

Idiopatické střevní záněty a význam probiotik

Barbora Pipek

Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice, a. s., Ostrava

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická, Fakultní nemocnice Olomouc

Idiopatické střevní záněty (IBD) jsou skupinou onemocnění, jejichž příčina není zcela jasná a kde předpokládáme, že se na jejich vzniku podílí jak faktory genetické, tak i vnější vlivy. Léčba je tedy komplikovaná, jejím základem jsou aminosalicyláty, kortikoidy, imunosupresiva a v posledních letech také biologická léčba. Probiotika jsou specifické živé mikroorganismy, jež mohou příznivě ovlivňovat či zlepšit zdravotní stav jedince, pokud jsou přijímány v dostatečném množství. Jejich význam v léčbě idiopatických střevních zánětů není dominantní, mají však svůj prokázaný význam v prevenci pouchitidy a v udržovací léčbě ulcerózní kolitidy.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, probiotika, střevní mikrobiota, pouchitida.

Inflammatory bowel disease and the importance of probiotics treatment

Crohn's disease and ulcerative colitis are inflammatory bowel diseases, whose cause is not clear. We expected, that genetic and external factors participate in to their origin. The treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis is complicated and aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressants, and recently also biological therapy are the basis of the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). Probiotics are living microorganisms of the human origin, that can influence human health, if they are used in sufficient quantities. Their position in IBD treatment is not dominant, but they are important in the long-term treatment of ulcerative colitis and in prevention of pouchitis.

Key words: inflammatory bowel disease, probiotics, intestinal microbiome, pouchitis.

Úvod

Pojem **mikrobiota**, který nahrazuje dříve hojně užívaný termín „mikroflóra“, představuje společenství mikroorganismů, které osídlují určitý kompartment člověka. Jsou tvořeny různými skupinami symbiotických, komenzálních a patogenních mikroorganismů, kam patří především bakterie, ale i viry, houby či paraziti. Můžeme tak hovořit například o mikrobiotě kožní, respirační, urogenitální či střevní. Tyto mikroorganismy vytváří komplexní ekosystém a zaujímají nejrůznější role. Plní funkci bariérovou, metabolickou, regulační, epigenetickou a další. Mikrobiální osídlení člověka je individuální a je určeno jak genetickou determinací konkrétního jedince, tak součtem všech proměnných faktorů, kterým byl jedinec vystaven ve svém vnějším prostředí. Celý systém je vysoce

dynamický a musí reflektovat jak aktuální potřeby člověka, tak i ty, které jsou dané vývojem. Kompletní soubor genů mikroorganismů v mikrobiotě pak představuje **mikrobiom**, přičemž počet těchto genů 150krát převyšuje množství funkčních genů v lidském genomu, kterých je zhruba třicet tisíc (1).

Střevní mikrobiota má zásadní roli v otázce zdraví a nemoci. Neustále narůstající počet autoimunitních onemocnění úzce souvisí právě se změnami ve složení evolučně stabilních bakteriálních společenství střeva. Zevní vlivy jako podávání antibiotik, vystavení organismu dlouhodobému stresu, ale především změny ve složení přijímané potravy, ovlivňují i tuto evolučně stabilní střevní mikrobiotu. Optimální imunitní odpověď vyžaduje správné kvalitativní i kvantitativní složení nutrice (1, 2).

Samotná **bakteriální střevní mikrobiota** je velkým a dynamickým systémem, který tvoří asi 1,5 kg střevního obsahu a obsahuje 400–500 bakteriálních druhů, z nichž dvě třetiny ještě nebyly prozkoumány, protože jsou nekultivovatelné v běžných podmínkách. Z více než 99 % je tvořena anaerobními bakteriemi. Ve zdravém lidském střevě jsou přítomny především tři hlavní bakterie kmenů *Firmicutes*, *Actinobacteria* a *Bacteroidetes*. V posledních letech se potvrdilo, že bakteriální střevní mikrobiota má zásadní účinky na průběh trávení, imunitní systém, udržení střevní bariérové funkce a výživu sliznice trávicí trubice (3). Střevní mikroorganismy vytvářejí spolu s hostitelem ekosystém nezbytný k udržení homeostázy, jehož vývoj začíná časně po porodu a závisí na způsobu výživy novorozence



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Barbora Pipek, barbora.pipek@seznam.cz

Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice, a. s., Zalužanského 1 192/15, 703 84 Ostrava

Převzato z: Med. praxi 2019; 16(4): 215–219

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2019

Článek přijat k publikaci: 3. 9. 2019

Tab. 1. Mechanismus účinku probiotik (4)

Antimikrobiální aktivita	Snížení pH
	Blokáda adheze a invaze patogenů
	Tvorba bakteriocinů a defenzinů
Posílení bariérové funkce střeva	Stimulace sekrece hlenu
	Zesílení a reparace těsných buněčných spojení
Imunomodulační účinky	Potlačení prozánětlivých cytokinů
	Útlum apoptózy epiteliálních buněk
	Modifikace činnosti antigen prezentujících buněk
	Stimulace regulačních CD4+ lymfocytů
	Stimulace tvorby protilátek B lymfocytů
	Změna migračního chování T lymfocytů
Metabolické účinky	Tvorba mastných kyselin s krátkým řetězcem
	Syntéza vitamínu K, B ₁₂ , folátů
	Vliv na metabolismus žlučových kyselin
	Aktivace bioaktivních látek

a na okolním prostředí v nejranějších fázích života (4).

Mikrobiom trávicího traktu pacientů s idiopatickým střevním zánětem je odlišný od mikrobiomu zdravého člověka. Předpokládáme, že dominantní roli v etiopatogenezi vzniku chronického zánětu hraje abnormální imunitní reaktivita těla predisponovaného jedince vůči bakteriálnímu obsahu. Proto může být v určitých situacích cílená změna složení mikrobiální střevní flóry probiotiky prospěšná (3).

Definice

Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje **probiotika** jako specifické živé mikroorganismy lidského původu, které pokud jsou podávány v adekvátním množství, mají příznivý vliv na zdraví hostitele a zlepšují zdravotní stav jedince (5).

Prebiotika jsou substrátem pro střevní mikroflóru, jsou to složky potravy, které nejsou enzymatickým systémem trávicího traktu tráveny a přecházejí tak nezměněné do tlustého střeva, ovlivňují růst prospěšných bakterií a jsou tak pro svého hostitele benefitem.

Symbiotiky označujeme synergicky působící kombinace probiotik a prebiotik (6). Nejjednodušším příkladem symbiotika pro lidskou výživu je jogurt s obsahem probiotických bifidobakterií a prebiotickou oligofruktózou.

Mechanismus účinku probiotik je rozmanitý a závisí na mnoha faktorech (Tab. 1). Mezi nejčastěji zmiňované efekty probiotických bakterií patří antimikrobiální aktivita s bariérovým efektem a produkci antimikrobiálních substancí. Dále posilují bariérovou funkci střeva redukcí kolonizace, invazivity, metabolismu a množení patogenních

bakterií. Metabolické účinky a ovlivnění složení střevní mikroflóry je zajištěno prostřednictvím poklesu pH, produkci metabolitů, ovlivněním aktivity mikrobiálních enzymů a ovlivněním střevní motility. V neposlední řadě má nezanedbatelné imunomodulační účinky (7).

Abychom mohli bakteriální kmen označit za probiotikum, musí splňovat spoustu kritérií (Obr. 1). Musí být nepatogenní, netoxický a pro člověka bezpečný. Jako probiotické kultury jsou obvykle používány bakterie, které přirozeně obývají lidský trávicí trakt. Nutný je i lidský původ, známost detailní typizace včetně molekulárně genetické charakteristiky, rezistence vůči žaludeční kyselině, žluči a jiným trávicím šťávám, současně schopnost kolonizovat trávicí trubici po podání v podobě živé kultury. Musí být účinné a musí být znám bezpečnostní profil mikroba (4, 8). Dále je vhodné rozlišit, zda konkrétní mikrobiální přípravek splňuje všechny uvedené požadavky a je veden jako léčivý přípravek nebo zda se jedná jen o kulturu, která je netoxická a nepatogenní, ale prokazatelné léčebné účinky nejsou přesvědčivě dokumentovány. V těchto případech je přípravek klasifikován jako dietetický doplněk. Na českém trhu je v současné době k dostání pouze několik přípravků, které splňují kritéria léčiva. První produkt obsahuje nepatogenní kmen *Escherichia coli* Nissle 1917. Je nejpodrobněji studovaným a nejlépe dokumentovaným probiotickým léčivem současnosti. Tento kmen izoloval A. Nissle, berlínský profesor mikrobiologie v roce 1917 ze stolice vojáků, kteří jako jedni z mála za první světové války přežili epidemii úplavice, když většina postižených na tuto nemoc umírala. Zjistil, že nově objevený kmen *Escherichia coli* nevykazuje patogenní vlastnosti, má inhibiční

Obr. 1. Požadavky kladené na probiotika (7)


vliv na růst jiných mikrobů a že jeho přítomnost v tračníku již zmiňovaných vojáků mohla vést k jejich zvýšené odolnosti vůči bakteriální nákaze. Lyofilizovaný přípravek těchto bakterií je již léta dostupný i na českém trhu. Druhým produktem je kvasinka *Saccharomyces boulardii*, která jako jediný léčivý přípravek probiotik není lidského původu. Jedná se o sušené nepatogenní kvasinky, které mají velmi dobrý bezpečnostní profil, rychlý nástup účinku léčby (maximální koncentraci ve střevě dosahují do čtvrtého dne od začátku léčby) a poměrně časné se taky eliminují ze střevního obsahu (do šesti dnů od ukončení léčby). K dalším probiotickým léčivým přípravkům pak řadíme směs osmi bakteriálních kmenů (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* a *Streptococcus salivarius* spp. *Thermophilus*), nyní již dostupnou na českém trhu a hojně využívanou u pacientů s IBD (9).

Význam probiotik v léčbě idiopatických střevních zánětů

Tato skupina onemocnění zahrnuje 2 základní nozologické jednotky: Crohnovu chorobu (CD) a ulcerózní kolitidu (UC). Patogeneze obou nemocí je velmi úzce spjata s přítomností střevních bakterií, bez nichž tyto záněty ve střevě nevzniknou, což bylo prokázáno v experimentu na bezmikrobních zvířatech. Experimentální práce dále ukázaly, že idiopatické střevní záněty vznikají v důsledku abnormální imunitní reaktivity k fyziologické střevní flóře u geneticky predisponovaných jedinců (3, 4). Přesto je současné využití probiotik v léčbě IBD zatím relativně malé a praktické zkušenosti zcela jistě nenaplňují teoretická očekávání.

Význam probiotik v léčbě ulcerózní kolitidy

První a nejvýznamnější indikací podání probiotik u pacientů s ulcerózní kolitidou je v **prevence rozvoje akutního zánětu u ileální vaku** (pouch – rozvoj pouchitidy) u pacientů časně po ileopouchanální anastomóze (IPAA). Gionchetti prokázal, že dlouhodobé podávání směsi 8 kmenů probiotik (obsahující *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* a *Streptococcus salivarius* spp. *Thermophilus*) významně snižuje vznik pouchitidy (je tedy prevencí pouchitidy) po uzavření pojistné stomie. U pacientů, kteří dostávali tento probiotický koktejl, se pouchitida objevila za jeden rok terapie pouze v 10 % případů v porovnání se 40 % nemocných, kteří dostávali placebo (10). Léčbou mírně aktivní pouchitidy se zabýval také Holubar ve své nerandomizované a otevřené studii. Prokázal, že výše uvedená směs osmi probiotických kmenů je účinná při léčbě mírně aktivní pouchitidy (11). Stejná substance má i profylaktický efekt u pacientů s nově vytvořenou IPAA, kde vedla k významnému snížení výskytu pouchitidy po dobu 1 roku od operace (12, 13).

Druhou indikací k zavedení probiotické léčby u nemocných s IBD je **udržovací terapie pacientů s lehkým průběhem ulcerózní kolitidy**. V dané situaci jsou probiotika *Escherichia coli* Nissle 1917 stejně účinná jako perorální aminosalicyláty. Vhodné je jejich podávání u pacientů, kteří aminosalicyláty netolerují. První česká data zmiňující účinky probiotik v léčbě ulcerózní kolitidy máme již z roku 1998, kdy Pelech publikoval výsledky studie, do které bylo zařazeno celkem 50 pacientů v remisi ulcerózní kolitidy. Nemocní byli randomizováni do dvou skupin. První skupina pacientů užívala nepatogenní kmen *Escherichia coli* Nissle 1917 a současně placebo mesalazinu. Druhá skupina dostávala mesalazin (1500 mg) a placebo *Escherichia coli* Nissle 1917. Počet relapsů ulcerózní kolitidy se v obou skupinách během 12týdenního sledování nelišil, počet relapsů ve skupině s probiotikem byl 9,1 % proti 4,0 % na terapii mesalazinem. Nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky (3, 14). Rembacken publikoval v roce 1999 data z britské dvojité zaslepené a randomizované studie, kde bylo léčeno celkem 116 pacientů s aktivní ulcerózní kolitidou. Jedna skupina nemocných dostávala kortikosteroidy v kombinaci

s mesalazinem a gentamycinem a nemocní ve druhém rameni byli léčeni kortikosteroidy, gentamycinem a probiotickým kmenem *Escherichia coli* Nissle 1917. Byl sledován počet nemocných, kteří dosáhli remise a také délka doby do prvního relapsu choroby po navození remise. Počet pacientů, kteří dosáhli remise, byl 75 % ve skupině mesalazinu a 68 % s terapií probiotiky. Průměrná doba k dosažení remise byla 44 dnů u mesalazinu a 42 dnů při léčbě probiotiky. Počet relapsů v průběhu jednoho roku byl však v obou skupinách velmi vysoký (73 % ve větvi s mesalazinem a 67 % ve větvi s probiotikem). V této studii pocházející z jednoho centra se ukázalo, že probiotický kmen *Escherichia coli* Nissle 1917 je stejně účinný v udržení remise jako mesalazin (3, 15). Další významnou prací je multicentrická, randomizovaná a dvojité zaslepená studie provedená v šedesáti centrech v deseti evropských zemích, která měla za cíl posoudit účinnost dlouhodobého podávání probiotického kmene *Escherichia coli* Nissle 1917 v udržení remise ulcerózní kolitidy v porovnání se standardní terapií mesalazinem v dávce 1 500 mg denně. Pacienti byli randomizováni do dvou ramen v poměru 1 : 1. Primárním cílem bylo porovnat počet nemocných relabujících po 12 měsících léčby v obou ramenech. Za relaps bylo považováno zvýšení indexu aktivity ulcerózní kolitidy (CAI) nad 6 bodů a histologické známky akutního zánětu. Celkem 327 nemocných bylo zařazeno do studie, 162 dostávalo probiotický kmen *Escherichia coli* Nissle 1917 v dávce 200 mg denně a 165 užívalo mesalazin v dávce 1 500 mg denně. Zjištěné výsledky u ulcerózní kolitidy potvrdily, že podávání probiotického kmene *Escherichia coli* Nissle 1917 je stejně účinné v udržovací terapii ulcerózní kolitidy jako mesalazin (3, 16).

V současné době nemáme jednoznačné důkazy dosvědčující efektivitu probiotik v léčbě akutní ataky UC. Derwa, který sesbíral data z celkem 22 randomizovaných kontrolovaných studií (RCTs), které se zabývaly efektem terapie u IBD pacientů léčených buď probiotiky nebo aminosalicyláty nebo placebem, prokázal benefit probiotik ve srovnání s placebem v době trvání remise u ulcerózní kolitidy, aminosalicyláty se jeví stejně účinné jako probiotika v prevenci relapsu u ulcerózní kolitidy. Neprokázal však efekt probiotik v indukci remise aktivní Crohnovy choroby, ani v prevenci relapsu (17,

18). Solovyeva randomizovala celkem 47 pacientů s mírně aktivní formou UC do dvou skupin: první skupina pacientů dostávala standardní terapii mesalazinem v dávce 3 g/den, pacienti v druhé skupině byli léčeni mesalazinem v dávce 3 g/den v kombinaci s probiotikem *Enterococcus faecium*. Pacienti podstoupili klinické a endoskopické vyšetření, hodnocení byli indexem klinické aktivity (CAI) a indexem endoskopické aktivity (EAI), a to po dvou a po šesti měsících od začátku léčby. Došlo k statisticky významnému snížení subjektivních obtíží u pacientů ve skupině s probiotikem. Závěrem lze říci, že terapeutická kombinace probiotika s mesalazinem podporuje dosažení dlouhodobé klinické remise, význam této kombinací léčby u akutní ataky UC je však limitovaný (19).

Z novějších dat zmiňme velmi zajímavou posterovou prezentaci (ECCO 2017) Lichtensteina, který zveřejnil systematický přehled dat a důkazů, které podporují efekt probiotik v léčbě pouchitidy na základě rozsáhlého sledování prací v databázích PubMed a SCOPUS. Prozkoumal celkem 6 studií a 20 metaanalýz, které se zabývají prevencí rozvoje pouchitidy. Hodnotil klinický, endoskopický a histologický efekt podání probiotik. Z jeho závěrů vyplývá efekt podávání probiotik v primární prevenci i léčbě pouchitidy časně pro proktokolektomii. Jako hlavní limitací výstupu je zjištěná různorodost podávaných probiotik ve zkoumaných studiích a metaanalýzách (24).

Význam probiotik v léčbě Crohnovy choroby

Data ukazující na účinnost probiotik v léčbě Crohnovy choroby jsou nadále nejednoznačná a spíše svědčí pro neefektivitu užití probiotických kultur k ovlivnění průběhu zánětu či navození remise onemocnění u CD. ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) ve svých doporučeních hovoří o absenci přesvědčivých důkazů pro prospěšnost probiotik v dlouhodobé léčbě Crohnovy choroby.

Jednu z prvních prací zabývajících se efektem probiotické léčby u Crohnovy choroby publikoval Malchow v roce 1997, kdy referoval o příznivém efektu probiotického kmene *Escherichia coli* Nissle 1917 na potlačení aktivity Crohnovy choroby. Další přesvědčivé důkazy však chybějí (21). Nadějně se jeví Fedorakova práce, která zkoumala efekt probiotické smě-

si na snížení výskytu endoskopické rekurence Crohnovy choroby po ileocekální resekci, ale žádný statisticky významný rozdíl v endoskopické rekurenci prokázán nebyl (22). Fujimori ve své studii, kterou publikoval v roce 2007, zmiňuje efekt dlouhodobého užívání probiotik v léčbě aktivní Crohnovy choroby v kombinaci s psylliem ve formě symbiotického koktejlu. Současně došlo při této medikaci k vzestupu počtu bifidobakterií ve střevní mikroflóře pacienta (6, 23). Slibné a nadějně výsledky přinesla studie Guslandiho již v roce 2000. Ten prokázal vyšší efekt na udržení remise CD u pacientů na kombináční léčbě *Saccharomyces boulardii* s mesalazinem ve srovnání se samotným mesalazinem. Pravděpodobný mechanismus příznivého efektu tohoto mikroba je na snížení patologicky

zvýšené střevní permeability u pacientů s CD. Na další potvrzení efektu této kvasinky se však nadále čeká (4, 24, 25). Ani Prantera neshledal účinnost *Lactobacillus GG* v prevenci pooperační recidivy Crohnovy nemoci. Limitací studie je zde hlavně malý počet pacientů (26).

Závěr

Probiotika jsou specifické živé mikroorganismy, jež mohou příznivě ovlivňovat či zlepšit zdravotní stav jedince. Jejich význam v léčbě idiopatických střevních zánětů není dominantní, mají však svůj prokázaný význam v několika indikacích. Jejich praktické využití se řídí nejen výsledky klinických studií, ale i praktickou zkušeností konkrétního lékaře. Abychom přesně pochopili princip a rozsah účinku probiotických

kultur v léčbě idiopatických střevních zánětů, a tím realizovali již zmiňovaná ne zcela naplněná očekávání, bude potřeba dalšího sledování a výzkumu. V současnosti dostupná data a výsledky studií se však jeví v této problematice velmi nadějně.

Probiotika se v léčbě idiopatických střevních zánětů uplatňují převážně v léčbě ulcerózní kolitidy. U pacientů s ileo-pouchanální anastomózou se uplatňuje směs osmi probiotických kmenů v prevenci akutní pouchitidy. Monokulturu nepatogenního probiotického kmene *Escherichia coli* Nissle 1917 využíváme jako lék druhé volby v udržovací terapii u nemocných s ulcerózní kolitidou, kteří netolerují perorální užívání mesalazinu. U Crohnovy choroby jednoznačný přínos zatím nebyl prokázán.

LITERATURA

- Krejsek J. Přirozená mikrobiota člověka, obranné, metabolické a regulační funkce. *Medicina po promoci* 2019; 20(1): 75–81.
- Jonkers D, Stockbrüger R. Review article: probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(Suppl. 2): 133–148.
- Lukáš M. Prebiotika, probiotika a střevní mikroflóra. *Interní medicína pro praxi*. 2015; 17(1): 14–17.
- Bortlik M. Probiotika v gastroenterologii. *Remedia*. 2009; 19(1): 47–51.
- Food and Agriculture Organization and World Health Organization Expert Consultation. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Córdoba, Argentina: Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization; 2001. [cited 2005 September 8].
- Zbořil a kol. Prebiotika a probiotika. In: *Idiopatické střevní záněty*. Praha: Mladá fronta, a.s. 2018: 353–355.
- Rada V. Využití probiotik, prebiotik a synbiotik. *Medicina pro praxi*. 2011; 8(1): 10–15.
- Frič P. Probiotics in Gastroenterology. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 197–201.
- Lukas M. Mutaflor-*Escherichia coli* (Nissle 1917), sérotyp O6: K5: H1 – nejlépe prozkoumané probiotikum současnosti. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(3): 281–282.
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305–309.
- Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal-pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6: CD001176.
- Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–114.
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–1209.
- Pelech T, Frič P, Fixa B, et al. Srovnání Mutafloru a mesalazinu v udržovací léčbě neaktivní idiopatické proktokolitidy. *Prakt Lék* 1998; 78: 1998.
- Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 635–639.
- Kruis W, Frič P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–1623.
- Magro F, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileal-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017; 11(6): 649–670.
- Derwa Y, et al. Efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017; 11(Suppl. 1): S398–S399.
- Solovyeva O. Probiotics can extend remission of ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014; 8(Supplement 1): S221.
- Lichtenstein, et al. The current place of probiotics in treatment of pouchitis: systematic review. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017; 11(suppl 1): S321–S322.
- Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's diseases. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 653–658.
- Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N, et al. The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 928–935.
- Fujimori S, et al. High dose probiotic and prebiotic co-therapy for remission induction of active Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1199–1204.
- Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462–1464.
- Garcia Vilela E, De Lourdes De Abreu Ferrari M, Oswaldo Da Gama Torres H, et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 842–848.
- Pantera C, Scribano ML, Falasco G, et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002; 52: 405–409.