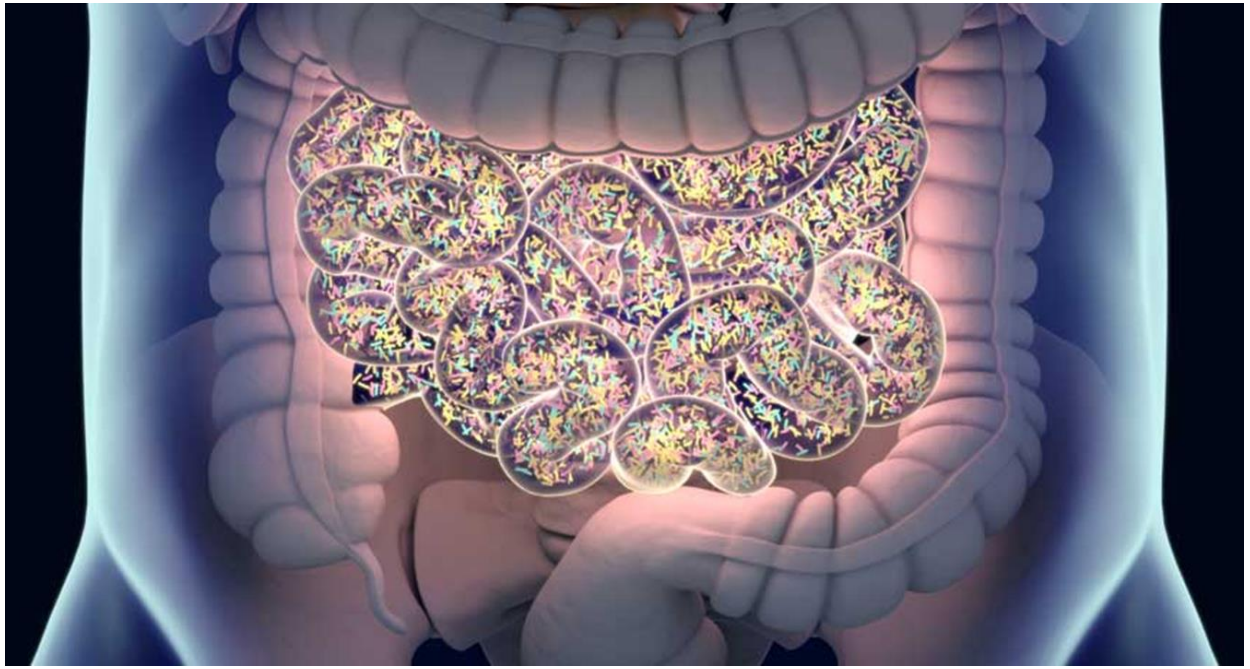
Postbiotyki

Dariusz Gruszfeld

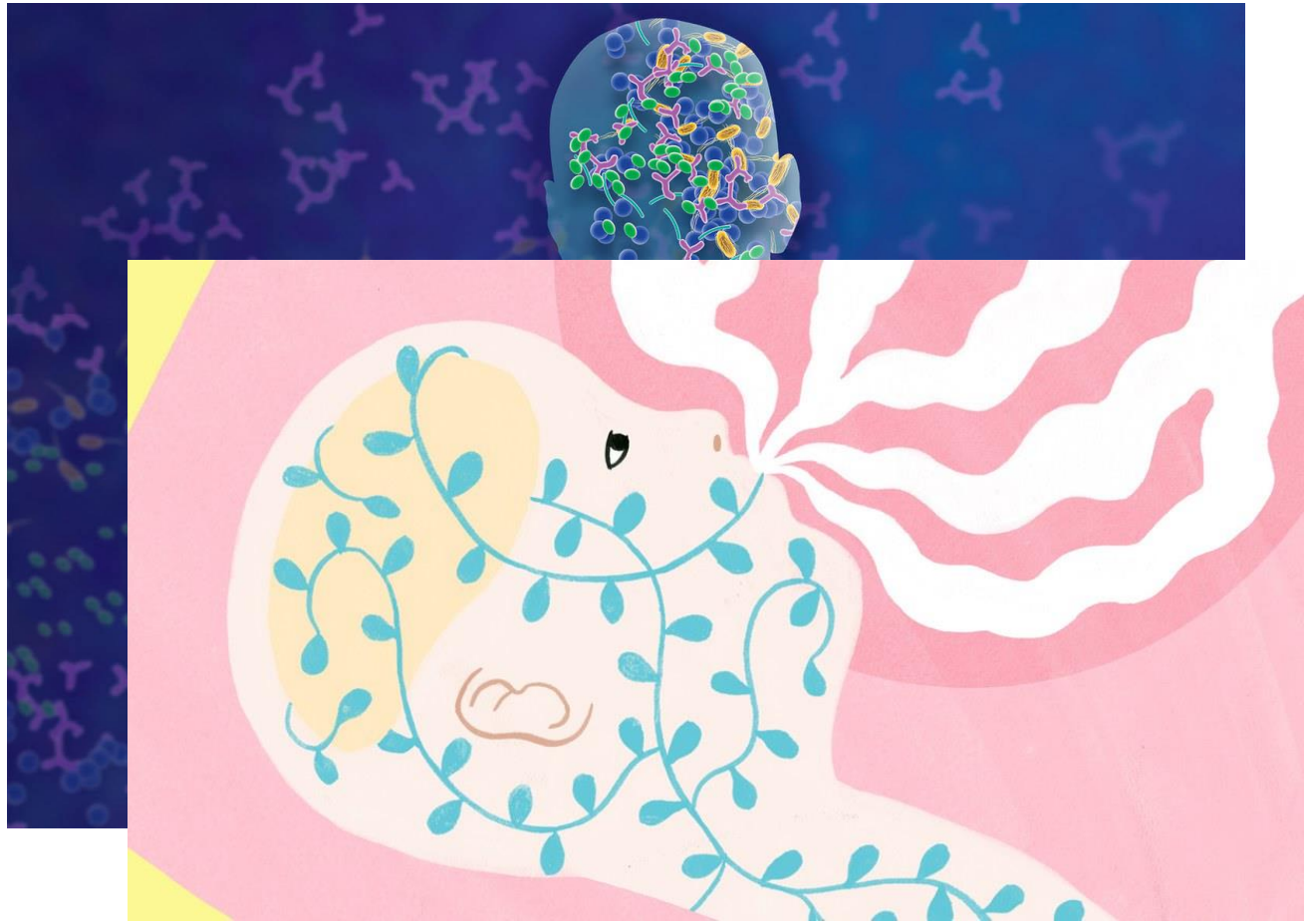
IP CZD, Warszawa

- 10^{13} - 10^{14} bakterii w przewodzie pokarmowym
- >1000 gatunków
- > 3 mln genów



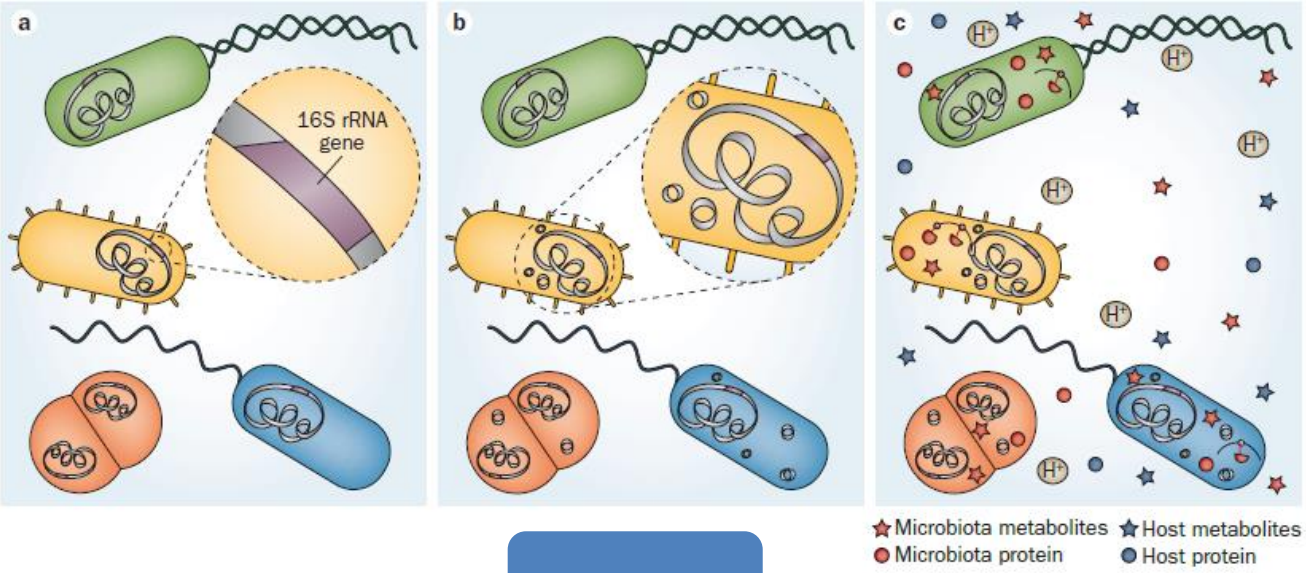
Mikrobiota

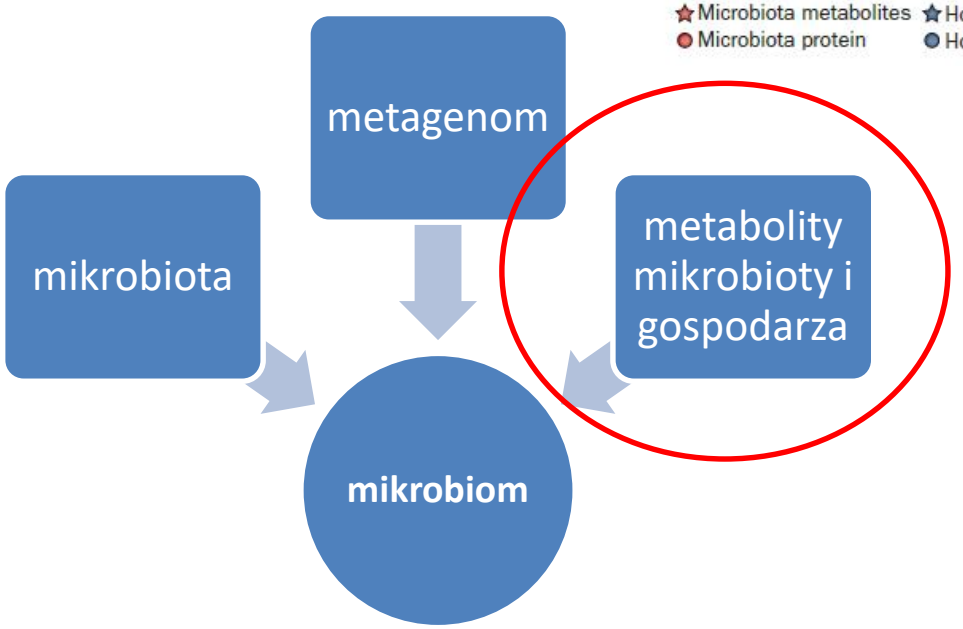
- Wszystkie drobnoustroje (*bakterie, eukariota i wirusy*) zasiedlające organizm człowieka (głównie przewód pokarmowy)



Lozupone, C. A. *Nature* 2012

Mikrobiota vs mikrobiom





Whiteside SA, Nat Rev Urol. 2015

Rola mikrobioty

- Rozkład niestrawionych składników pokarmowych, odzyskiwanie energii z pokarmu (SCFA)
- Wytwarzanie witamin (B, K)
- Regulacja odpowiedzi immunologicznej

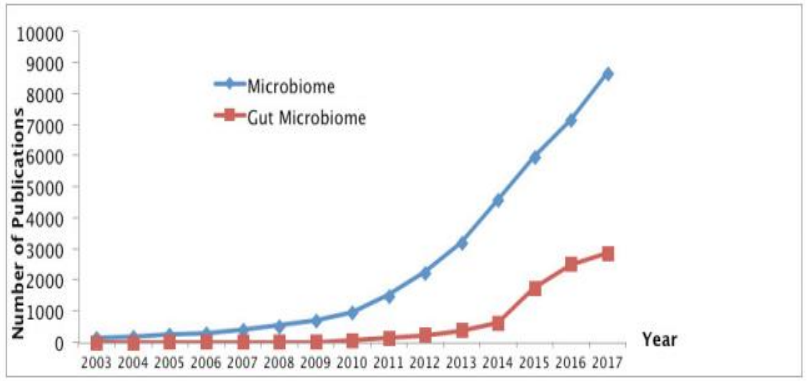


Figure-1: Number of publications on microbiome and gut microbiome from 2003 to 2017.

Buccigrossi V, 2013, Akaba TH 2018

Mikrobiotę możemy modyfikować

- **<u>pro</u>biotyki** (2014) – „żywe drobnoustroje, które podawane w odpowiednich ilościach wywierają korzystny efekt zdrowotny u gospodarza”

- **<u>pre</u>biotyki** (2017) „substrat selektywnie wykorzystywany przez mikroorganizmy gospodarza, przynoszący korzyści zdrowotne”

Pre, pro, post –biotyki
„BIG PHARMA” effect?

https://www.micronaut.ch

Pr-o-biotyki

- Skrócenie czasu trwania ostrej biegunki
  - LGG
  - S. boulardii
- Zmniejszenie ryzyka wystąpienia biegunki związanej z ATB
  - LGG
  - S. boulardii
- Złagodzenie objawów kolki niemowlęcej
  - L. reuteri DSM17938

Szajewska, H.,*Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2016
Szajewska, H., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014
Szajewska H., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2016

Probiotyki a NEC

- **Meta-analiza 2014 (N=5529; 20 badań)**
  - korzystny efekt Lactobaciullus (lub w połączeniu z Bifidobacterium) w prewencji NEC ≥2° (RR 0,43)
  - od pierwszego tygodnia; przez 4-6 tygodni
- **Meta-analiza 2015 (N=6605; 26 badań)**
  - korzystny efekt Bifidobacterium (lub w połączeniu z innymi szczepami) w prewencji NEC ≥2° (RR=0,47)

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Aceti et al. Italian Journal of Pediatrics (2015) 41:89
DOI 10.1186/s13052-015-0199-2

ITALIAN JOURNAL OF PEDIATRICS

REVIEW Open Access

Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis

Arianna Aceti[1*], Davide Gori[2], Giovanni Barone[3], Maria Luisa Callegari[4], Antonio Di Mauro[5], Maria Pia Fantini[2], Flavia Indrio[5], Luca Maggio[3], Fabio Meneghin[6], Lorenzo Morelli[4], Gianvincenzo Zuccotti[6], Luigi Corvaglia[1] and on behalf of the Italian Society of Neonatology

AlFaleh K. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; Aceti A, Journal of Pediatrics 2015

Probiotyki a NEC

Summary of recent meta-analyses evaluating treatment effects of probiotics.

Outcome	Year	Trials, *n*	Patients, *n*	RR (95% CI)	I^2	Effects
NEC (Bell Stage 2 or 3)						
Sawh et al.[35]	2016	35	10520	0.53 (0.42–0.66)	11%	Random
Dermyshi et al.[39]	2017	29	8535	0.57 (0.47–0.70)	23%	Fixed
Chang et al.[62]	2017	25	7345	0.60 (0.48–0.74)	0%	Fixed
Thomas et al.[49]	2017	23	7325	0.57 (0.43–0.74)	22%	Random
Late-onset sepsis						
Sawh et al.[35]	2016	28	8707	0.88 (0.77–1.00)	31%	Random
Rao et al.[40]	2016	37	9416	0.86 (0.78–0.94)	35%	Fixed
Dermyshi et al.[39]	2017	28	7987	0.88 (0.80–0.97)	17%	Fixed
Death						
Sawh et al.[35]	2016	27	9507	0.79 (0.68–0.93)	0%	Random
Dermyshi et al.[39]	2017	27	8156	0.77 (0.65–0.92)	16%	Fixed
Chang et al.[62]	2017	21	6291	0.75 (0.60–0.92)	9%	Fixed
Thomas et al.[49]	2017	22	6954	0.72 (0.57–0.92)	17%	Random

ELSEVIER
Contents lists available at ScienceDirect
Seminars in Pediatric Surgery
journal homepage: www.elsevier.com/locate/sempedsurg

Probiotics and necrotizing enterocolitis

Ravi Mangal Patel, MD, MSc[a,*], Mark A. Underwood, MD, MAS[b]

[a] Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Emory University School of Medicine and Children's Healthcare of Atlanta, 2015 Uppergate Dr. NE, 3rd Floor, Atlanta, Georgia 30322
[b] Department of Pediatrics, Division of Neonatology, University of California Davis School of Medicine, Sacramento, California

Patel RM, Semin Pediatr Surg. 2018

Patel RM, Semin Pediatr Surg. 2018

Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Pediatric Surgery

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sempedsurg

Probiotics and necrotizing enterocolitis

Ravi Mangal Patel, MD, MSc[a,*], Mark A. Underwood, MD, MAS[b]

[a] Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Emory University School of Medicine and Children's Healthcare of Atlanta, 2015 Uppergate Dr. NE, 3rd Floor, Atlanta, Georgia 30322

[b] Department of Pediatrics, Division of Neonatology, University of California Davis School of Medicine, Sacramento, California

Individual trials and observational studies of probiotics reporting a significant reduction in NEC.

Study author, year; country (Reference)	Population	Preparation (Product)	Total dose in CFU/d	Risk of NEC (probiotic vs. placebo/control)[a]	RR or aOR for NEC (95% CI)[b]	NEC primary outcome
Randomized trials						
Bin Nun, 2005; Israel[63]	BW ≤ 1500 g, $n = 145$	*B. infantis*, *S. thermophilus*, *B. bifidus* (ABC Dophilus)	1.05×10^9	1.4% vs. 13.7%	0.10 (0.01–0.77)	Yes
Lin, 2005; Taiwan[64]	BW < 1500 g, $n = 367$	*L. acidophilus* and *B. infantis* (Infloran)	Not specified	1.1% vs. 5.3%	0.21 (0.05–0.94)	Yes
Lin, 2008; Taiwan[37]	BW < 1500 g; GA < 34 wk; $n = 434$	*L. acidophilus* and *B. infantis* (Infloran)	Not specified	1.8% vs. 6.3%	0.28 (0.10–0.85)	Yes
Samanta, 2009; India[65]	BW < 1500 g; GA < 32 wk; $n = 186$	*B. infantis*, *B. bifidum*, *B. longum*, and *L. acidophilus*	2×10^{10}	5.5% vs. 15.8%	0.35 (0.13–0.92)	Yes (1 of several)
ProPrems, 2013; AU/NZ[66]	BW < 1500 g; GA < 32 wk; $n = 1099$	*B. infantis*, *S. thermophilus*, *B. bifidum* (ABC Dophilus)	1×10^9	2.0% vs. 4.4%	0.46 (0.23–0.93)	No
Dilli, 2015; Turkey[67]	BW < 1500 g; GA < 32 wk; $n = 200$	*B. lactis* (synbiotic not included)	5×10^9	2.0% vs. 18.0%	0.11 (0.03–0.47)	Yes
Observational studies						
Janvier, 2014; Canada[68]	GA < 32 wk; $n = 611$	*B. breve*, *B bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, and LGG (FloraBaby)	2×10^9	5.4% vs. 9.8%	aOR = 0.51 (0.26–0.98)	Yes
Hartel, 2014; Germany[41]	BW < 1500 g; GA 22–31 wk; $n = 535$	*L. acidophilus* and *B. infantis* (Infloran)	Not specified	2.6% vs. 4.2% (Group 1 and 3); 4.0% vs. 6.2% (Group 2)	aOR = 0.58 (0.37–0.91) for all groups	Yes (surgical)
Hunter, 2012; US[46]	BW ≤ 1000 g; $n = 311$	*L. reuteri* (BioGaia)	1×10^8	2.5% vs. 15.1%	Not provided ($P = 0.048$)	Yes
Bonsante, 2013; France[45]	GA 24–31 wk; $n = 1130$	*L. rhamnosus* GG (LCR restituto)	4×10^8	1.2% vs. 5.3%	aOR = 0.23 (0.08–0.69)	Yes
Guthmann, 2016; Germany/SW[61]	BW 400–1500 g; $n = 1224$	*L. acidophilus* and *B. infantis* (Infloran)	2×10^9	1.4% vs. 5.2%	RR = 0.26 (0.12–0.55)	Yes
Patole, 2016; Australia[69]	< 34 wk, $n = 1755$	*B. breve* (Morinaga Milk Industry Co.)	$1.5–3 \times 10^9$	1.3% vs. 3.0%	aOR = 0.43 (0.21–0.87)	Yes

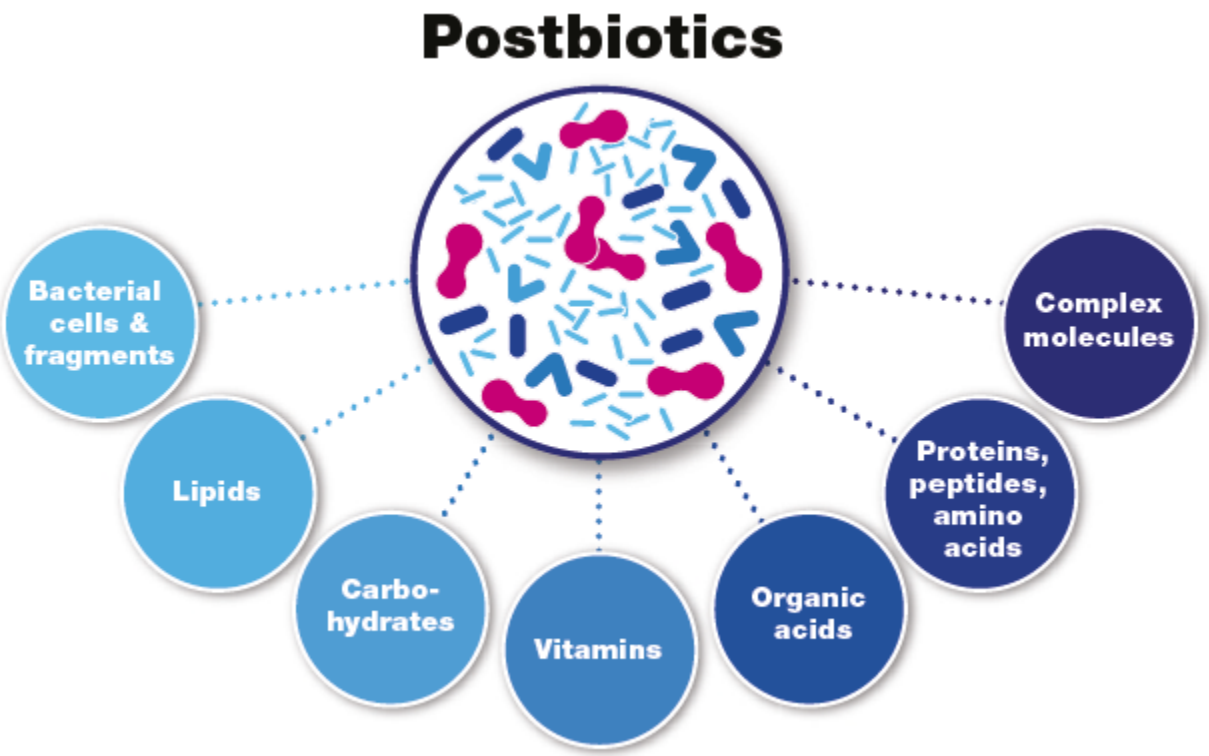
Pr-e-biotyki

- GOS/FOS oraz HMO

- Działanie
  - efekt bifdogenny,
  - lepsza konsystencja i częstość oddawania stolców,
  - zmniejszenie częstości infekcji jelitowych i pozajelitowych
  - zmniejszanie ryzyka rozwoju alergii

Postbiotyki
(para-probiotyki, „ghost probiotics”)

- **Bioaktywne składniki** produkowane podczas **procesu fermentacji** – w tym **elementy komórek** mikroorganizmów oraz **produkty ich metabolizmu** - które oferują korzyści dla organizmu

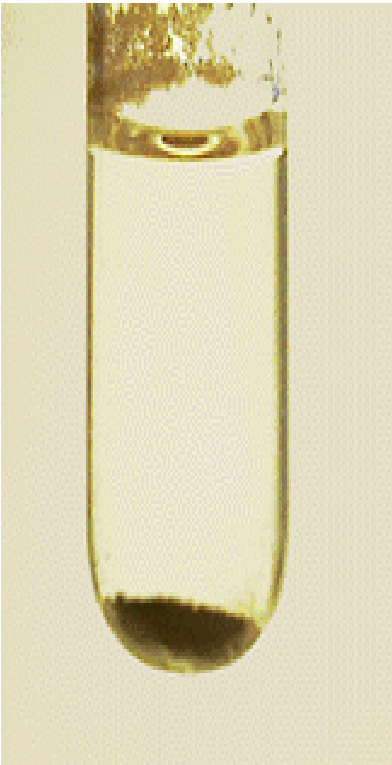


Podział postbiotyków

- W zależności od budowy chemicznej
- W zależności od źródła pochodzenia
- W zależności od proponowanego efektu klinicznego

Postbiotyki - mechanizm działania

- Analogiczny do bakterii probiotycznych, z których pochodzą (?)
- Wpływ na produkcję cytokin i regulacja odpowiedzi Th1/Th2
  - Działanie immunomodulacyjne i przeciwzapalne
- Działanie bakteriostatyczne
  - bakteriocyny, enzymy, SCFA
- …

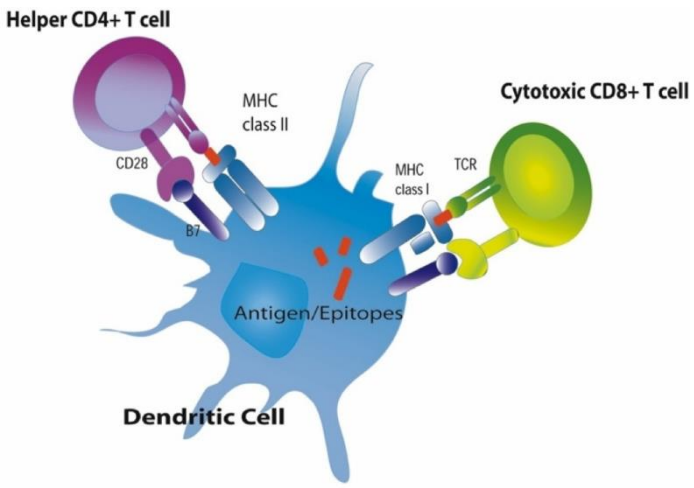


Lee, M. J., *J. Microbiol. Biotechnol* 2002

Badania przedkliniczne
- cytokiny i komórki układu odpornościowego

- **Metabolity uwalniane przez B. breve**
  - **indukują dojrzewanie i wydłużają przeżycie komórek dendrytycznych przez receptory TLR2**
  - **zwiększają produkcję IL-10.**

- **Utrzymanie równowagi pomiędzy odpowiedzią typu TH1 a Th2**



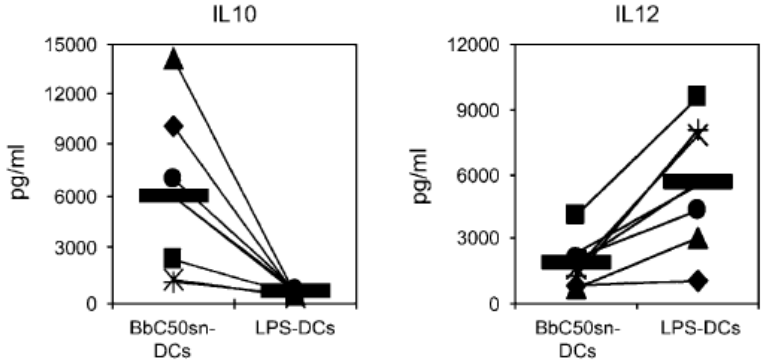
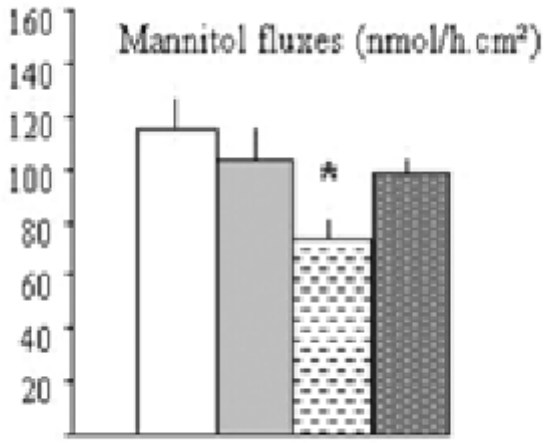
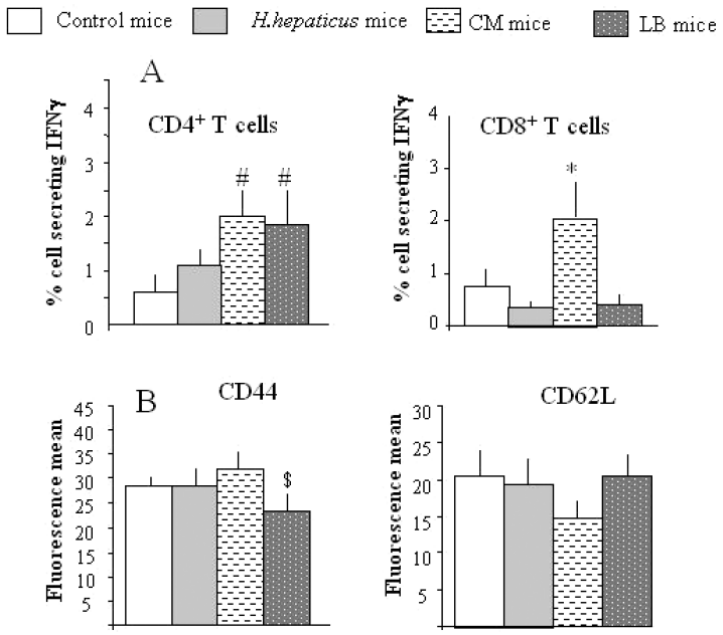


FIG 2. IL synthesis by DCs in the presence of $BbC50_{SN}$ (100 μg/mL) or LPS (50 ng/mL) over 48 hours was determined by means of ELISA. Each *point* connected with a *heavy line* represents the same donor; *bars* represent the means of measurements. Results are expressed in picograms per milliliter.

Hoarau et al. Supernatant of Bifidobacterium breve induces dendritic cell maturation, activation, and survival through a Toll-like receptor 2 pathway. J Allergy Clin Immunol 2006;117:696-702

- **Metabolity uwalniane przez Bifidobacterium breve i Streptococcus thermophilus**
  - uszczelniają barierę jelitową
  - stymulują odpowiedź immunologiczną w kierunku Th1

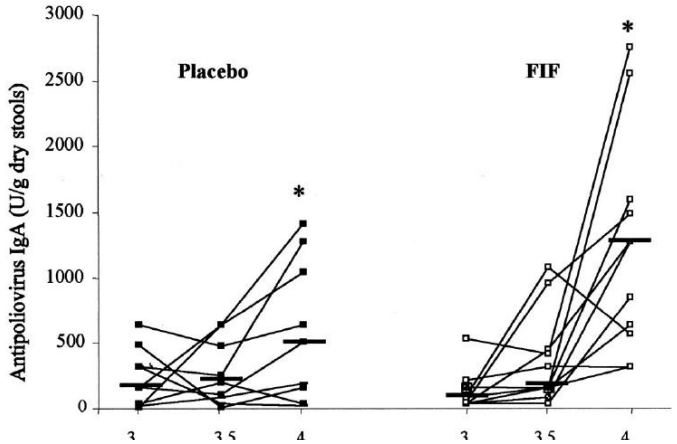


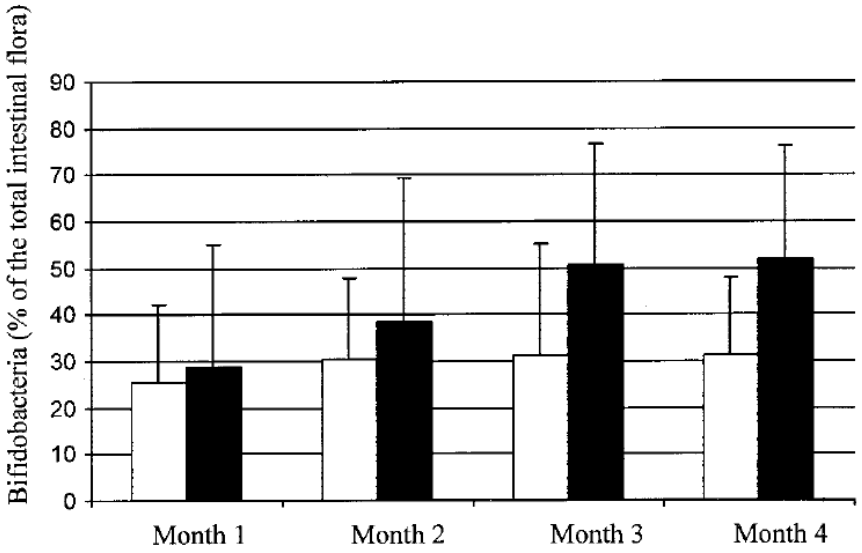


Ménard et al. Bifidobacterium breve and Streptococcus thermophilus Secretion Products Enhance T Helper 1 Immune Response and Intestinal Barrier in Mice. Exp Biol Med 2005; 230:749–756

Badania kliniczne

- RCT; N=30, 0-4 m-cy
- mieszanka z postbiotykami (oparta na mleku fermentowanym przez B. breve i S. termophilus) vs. standard
- Wyniki:
  - zwiększenie miana poszczepiennych przeciwciał IgA przeciwko wirusowi polio
  - zwiększeniem odsetka bifidobakterii (B. longum/B. infantis i B. breve)





Mullié et al. , Increased Poliovirus-Specific Intestinal Antibody Response Coincides with Promotion of *Bifidobacterium longum-infantis* and *Bifidobacterium breve* in Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. PEDIATRIC RESEARCH Vol. 56, No. 5, 2004.

Łagodzenie przebiegu biegunki

- RCT; n=971; 4-6 m-cy
- Mniejsza ciężkość przebiegu biegunki w grupie otrzymującej mieszankę z postbiotykiem (opartą na mleku fermentowanym przez B. breve C50 i S. termophilus 065) – przez 5 m-cy

TABLE 2. *Incidence, duration, and severity criteria of diarrhea episodes in the two intervention groups*

	Fermented formula (n = 464)	Standard formula (n = 449)	*P*
Incidence* of diarrhea episodes	263/464 (56.7%)	251/449 (55.9%)	NS
Average number of diarrhea episodes	0.96 ± 1.17	0.95 ± 1.11	NS
Average duration of diarrhea episodes (days)	5.36 ± 2.99	5.25 ± 2.83	NS
Number of diarrhea episodes	444	426	NS
Episodes leading to hospitalization	4/444 (0.9%)	2/426 (0.5%)	NS
Episodes with signs of dehydration	11/444 (2.5%)	26/426 (6.1%)	0.01
Episodes with prescription of ORS	186/444 (41.9%)	221/426 (51.9%)	0.003
Episode leading to a formula switch	264/444 (59.5%)	319/426 (74.9%)	0.0001

* Number of patients having had at least one episode of diarrhea during the study.

Thibault et al. Effects of Long-term Consumption of a Fermented Infant Formula (with *Bifidobacterium breve c50* and *Streptococcus thermophilus 065*) on Acute Diarrhea in Healthy Infants. JPGN 39:147–152, 2004.

Poprawa odporności

- RCT; n=60
- 3 grupy: BF vs. mieszanka opartą na mleku fermentowanym-FM [z postbiotykiem] vs. SM
- Wyniki:
  - Większa wielkość grasicy oraz tzw. wskaźnik grasiczy niż w grupie SM i zbliżona do grupy BF
  - pH stolca w grupie FM zbliżone do BF

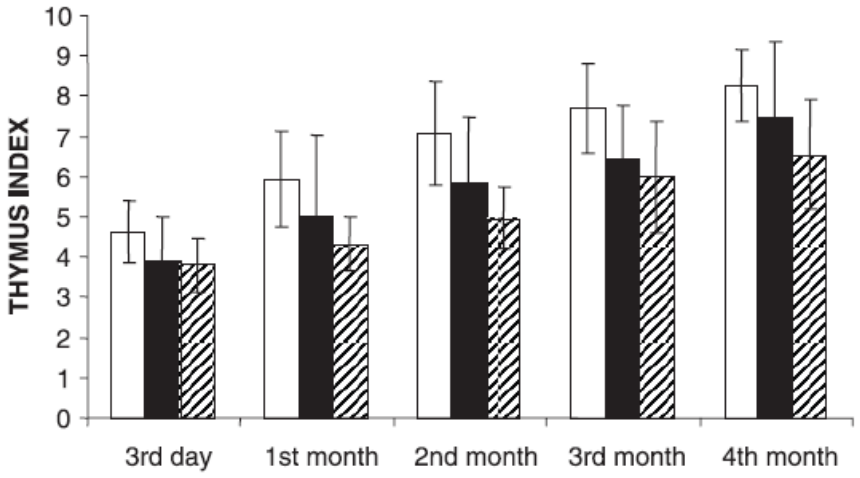
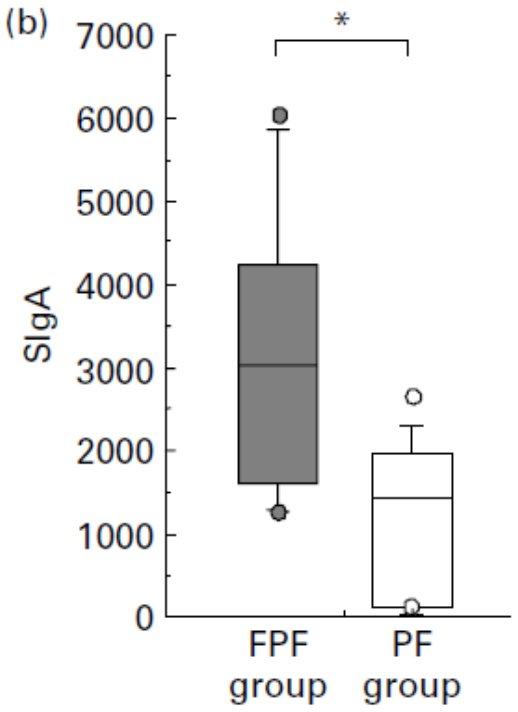


Figure 1. Thymus Index of the three groups in different evaluations. BF (□; $n = 30$ newborns) FF (■; $n = 30$ newborns) SF (□; $n = 30$ newborns). Values are expressed as mean and SD. TI increased over the time in a statistically different way in the three groups. BF *vs* SF ($p < 0.001$); BF *vs* FF $p < 0.036$; FF *vs* SF $p < 0.042$.

Indrio et al. Effect of a Fermented Formula on Thymus Size and Stool pH in Healthy Term Infants. Pediatr Res 62: 98–100, 2007

Bezpieczeństwo u wcześniaków

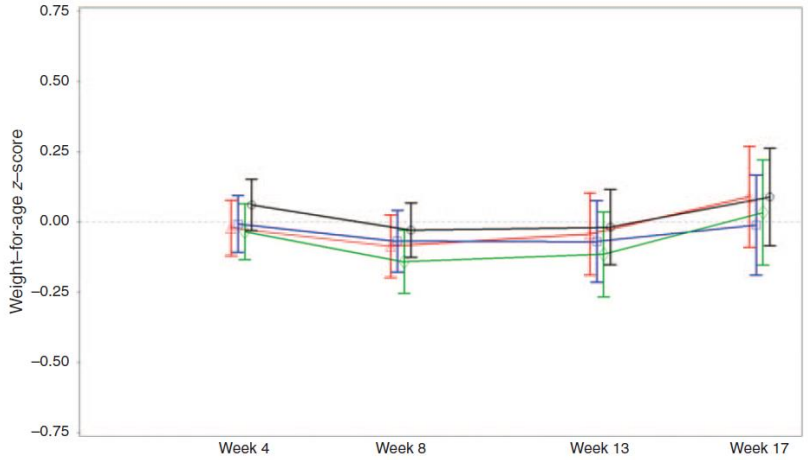
- RCT; n=58; 30-35 Hbd
- mieszanka z postbiotykami (oparta na mleku fermentowanym przez B. breve i S. termophilus) vs. SM w czasie pobytu w szpitalu
- Wyniki:
  - mieszanka dobrze tolerowana, prawidłowe parametry wzrastania
  - ↑ stężenie sIgA u niemowląt otrzymujących mieszankę z postbiotykami vs SM (w grupie żywionej w sposób mieszany, tj. mleko kobiece + mieszanka dla niemowląt)
  - obniżenie poziomu kalprotektyny



Campeotto et al. A fermented formula in pre-term infants: clinical tolerance, gut microbiota, down-regulation of faecal calprotectin and up-regulation of faecal secretory IgA. British Journal of Nutrition (2011), 105, 1843–1851

Postbiotyki + prebiotyki

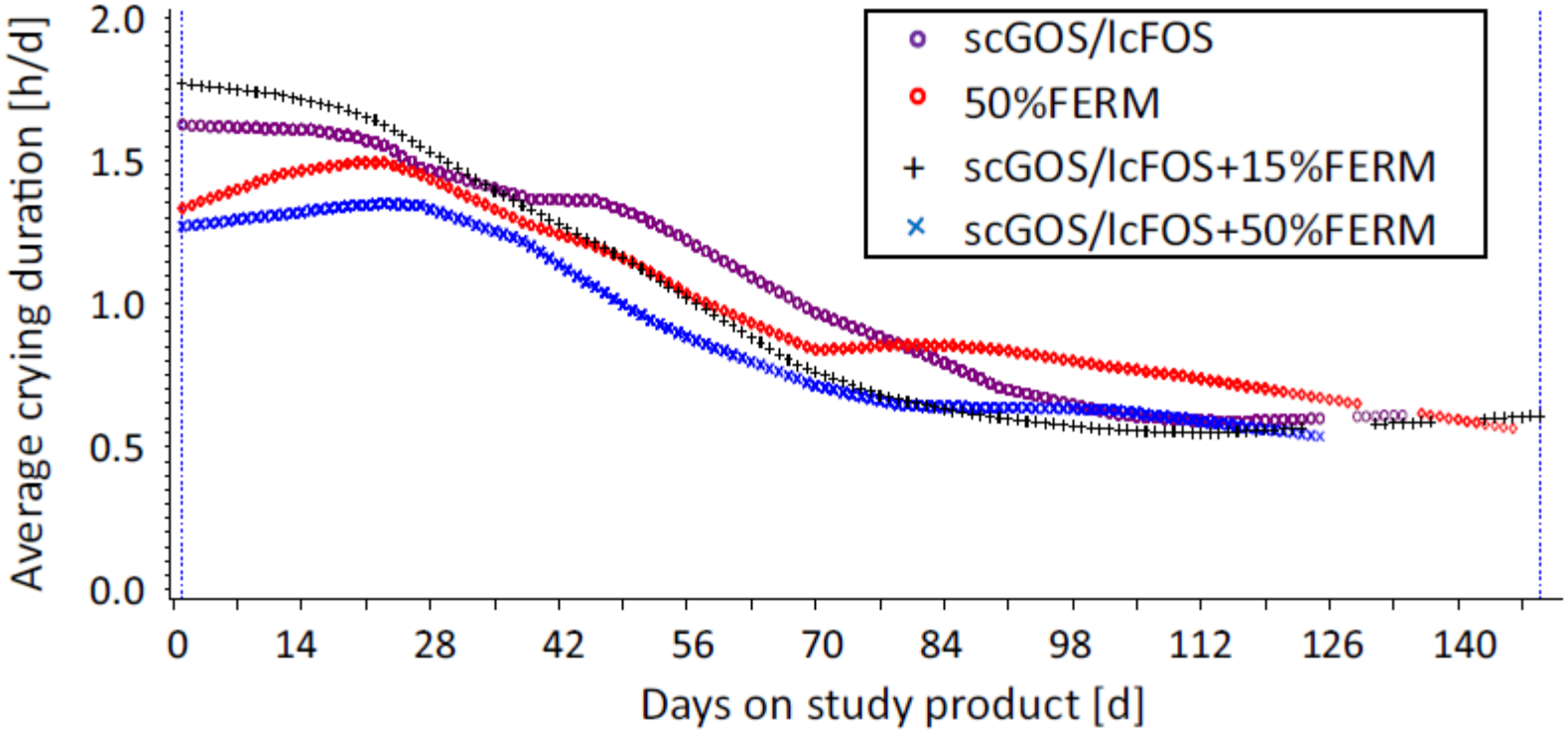
- RCT; n=432; 0-17 tyg.
- 4 grupy: GOS/FOS; GOS/FOS+15%FM; GOS/FOS+50%FM; FM
- Wyniki:
  - dobrze tolerowane przez niemowlęta
  - prawidłowe wzrastanie



Huet et al. Partly Fermented Infant Formulae With Specific Oligosaccharides Support Adequate Infant Growth and Are Well-Tolerated. JPGN 2016;63: e43–e53

GOS/FOS + postbiotyki

- kombinacja scGOS/lcFOS (9:1) i postbiotyku
  - zmniejszenie liczby kolek niemowlęcych

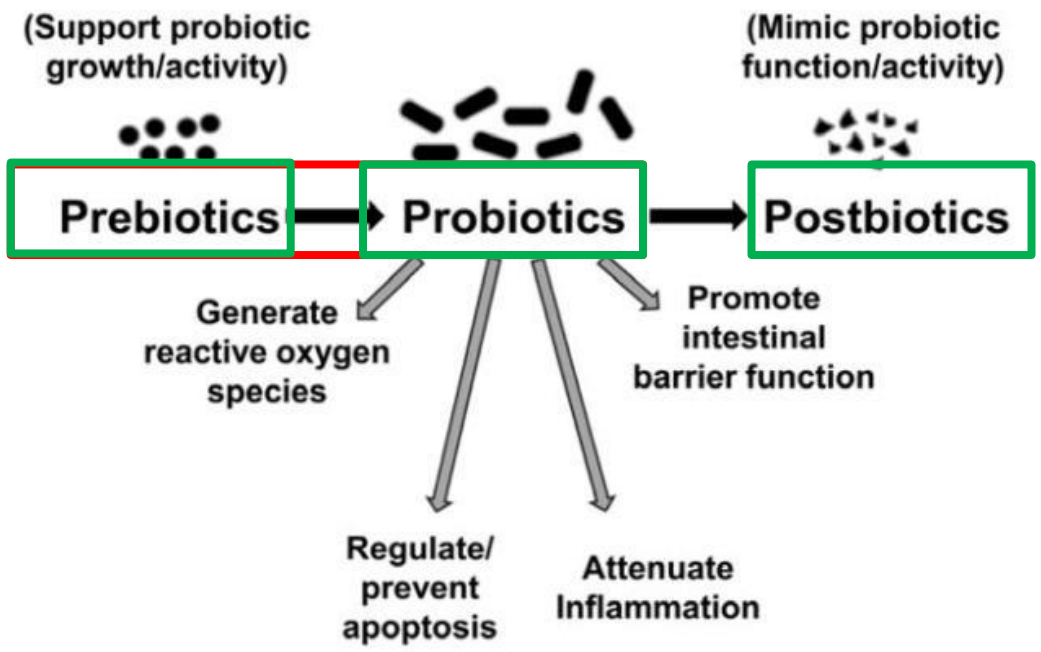


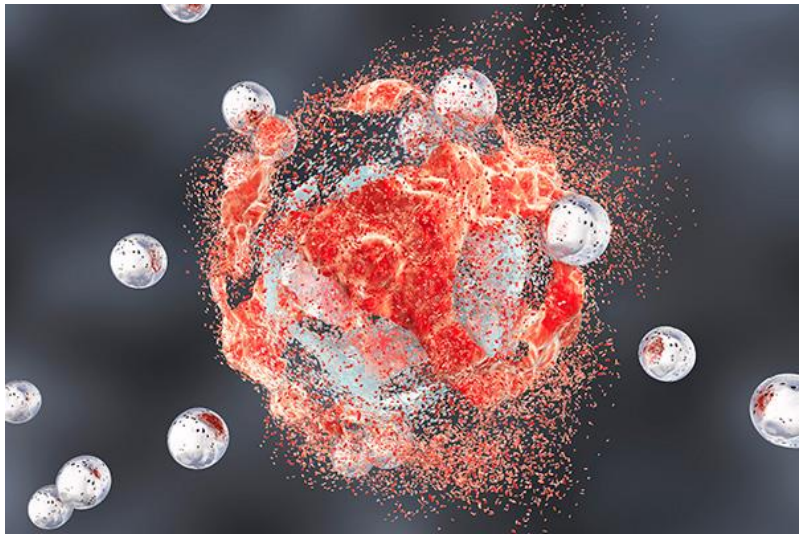
Vandenplas Y. *Acta Paediatr. 2017*

Przeglądy badań

- wstępne dowody wskazują na korzystny wpływ na zmniejszenie dyskomfortu związanego z przewodem pokarmowym u niemowląt otrzymujących mieszanki oparte na mleku fermentowanym (przez B breve i S termophilus)
  - niezbędne potwierdzenie uzyskanych dowodów klinicznych i badania w celu zrozumienia sposobu działania

van de Heijning BJ, Berton A, Bouritius H, Goulet O. GI symptoms in infants are a potential target for fermented infant milk formulae: a review. Nutrients. 2014





Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? Clin Perinatol. 2013 Mar;40(1):11-25.

Podsumowanie

- Obecność żywych bakterii probiotycznych prawdopodobnie nie jest niezbędna, aby osiągnąć efekt prozdrowotny
- Postbiotyki - potencjalne korzyści dla organizmu
  - zmniejszenie objawów żołądkowo-jelitowych
  - wpływ na odporność
- Mechanizm działania wymaga dokładniejszego wyjaśnienia

Dziękuję za uwagę