Tijekom vremena promatranja (2 tjedna) je u skupini koja je uzimala probiotik znatno rjeđe zabilježen motilitet crijeva sličan dijareji.
Desno: U skupini koja je uzimala probiotik je mnogo manje ispitanika dobilo dijareju (kvaliteta stolice ≥ 5 na Bristolskoj skali stolice tijekom najmanje 2 dana)

Redukcija antibioticima asocirane dijareje (AAD) primjenom višesojnog probiotika (Lang, 2009)

Na kirurškom odjelu jedne renomirane klinike su do 2008. godine često primjećivane antibioticima asocirane dijareje u kontekstu perioperativne antibiotske profilakse. Zbog njih je došlo do dramatičnog rasta morbiditeta, djelomično i mortaliteta, do produljenja boravka u bolnici te do priličnog rasta troškova terapije.

U vremenu promatranja od 6 mjeseci u ovu je studiju promatranja bilo uključeno ukupno 199 bolničkih pacijenata na kojima je obavljen kirurški zahvat i kod kojih su postoperativno različite infekcije tretirane antibioticima. Pacijenti su tijekom antibiotske terapije dodatno tretirani višesojnim probiotikom (5×10^9 CFU, 10 bakterijskih sojeva).

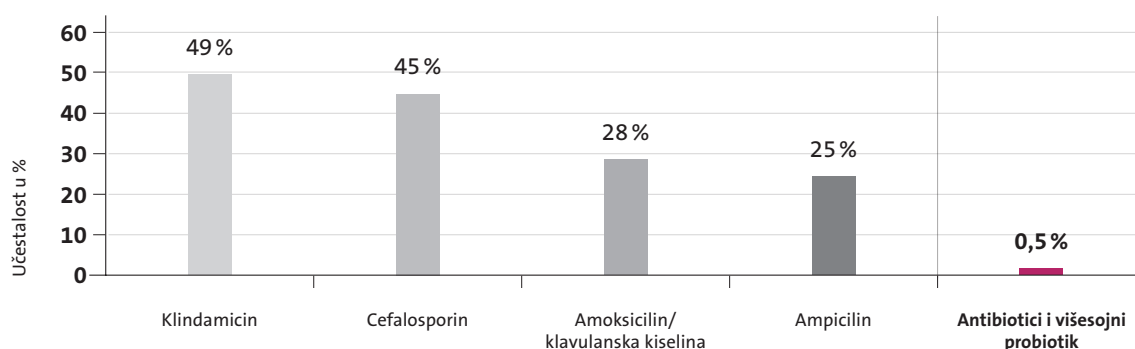
Saznanja: Tijekom vremena promatranja antibioticima su tretirane brojne različite infekcije (između ostalog enteritis, divertikulitis, pneumonija, pankreatitis, apendicitis, bronhitis, erizipel, gastritis uzrokovan s *Helicobacter pylori*, infekcija urinarnog trakta, inficirani venski ulkus, apsces). U terapiji ovih infekcija aplicirana su 24 različita antibiotika, pojedinačno ili kao kombinirana terapija, koji mehanizmom djelovanja (Fauler, 2014) pokrivaju sve popularne klase antibiotika.

Usprkos brojnim različitim antibiotskim supstancama, tijekom uzimanja probiotika antibioticima asocirana dijareja pojavila se kod samo jednog od 199 pacijenata (0,5%) te nije utvrđena niti jedna infekcija s *Clostridium difficile*. Usporedbom s uobičajenim brojem pojava AAD-a ustanovljena je signifikantno rjeđa pojava te problematične nuspojave kod svih antibiotskih djelatnih supstanci.

Zanimljivost: Kod 2 pacijenta došlo je do previda te primjena višesojnog probiotika nije započeta istovremeno s početkom antibiotske terapije. Oba pacijenta su još tijekom boravka u bolnici dobila dijareju - jedan od njih CDAD izazvan rezistentnim sojem klostridije, što je za posljedicu imalo trojedni boravak na odjelu intenzivne njege, što ne bi trebalo podcijeniti ni zbog zdravstvenih rizika ni zbog troškova.

Zaključak: Pravovremena primjena višesojnog probiotika (već tijekom antibiotske terapije) dovodi do znatno rjeđe pojave AAD-a čak i kada su ispitanici bili hospitalizirani te time izloženi većem broju patogenih mikroorganizama.

Smanjenje AAD-a primjenom višesojnog probiotika



Pad učestalosti antibioticima asocirane dijareje na 0,5% primjenom višesojnog probiotika usprkos visokoj incidenciji AAD-a prilikom primjene čestih antibiotika

Višesojni probiotik uspješno se bori protiv *Clostridium difficile*

(Hell et al., 2013)

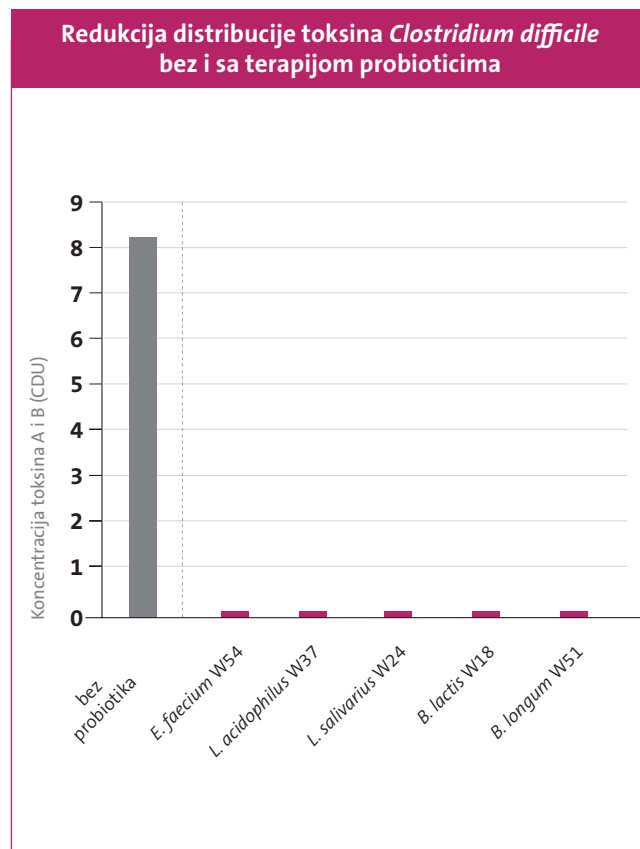
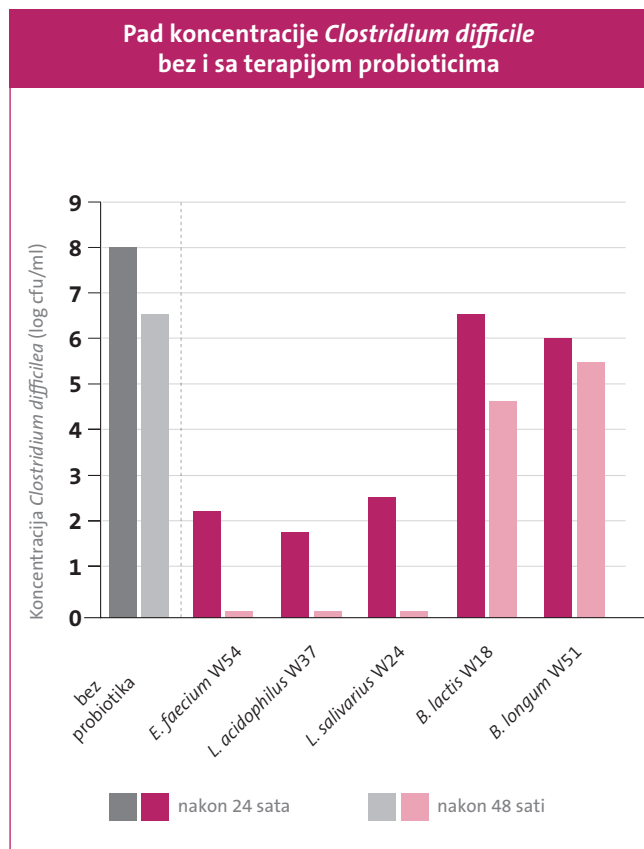
Clostridium difficile odgovoran je za gotovo sve dugotrajne i teže antibioticima asocirane dijareje. *Clostridium difficile* zahvaća oko 1% bolničkih pacijenata, a kod oko 20% zahvaćenih pojavljuje se recidiv (Allenberger, 2014). Budući da je *Clostridium difficile* patogen otporan na brojne antibiotike, tretiranje CDI-a probioticima je alternativa vrijedna pažnje, koja je nedvosmisleno preporučena i u posljednjem izvještaju Cochraneove knjižnice o CDAD-u (Glodenberg, 2017). U retrospektivnom istraživanju provedenom u jednoj austrijskoj sveučilišnoj klinici proučavano je djelovanje višesojnog probiotika (5×10^9 CFU, 10 bakterijskih sojeva) na 10 pacijenata (od čega 5 s recidivirajućim CDI-em).

Saznanja: Zbog teške ili recidivirajuće infekcije *Clostridium difficile* (CDI) svi su pacijenti 4 puta dnevno dobivali po 125 mg vankomicina, a kao nadopunu antibiotiku su 2 puta dnevno uzimali višesojni probiotik.

Kod 90% pacijenata, odnosno 9 od 10 pacijenata, potpuni je klinički oporavak zabilježen već u nekoliko dana (jedan je ispitanik preminuo od upale pluća koja nije imala očite veze s CDI-em). Ponovljeno je testiranje stolice 9 preživjelih pacijenata na *Clostridium difficile*: 6 mjeseci nakon uzimanja višesojnog probiotika patogen, odnosno njegovi toksini, nisu pronađeni u stolici nijednog ispitanika, čak niti u ispitanika s recidivirajućim teškoćama.

Ova dokumentirana eradikacija *Clostridium difficile* pomoću višesojnog probiotika potvrđena je drugim istraživanjem (Steyer, 2103): utvrđeno je da probiotski bakterijski sojevi sadržani u ovom višesojnom probiotiku u 24 sata nakon aplikacije distribuciju toksina A i toksina B reduciraju na nulu.

Zaključak: Primjena višesojnog probiotika trajno je uspješna i kod prvih, kao i kod recidivirajućih *Clostridium difficile* infekcija i vrlo često dovodi do potpunog oporavka pacijenata.



Lijevo: Primjena bakterijskih sojeva sadržanih u promatranom višesojnom probiotiku značajno smanjuje koncentraciju *Clostridium difficile*
Desno: Primjenom probiotika distribucija toksina A i toksina B je tijekom 24 sata pala na nulu

Prevenција i pomoćna terapija antibioticima asocirane dijareje (AAD) i kemoterapijom uzrokovane dijareje (CTAD) *(Data on file, Institut AllergoSan)*

Kako bi se spriječio razvoj infekcija, prije većine kirurških zahvata primjenjuje se perioperativna antibiotska profilaksa. No već je i jednokratno uzimanje antibiotika dovoljno da nastanu masovna oštećenja crijevne flore te i ono može izazvati AAD. Zbog toga je u jednoj kirurškoj klinici istražen učinak višesojnog probiotika (5×10^9 CFU, 10 bakterijskih sojeva) na AAD u 54 pacijenta koji su morali biti podvrgnuti operaciji crijeva.

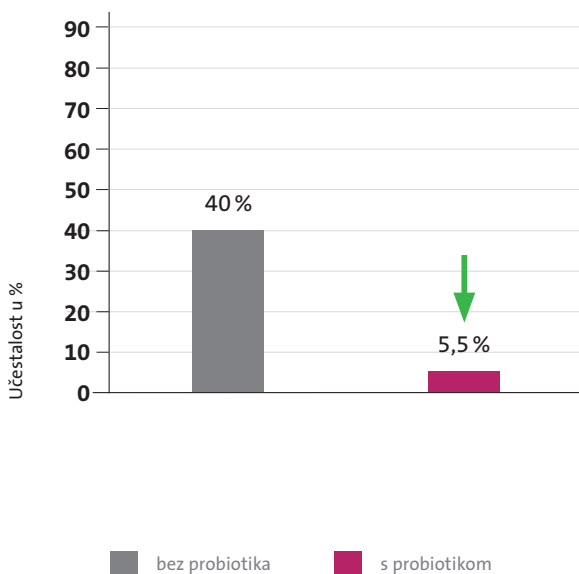
Saznanja: Učestalost pojave dijareje nakon perioperativne antibiotske profilakse (PAP) doseže 25%. Međutim, uz primjenu višesojnog probiotika, AAD je dijagnosticiran u samo 5,5% pacijenata. To znači da je dijareju dobilo 78% manje pacijenata nego što bi bilo uobičajeno očekivati prilikom primjene usporedivih lijekova bez istovremenog uzimanja probiotika.

Šest sudionika studije je, zbog gastrointestinalnih tumora, uz već navedene preparate (antibiotik i višesojni probiotik) primalo i kemoterapiju. Kemoterapeutici prvenstveno djeluju na stanice koje se brzo šire (npr. stanice tumora, ali i zdrave stanice crijevne sluznice), istovremeno izazivaju upalne reakcije poput mukozitisa i uništavaju crijevnu barijeru. Zbog toga je probavni trakt dodatno oslabljen, a rizik za nastanak dijareje povišen.

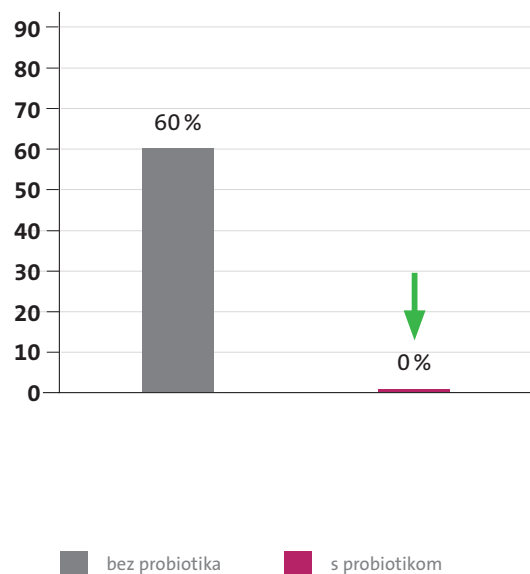
Prilikom primjene višesojnog probiotika u ovoj rizičnoj skupini pojavio se impresivan rezultat: usprkos primjeni nuspojava obilata kemoterapije u kombinaciji s antibioticima, nijedan pacijent nije dobio dijareju, iako njezina učestalost prilikom usporedivih indikacija i korištenja usporedivih lijekova može dosegnuti do 60%. Ovi obećavajući rezultati trenutno se validiraju u većoj studiji kontroliranoj placebom koja se provodi slučajnim odabirom.

Zaključak: Kod pacijenata oboljelih od raka, čiji je imunosni sustav znatno oslabljen zbog terapije koju uzimaju, nužno je spriječiti nuspojave i pojavu novih teškoća. Korištenje višesojnog probiotika pokazalo se izuzetno djelotvornim i kod primjene antibiotika u kombinaciji s agresivnim kemoterapeutikima.

Smanjenje AAD-a kod oboljelih od raka



Smanjenje CTAD-a kod oboljelih od raka



Primjenom višesojnog probiotika došlo je do znatnog smanjivanja pojavljivanja dijareje nakon perioperativne antibiotske profilakse, odnosno kombiniranja iste i kemoterapeutika

Literatura

- F. Allenberger, M. Hell, R. Krause, and C. Högenauer, “*Clostridium difficile*-Infektion.,” ÖAZ, no. 5, pp 20-29, March 2014
- AWMF Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxishygiene“, “Perioperative Antibiotikaphylaxe.,” [Online]. Available: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/029-022.html> [Accessed: 05-Sept-2018].
- J. G. Bartlett, “Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease.,” Ann. Intern. Med., vol. 145, no. 10, pp. 758–64, Nov. 2006.
- J. I. Curry, T. D. Lander, and M. D. Stringer, “Review article: erythromycin as a prokinetic agent in infants and children.,” Aliment. Pharmacol. Ther., vol. 15, no. 5, pp. 595–603, May 2001.
- S. Dial, J. A. C. Delaney, A. N. Barkun, and S. Suissa, “Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease.,” JAMA, vol. 294, no. 23, p. 2989, Dec. 2005.
- J. Fauler, “Wirkmechanismen von Antibiotika und bakterielle Resistenz.,” Prävention und Gesundheitsförderung, no. 3, pp 159-165, 2014
- M. P. Francino, “Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances.,” Front. Microbiol., vol. 6, p. 1543, Jan. 2015.
- J. Z. Goldenberg, L. Lytvyn, J. Steurich, P. Parkin, S. Mahant, and B. C. Johnston, “Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea,” in Cochrane Database of Systematic Reviews, no. 12, B. C. Johnston, Ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, p. CD004827, 2015.
- J. Z. Goldenberg, S. S. Ma, J. D. Saxton, M. R. Martzen, P. O. Vandvik, K. Thorlund, G. H. Guyatt and B. C. Johnston, “Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children.,” Cochrane Database Syst. Rev., vol. 12, p. CD006095, Dec. 2017.
- M. Hell, C. Bernhofer, P. Stalzer, J. M. Kern, and E. Claassen, “Probiotics in *Clostridium difficile* infection: reviewing the need for a multistrain probiotic.,” Benef. Microbes, vol. 4, no. 1, pp. 39–51, Mar. 2013.
- K. A. Knoop, K. G. McDonald, D. H. Kulkarni, and R. D. Newberry, “Antibiotics promote inflammation through the translocation of native commensal colonic bacteria.,” Gut, vol. 65, no. 7, pp. 1100–9, Jul. 2016.
- C. J. M. Koning, D. M. A. E. Jonkers, E. E. Stobberingh, L. Mulder, F. M. Rombouts, and R. W. Stockbrügger, “The effect of a multi-species probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin.,” Am. J. Gastroenterol., vol. 103, no. 1, pp. 178–89, 2007.
- F. C. Lang, “Erfolgreicher Einsatz von OmniBIOTIC(R) 10 AAD bei antibiotikaassoziierter Diarrhö (AAD).,” Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen, no. 7 (4), pp 38-41, 2009
- L. V. McFarland, “Epidemiology, Risk Factors and Treatments for Antibiotic-Associated Diarrhea,” Dig. Dis., vol. 16, no. 5, pp. 292–307, 1998.
- M. S. Moyer, “Antibiotic-associated diarrhea.,” Pediatric Clinic Advisor (2nd edition), pp 169-170, 2007
- S. Resta-Lenert and K. E. Barrett, “Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC).,” Gut, vol. 52, no. 7, pp. 988–97, Jul. 2003.
- RKI Robert Koch-Institut, “*Clostridium difficile*. RKI-Ratgeber.,” [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html. [Accessed: 09-Sept-2018].
- G. E. Steyer and J. Pfeifer, “Multispezies-Probiotika und Antibiotika Review zur klinischen Evidenz bei der Prävention von Antibiotika-Assoziierter Diarrhoe (AAD) und *Clostridium difficile*-Infektionen (CDI).,” OM & Ernährung, vol. 144, 2013
- M. J. Talpaert, G. Gopal Rao, B. S. Cooper, and P. Wade, “Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection.,” J. Antimicrob. Chemother., vol. 66, no. 9, pp. 2168–74, Sep. 2011.

Kriteriji kvalitete medicinski relevantnih probiotika i sinbiotika

prema kriterijima organizacija WHO i WGO (World Gastroenterology Organisation), američke agencije za hranu i lijekove FDA, te austrijskog i njemačkog društva za probiotičku medicinu OePROM i DePROM

1. Sigurnost

Svi bakterijski sojevi moraju imati međunarodni status GRAS (Generally Recognized As Safe) ili slične certifikate. To znači maksimalnu sigurnost konzumacije kod ljudi, odsutnost anti-biotske rezistencije i odsutnost nuspojava čak i uz dugotrajnu upotrebu.

2. Broj bakterija

Najmanje 10^9 CFU (jedinice koje tvore kolonije = 1 milijarda bakterija po gramu praha). To znači da se može apsorbirati relevantan broj održivih bakterija.

3. Aktivnost

Probiotske bakterije su najučinkovitije u roku od 24 sata nakon što su rehidrirane, što znači da im se vraća sposobnost preživljavanja. Za to vrijeme rehidrirane bakterije bi se trebale već apsorbirati u ljudsko tijelo, gdje mogu aktivno koristiti i svoje imunosne i metaboličke sposobnosti u gastrointestinalnom traktu.

4. Sposobnost razmnožavanja

Razmnožavanje probiotičkih bakterija nastavlja se i nakon završetka terapije. Do sada je to dokazano za jako mali broj probiotičkih proizvoda. Dokazi o sposobnosti razmnožavanja bakterija u sinbiotičkim proizvodima Instituta AllergoSan objavljeni su u više znanstvenih časopisa.

5. Otpornost na želučane i žučne kiseline

Otpornost bakterija na jake kiseline je neophodna. Najbolje je rehidrirati i na taj način aktivirati suhosmrznute bakterije izvan tijela u neutralnoj tekućini, što je moguće kod sinbiotika u obliku praha. Tamo se bakterije mogu nahraniti i ojačati prije nego što moraju preživjeti prolazak kroz želudac sa želučanom kiselinom i kroz dvanaesnik s lučenjem žučne kiseline i gušterače.

6. Stabilnost na sobnoj temperaturi

Što se tiče broja bakterija na ambalaži probiotičkih proizvoda, ne bi trebalo navoditi broj bakterija u vrijeme punjenja, već je mjerodavan njihov broj pri isteku roka trajanja proizvoda. Nakon rehidracije, broj bakterija počne postepeno opadati, sve dok potpuno ne odumru nakon nekoliko dana. Često se ne mogu razmnožavati, ako im okruženje ne nudi optimalne životne uvjete.

Zahtijevanjem kvalitetne analize svakog punjenja i dokazanom 24-mjesečnom stabilnošću pokazalo se da proizvodi Instituta AllergoSan opstaju i pri sobnoj temperaturi.

7. Optimizacija sredine

Optimalna pH vrijednost u tankom crijevu je 4,0–5,5. Pri ovoj vrijednosti dobre bakterije se odlično razmnožavaju i prilagođavaju okolini. S druge strane, štetne se bakterije pri ovim vrijednostima ne razmnožavaju.

Iz tog razloga probiotik treba sadržavati vrste bakterija koje održavaju niski pH, što postižu pojačanim stvaranjem mliječne kiseline.

8. Formulacija više vrsta sinbiotskih bakterijskih sojeva

Kombinacija različitih bakterijskih sojeva uz dodatak aktivacijske matrice koja sadrži aktivirajuće prebiotike poput inulina, FOS-a ili GOS-a, omogućuje bolju komunikaciju između bakterija i ljudskih stanica, kao i umnožavanje potencijala pojedinih sojeva: Tim koji raspolaže različitim vještinama uspješniji je od pojedinačnog borca.

9. Sinergija bakterijskih sojeva

Neki sojevi bakterija međusobno si ne pašu, zbog čega se može dogoditi da uđu u sukob, primjerice oko borbe za hranu. Zbog toga se učinkovitost pomiješanih bakterijskih sojeva mora dokazati metodom „cross streak“, odnosno njihovo se djelovanje mora dokazati znanstvenim istraživanjima.

10. Bez šećera, glutena i životinjskih proteina

Za izbjegavanje intolerancije.

11. Aktivacijska matrica

Enzimi, vlakna i minerali dodani su za povećanje aktivnosti i sposobnosti razmnožavanja bakterija. To povećava proizvodnju sluzi vrčastih stanica i adheziju unesenih bakterija te tako jača crijevnu barijeru.

12. Studije učinkovitosti

Probiotici bi trebali imati svoju dokazanu učinkovitost provođenjem znanstvenih studija na ljudima.