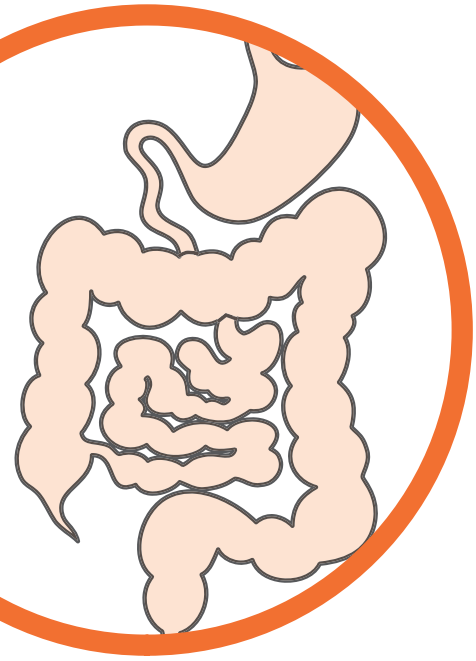


Dr. med. Kirsten Klug

Eficiența și tolerabilitatea

Extractului de E. coli Laves la copii și adulți cu sindrom de intestin iritabil

Titlul original "Erfahrungsheilkunde - Wirksamkeit und Verträglichkeit von E. coli Laves-Extrakt bei Kindern und Erwachsenen mit Reizdarmsyndrom" publicat în Germania în EHK 2007; 56: 389-398.



Eficiența și tolerabilitatea extractului de E. coli Laves la copii și adulți cu sindrom de intestin iritabil.

Două studii clinice de fază IV

REZUMAT

Boala inflamatorie intestinală (BII) este cea mai frecventă tulburare de motilitate gastroenterologică, cu diverse disconforturi subiective. Disfuncția microflorei comensale, permeabilitatea crescută a mucoasei, nivelurile crescute ale celulelor imunocompetente și ale chemokinelor acestora sunt țintele terapeutice prevalente. EcL–digest (extract) este compus din ingrediente active farmaceutice, fără celule și proteine, un agent compozit preparat din probioticul comensal Escherichia coli spec. Laves 1931, care acționează ca un medicament pentru mucoasa intestinală și un agent imunoterapeutic.

Eficiența și compatibilitatea acestui medicament au fost reevaluate pentru BII la copii și adulți în două studii multicentrice care au implicat, respectiv, 65 și 104 pacienți. Această cercetare a confirmat investigațiile anterioare, studiile și experiențele de pe piață, arătând că EcL–digest este un medicament sigur și compatibil pentru tratamentul BII. Mai mult, s-a confirmat succesul prelungit și curativ al EcL–digest. Conform terapeuților și pacienților, EcL–digest este foarte bine tolerat în absența efectelor adverse. Prin urmare, terapia cu EcL–digest reprezintă o variantă terapeutică valoroasă pentru BII, care este superioară în ceea ce privește toleranța și compatibilitatea față de alte tratamente.

CUVINTE CHEIE

Sindromul intestinului iritabil, Escherichia coli, E. coli Laves 1931, EcL-Extract, Colibiogen®, probiotice, studiu clinic, criteriile Roma, intestin, mucoasa intestinală, microflora comensală, diaree, constipație, durere abdominală, permeabilitate crescută a mucoasei, mucosită, colită, gastroenterită, inflamație, disconfort funcțional al intestinului.

Introducere

Sindromul intestinului iritabil este o boală gastroenterologică comună, cu un spectru larg de plângeri subiective. Societatea Germană de Boli Digestive și Metabolice (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten e.V., DGVS) presupune că în Germania există între cinci și zece milioane de persoane care suferă de această afecțiune, dintre care femeile sunt de două până la trei ori mai afectate. Doar aproximativ una din cinci persoane care suferă de sindromul intestinului iritabil consultă un medic. Simptomele determină o reducere semnificativă a calității vieții și a productivității pacienților, cu costuri ridicate directe și indirecte. În mod tipic, la pacienții cu sindromul intestinului iritabil, măsurile de diagnostic convenționale nu oferă o explicație pentru simptome. Prin urmare, trec ani buni până ca pacientul să pună capăt odiseei lor cu diagnosticul de sindrom de intestin iritabil și să înceapă căutarea unei terapii potrivite.

ASPECTE CLINICE

Clinic, pentru un colon iritabil, care este definit conform criteriilor Roma, durerea în zona abdominală este simptomul cel mai dominant. Aceasta este însoțită de o diminuare a durerii în timpul defecației, modificări ale frecvenței și consistenței defecației. Prezența mucusului în scaun, flatulența dureroasă și senzația de evacuare incompletă a intestinului sprijină diagnosticul ca și criterii secundare. În funcție de tipul de iregularități ale scaunului (frecvență, consistență), sindromul intestinului iritabil este împărțit în subtipuri cu constipație predominantă, diaree predominantă și de tip alternant.

PATOGENEZĂ

Etiopatogeneza este considerată a fi multifactorială și include în principal o motilitate gastrointestinală afectată, o sensibilitate viscerală crescută, factori psihologici precum anxietatea și depresia, precum și infecții cu organisme patogene precum Campylobacter, Salmonella sau Shigella [6, 13, 14, 36, 37].

Un model explicativ presupune că în cazul conducerii nervoase aferentă și eferentă între SNC și colon există o perturbare, astfel încât durerea este simțită excesiv de intens, determinând răspunsuri motorii excesive în intestine. Un exemplu este creșterea eliberării de serotonină din celulele enterocromafine ale intestinului, care sunt prezente în număr crescut în sindromul de intestin iritabil astfel poate apărea diareea și senzațiile crescute de durere. Neurotransmițătorul serotonină (cunoscut și sub denumirea de 5-hidroxitriptamină, 5-HT) este printre cele mai importante molecule de semnalizare ale sistemului nervos enteric care modulează peristaltismul, secreția, vasodilatația și reflexele vagale și nociceptive ale intestinului prin intermediul diferiților receptori 5-HT și al anabolismului și catabolismului de 5-HT.

Rolul activării imunitare la nivelul mucoasei a fost studiat intens în ultimii ani. În timp ce la pacienții cu sindrom de intestin iritabil de obicei nu se detectează modificări ale mucoasei în testele de rutina endoscopice și histologice, analizele histologice, imunohistochimice și ultrastructurale cantitative au arătat modificări morfologice care afectează limfocitele, celulele mast, celulele enterocromafine și nervii enterici [16]. În principiu, s-a observat că debutul și severitatea simptomelor intestinului iritabil au fost asociate cu o creștere a numărului și activării mastocitelor în mucoasa intestinului subțire [10]. În plus, s-a arătat în studiile realizate pe animale că degranularea mastocitelor induce hipersensibilitate viscerală [21], iar mediatorii mastocitelor mucozale ai pacienților cu sindromul de intestin iritabil stimulează nervii senzoriali nociceptivi viscerali [2]. Aceste rezultate și rezultate similare au condus la ipoteze care iau în considerare faptul că sistemul nervos central și enteric sunt legate de procese imunologice.

În plus, s-a demonstrat creșterea permeabilității mucoasei [7] și modificarea compoziției și localizării florei intestinale [32] la pacienții cu sindrom de intestin iritabil, cu posibile conexiuni la axa neuroimună. Astfel, există indicații că în cazul creșterii permeabilității mucoasei la pacienții cu sindrom de intestin iritabil, în special cei cu eczemă, astm sau febra fânului,

permite trecerea crescută a antigenelor care ar putea fi implicate, prin inducerea răspunsurilor imune la nivelul mucoasei intestinală, în dezvoltarea diareei [1, 7]. Dacă suprapopularea intestinului este o cauză a tulburărilor de motilitate observate, sau invers, este încă neclar. Cu toate acestea, pacienții cu sindrom de intestin iritabil și suprapopulare bacteriană beneficiază temporar de manipularea florei prin terapie antibiotică [9, 29, 36]. Și pe această bază, terapiile cu probiotice sunt tot mai mult luate în considerare în tratamentul sindromului de intestin iritabil [30].

TERAPIA

În practică, pacienții sunt încă tratați simptomatic în majoritatea cazurilor (medicamente anti-diareice pentru tratarea diareei; agenți de umflare, prokinetice sau laxative pentru constipație; anticolinergice și relaxante musculare pentru ameliorarea durerii). Cu toate acestea, datorită caracterului temporar al efectului și profilului de efecte secundare asociate, beneficiile acestor terapii sunt limitate. Importanța viitoare a antibioticelor și a medicamentelor similare ca și agoniste și antagoniști ai 5-hidroxitriptaminei (HT) ca noi strategii în terapia sindromului de intestin iritabil rămâne de văzut. Mai ales în contextul în care antibioticele de astăzi sunt controversate din cauza efectelor lor adverse asupra florei intestinale comensale, iar unii agoniști și antagoniști ai receptorilor 5-HT au fost autorizați în unele țări, dar retrași parțial de pe piață sau limitați în ceea ce privește indicațiile lor datorită efectelor secundare.
În terapiile pentru tratamentul afecțiunilor de lungă durată cum ar fi sindromul de intestin iritabil, tolerabilitatea are o importanță deosebită. Acest lucru este valabil în special atunci când trebuie să fie tratați copii. Bazându-se pe cele mai recente cunoștințe științifice despre permeabilitatea și tulburările intestinale în patogeneza sindromului de intestin iritabil, există astfel un motiv clar pentru terapia cu medicamente microbiologice. Extractul EcL *, ** este complexul de ingrediente active al unei bacterii- un medicament imunoterapeutic mucozal fără proteine, derivat din produsele metabolice ale E. coli Laves 1931. Acest medicament este utilizat de decenii pentru tratarea copiilor și adulților cu dispepsie, diaree cronică și dureri abdominale recurente. La majoritatea acestor pacienți, diagnosticul conform criteriilor Roma-II este sindromul de intestin iritabil sau diareea funcțională [31]. Deoarece la copiii sub cinci ani descrierea insuficient diferențiată a durerii împiedică diferențierea între sindromul de intestin iritabil și diareea funcțională conform criteriilor Roma-II, în această grupă de vârstă sunt incluși pacienți cu oricare dintre aceste diagnostice.

Un studiu retrospectiv extins la 1117 pacienți cu tulburări intestinale rezistente la tratamentele existente de ani de zile, care sunt incluse sub termenul colectiv de dispepsie / sindrom de intestin iritabil, a arătat o rată de succes de 72% pentru tratamentul cu extract EcL. Datorită acestor experiențe pozitive, eficacitatea și tolerabilitatea extractului EcL au fost examinate în condiții practice la copii și adulți cu sindrom de intestin iritabil.

În studiul bazat pe aplicare și observație la copii, trebuie să fie demonstrată o modificare a frecvenței defecării și reducerea durerii, precum și rata de succes în ceea ce privește frecvența defecării comparativ cu valorile publicate, după maximum șapte săptămâni de terapie cu extract EcL. În studiul bazat pe aplicare și observație la adulți, trebuie să fie demonstrat că rata de îmbunătățire a plângerilor legate de sindromul de intestin iritabil, la patru și opt săptămâni după încheierea tratamentului cu extract EcL, este mai bună decât după terapia standard.Ca parametru de eficacitate, se folosește evaluarea globală a pacienților în obiectivul principal. În plus, evoluția terapiei este urmărită prin intermediul unui sistem de scor pentru sindromul de intestin iritabil. Ambii parametri de eficacitate au fost validati în examenele publicate.

Studiu de cohortă cu un singur grup privind sindromul de intestin iritabil la copii

DATELE STUDIULUI

Cincisprezece medici participanți au recrutat un total de 72 de pacienți cu vârste cuprinse între șase luni și unsprezece ani (vârsta medie de 5,7 ani) pe baza criteriilor de includere prezentate în Tabelul 1 (pag. 6). Criteriile de excludere au fost o dezvoltare deficitară, febră (> 38 °C) și cauze organice. Pacienții trebuiau tratați timp de cel mult șapte săptămâni cu extract EcL* (în medie 44 de zile cu 7,6 ml de extract EcL pe zi) înainte ca eficacitatea să fie evaluată. În cazul anulării sau schimbării tratamentului din cauza lipsei de eficacitate, trebuia să se facă o evaluare imediată. Conducerea și analiza studiului au fost definite prospectiv într-un protocol. Un total de 72 de pacienți au fost incluși în acest studiu observațional. Doi pacienți nu s-au prezentat la urmărire. Cinci pacienți nu sufereau de sindrom de intestin iritabil conform criteriilor stabilite în protocol, ci de durere abdominală funcțională fără istoric de iregularități în defecație.

Astfel, în "setul complet de analiză", 65 de pacienți au fost evaluați în ceea ce privește eficacitatea. Evaluarea criteriilor primare și a primului criteriu secundar au fost definite prospectiv printr-o ipoteză a priori. Au fost folosite următoarele teste statistice ca bază:

- Obiectivul principal 1: Schimbarea în devierea frecvenței scaunului: Testul rang Wilcoxon pentru eșantioane dependente, probabilitatea de eroare bilaterala de 5%.
- Obiectivul principal 2: Rata de succes în ceea ce privește frecvența scaunului comparativ cu valorile publicate: testul confirmator dacă intervalul de încredere de 95% al ratei de succes a extractului EcL în ceea ce privește anomalii ale frecvenței scaunului este mai mare decât rata de succes de 25% constatată în grupul placebo al unui studiu dublu-orb, comparabil.
- Primul obiectiv secundar: Reducerea durerii: testul t pentru eșantioane pereche.

* Colibiogen® Kinder, 1 ml conține: soluție fără celule din 1,3×10^8 lizează E. coli tulpina Laves 1931, Laves-Arzneimittel GmbH.
** Colibiogen® oral, 1 ml conține: soluție fără celule din 2,3×10^8 lizează E. coli tulpina Laves 1931, Laves-Arzneimittel GmbH.

OBIECTIV PRINCIPAL: FRECVENȚA DEFECAȚIEI ȘI NEREGULARITĂȚILE ACESTEIA.

Scopul principal al acestui studiu a fost de a examina dacă pacienții beneficiază de tratamentul cu extract de EcL și dacă acest efect depășește efectul placebo găsit în studiile placebo-controlate corespunzătoare. Ca parametru țintă, s-a observat devierea de la o frecvență normală a defecației pe parcursul terapiei. Frecvența defecației prezintă avantajul față de alți parametri deoarece este supusă măsurării obiective, chiar și la sugari. Frecvența scaunului la pacienții tratați cu extract de EcL s-a îmbunătățit semnificativ față de linia de bază individuală ($p < 0.001$) (Figura 1).

În grupurile de placebo din diverse studii dublu-orb, la 25 – 43 % dintre pacienți s-au observat îmbunătățiri în frecvența scaunului [4, 11, 17, 20, 22, 23]. Intervalul de încredere de

Date demografice		
Vârsta	> 5 ani	36 pacienți
	≤ 5 ani	29 pacienți
	Ø 5,7 ani	
Sex	38 ♂, 27 ♀	
Înălțime, greutate	Ø 118,5 cm, 25 kg	
Istoric medical		
Ingestie	preponderent alimente solide în ultimele 30 zile	100%
Nereguli de defecație	pentru 4 ≥ săptămâni	100%
Tipul bolii	Predominant diaree	60%
	Alternând diaree și constipație	32%
	Predominant constipație	8%
Istoricul plângerilor legate de sindromul intestinului iritabil.	durere cronică	52%
	Plângeri cronice și recurente	48%
	dacă recurente, episoade începând de la Ø	19 zile
	sindrom de intestin iritabil de la Ø	9,3 luni
Recurențe	1	1 pacient
	2-3	22 pacienți
	> 3	6 pacienți
	Ø 2,9	
Epifenomene pacienți > 5 ani	flatulență	89%
	insomnii	68%
	Starea generală de bine slabă până la moderată	78%
	Durere (cel puțin o dată pe săptămână)	91%
	eliminare sporadică urgentă a scaunului	71%
	sentimentul de evacuare incompletă	43%

Tabelul 1: Prezentare generală a datelor demografice și anamnezice.

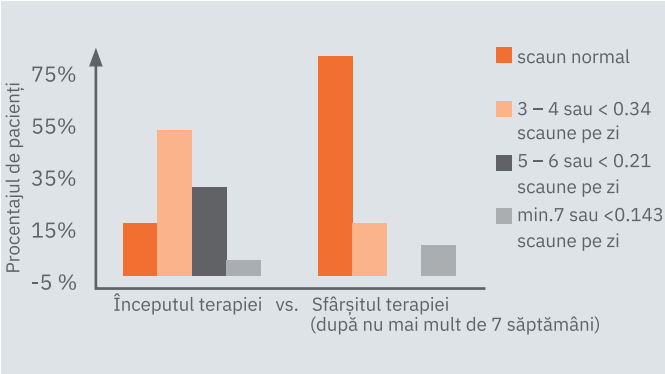


Figura 1: Deviația frecvenței de defecație la începutul versus sfârșitul terapiei (după nu mai mult de șapte săptămâni)

95% al ratei de succes pentru extractul de EcL, situându-se între 63 și 85% (cu o medie de 74%), este semnificativ peste această gamă. Astfel, se poate confirma cu o certitudine de 95% că extractul de EcL duce la îmbunătățirea frecvenței scaunului. Iregularitățile defecației iau în considerare diferențele în frecvența scaunului și consistența fecalelor. La 85% dintre pacienți, iregularitățile defecației au fost ameliorate. Luând în considerare doar acei pacienți care la început aveau iregularități în defecație și ar putea beneficia în acest sens de terapie, se obține o rată de succes de 94%.

DUREREA

Durerea a fost evaluată statistic doar pentru cei 36 de pacienți cu vârsta peste 5 ani, deoarece nu există un instrument validat de evaluare a durerii disponibil pentru pacienții mai mici. Durerea pacienților cu vârsta peste cinci ani a scăzut în medie cu 76% ($p < 0,001$). 89% dintre acești pacienți au avut dureri de trei sau mai multe ori pe săptămână la început. Până la sfârșitul tratamentului, acest număr a scăzut la 9% dintre pacienți. Dacă pacienții cu vârsta ≤ 5 ani ar fi incluși și ei în analiză, proporția de pacienți cu dureri frecvente ar scădea de la 65% la 5%.

ALȚI PARAMETRII DE EFICACITATE

În plus, au fost incluși și parametrii de eficacitate enumerați în Tabelul 2.

Toți pacienții	înainte	după
Flatulență (de la moderată la severă)	68%	0.0%
Consistența scaunului (solidă sau apoasă-moale)	72%	3.0%
Insomnie (adesea până la foarte des)	10%	1.6%
Stare generală de bine (moderată până la proastă)	78%	9.0%
Eficiența (bună până la foarte bună)		89%
Pacienți > 5 ani	**Scădere cu**	
Scorul sumar al sindromului de intestin iritabil (defecație, obstrucție intestinală, durere, flatulență)	72%	
Pacienți ≤ 5 ani	**Îmbunătățire la**	
Probleme cu scaunul	97% din pacienți	

Tabelul 2: Mai mulți parametri de eficacitate.

TOLERABILITATEA

99% dintre pacienți și medici au evaluat tolerabilitatea extractului de EcL ca fiind bună (30%) sau foarte bună (69%).

SUBGRUPURI

Analizele de subgrup au arătat că efectul extractului de EcL nu este limitat la niciun grup specific de pacienți (cu diaree versus constipație, băieți versus fete). Cei cinci pacienți cu dureri abdominale funcționale care nu au fost incluși în analiza eficacității au experimentat o reducere a durerii cu 80%.

Studiu comparativ al sindromului intestinului iritabil la adulți.

DATELE STUDIULUI

Nouă medici participanți au recrutat în total 43 de pacienți tratați conform terapiei standard, cu o vârstă medie de 52 de ani, dintre care 25% erau bărbați și 75% femei. Treisprezece medici participanți au recrutat în total 61 de pacienți tratați cu extract de EcL, cu o vârstă medie de 45 de ani, dintre care 42% erau bărbați și 58% femei. Pacienții tratați cu extract de EcL au fost tratați în medie timp de 60 de zile cu 11 ml de extract de EcL. În grupul de pacienți tratați conform terapiei standard, 49% dintre aceștia au fost tratați cu antispasmodice (dintre acestea: substanțe musculotrope 81%, agenți anticolinergici 19%), 35% dintre pacienți cu laxative, iar 9% dintre pacienți cu agenți antidiareici. Pentru 7% dintre pacienți, nu existau informații despre medicamente. Un fapt remarcabil a fost că 28% dintre pacienți au raportat diaree ca tip dominant de boală (Tab. 3), dar doar 9% au fost tratați pentru aceasta. Aici s-a acordat o importanță mai mare pentru simptomul durerii și tratamentul adecvat furnizat de medic. Analiza criteriilor obiectivelor primare și secundare a fost definită prospectiv printr-o ipoteză a priori. Au fost utilizate următoarele teste statistice: testul t pentru eșantioane asociate și testul de sumă de ranguri în cazul în care o distribuție normală nu este dată.

PRIMUL OBIECTIV PRINCIPAL: PLÂNGERI ALE INTESTINULUI IRITABIL

Cu parametrul global de eficacitate validat, pacientul are ocazia să evalueze plângerile sale legate de intestinul iritabil. Rata medie de răspuns a pacienților tratați cu extract de EcL este semnificativ ($p < 0,001$) mai mare decât cea după terapia standard simptomatică (valoarea medie la patru și opt săptămâni după încheierea tratamentului). Rata de răspuns pe termen lung de 60% pentru extractul de EcL definită în protocolul studiului a fost depășită semnificativ. Încă de la patru și opt săptămâni de tratament, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a plângerilor legate de intestinul iritabil. Acest efect a persistat la patru și opt săptămâni după încheierea tratamentului, astfel încât poate fi descris un efect curativ susținut (Fig. 2). Rata de răspuns pe termen lung de 29% la terapia standard corespunde așteptărilor ratei de răspuns la placebo în studiile controlate cu placebo.

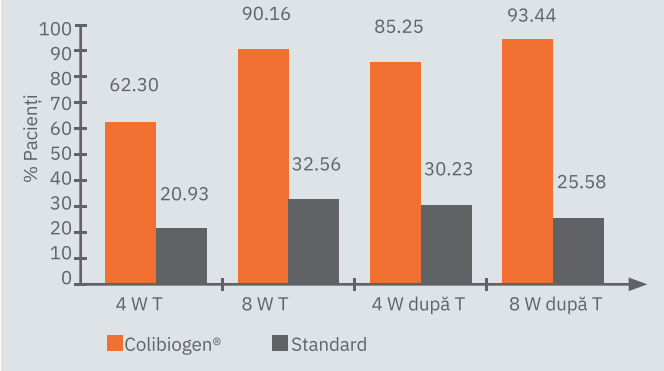


Figura 2: Ameliorarea semnificativă până la completă a plângerilor legate de sindromul de intestin iritabil.

		LC-Extract	Standard
Numărul de pacienți/medici		61/13	43/9
Vârstă / Distribuția vârstei	(Ani) / ♂, ♀	45 ± 17/25 (42%), 36 (58%)	52 ± 13/11 (25%), 32 (75%)
Tipul bolii	Diaree predominantă	37.70%	27.91%
	Alternând diaree și constipație	45.90%	37.21%
	Constipație predominantă	16.39%	34.88%
Sindromul de intestin iritabil	Simptome persistente	57.38%	72.09%
	Simptome cronice recurente	42.62%	27.91%
	Durata (ani)	6.92 ± 10.61	4.85 ± 2.99
Recurențe	În medie pe an	6.66 ± 10.36	2.99 ± 1.00
Cel mai deranjant simptom	Durere	22.95%	27.91%
	Diaree	32.76%	20.93%
	Constipație	11.48%	4.65%
	Trecerea scaunului alterată	18.03%	27.91%
	Flatulență	13.11%	18.60%
	Secreția de mucus	1.64%	0.00%

Tabelul 3: Prezentare generală a datelor demografice și anamnezice.

AL DOILEA OBIECTIV PRINCIPAL: SCOR SUMAR AL INTESTINULUI IRITABIL

Al doilea criteriu principal validat acoperă simptomele sindromului intestinului iritabil mai sensibil decât evaluarea globală. Din valorile simptomelor care capturează manifestarea sindromului intestinului iritabil (evaluarea subiectivă a durerii în termeni de zile și intensitate - meteorism și starea generală de bine), se calculează scorul sumar al intestinului iritabil. Reducerea medie relativă a scorului la pacienții tratați cu extract de EcL (83%) este semnificativ ($p < 0,001$) mai bună decât cea găsită după terapia standard simptomatică (35%). Atât rata de răspuns după patru și opt săptămâni de terapie, cât și rata de răspuns pe termen lung la patru sau opt săptămâni după încheierea tratamentului, au fost semnificativ ($p < 0,001$) îmbunătățite (Fig. 3). Valoarea terapiei standard a fost doar puțin peste rata de răspuns la placebo în examinările controlate cu placebo.

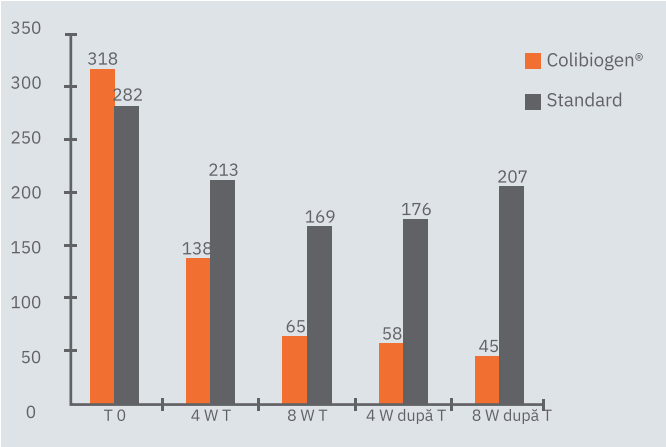


Figura 3: Reducerea scorului sumar al sindromului de intestin iritabil (maximum 500, minimum 0 = vindecare)

NEREGULARITATI ALE DEFECĂRI

Iregularitățile de defecație apar din devierea frecvenței defecării și a consistenței fecalelor față de defecația normală. Patruzeci de săptămâni după încheierea tratamentului, 51% dintre pacienții tratați cu extract de EcL și 9% dintre pacienții tratați cu terapie standard aveau scaun normal, adică o dată la două zile sau mai frecvent, o dată sau de două ori pe zi, cu o consistență normală. Acest lucru reprezintă o superioritate semnificativă ($p = 0.01$) a tratamentului cu extract de EcL (Figura 4). La 93% dintre pacienții tratați cu extract de EcL și 72% dintre pacienții standard, defecația s-a îmbunătățit.

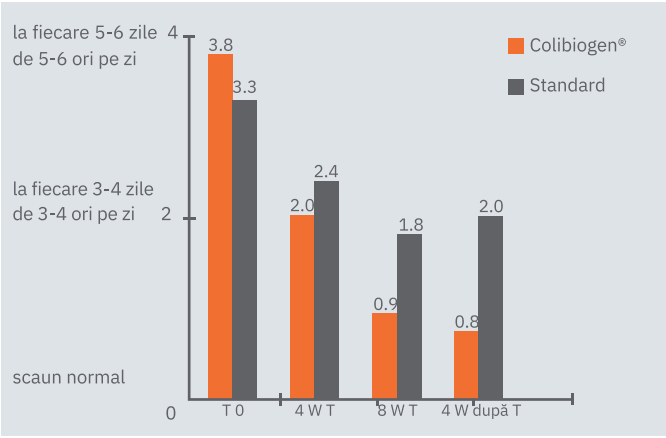


Figura 4: Ameliorarea neregularităților în defecație

La 3% (doi pacienți) dintre pacienții tratați cu extract de EcL și la 5% (doi pacienți) dintre pacienții tratați conform terapiei standard, defecația s-a înrăutățit patruzeci de săptămâni după încheierea terapiei.

STAREA GENERALĂ DE BINE

La începutul terapiei, 57 de pacienți tratați cu extract de EcL (94%) și 42 de pacienți tratați conform terapiei standard (98%) s-au plâns de starea generală de bine moderată până la foarte slabă (vezi Tab. 2). Opt săptămâni după încheierea tratamentului, 89% dintre pacienții tratați cu extract de EcL și 44% dintre pacienții tratați conform terapiei standard au descris o stare generală de bine bună sau foarte bună. Compararea celor două terapii a relevat o îmbunătățire semnificativă ($p < 0,001$) a stării generale de bine la pacienții tratați cu extract de EcL (Fig. 5).

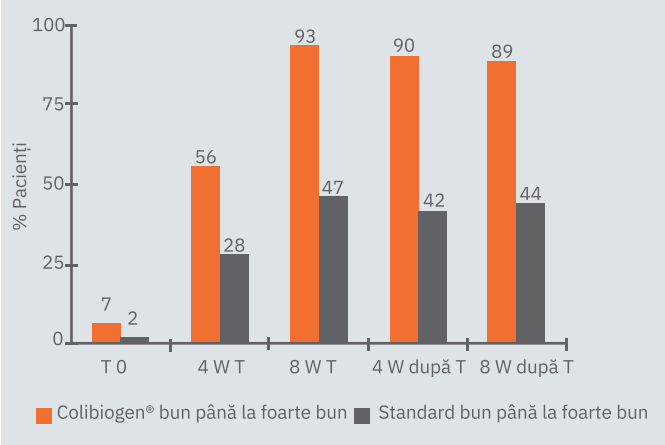


Figura 5: Îmbunătățirea stării generale de bine

EFICACITATEA

Eficiența tratamentului este evaluată după patru și opt săptămâni de tratament de către medic, patru săptămâni după încheierea tratamentului de către medic și opt săptămâni după încheierea tratamentului de către pacient. Pe întreaga perioadă a studiului, eficacitatea tratamentului cu extract de EcL a fost evaluată (Fig. 6) ca fiind semnificativ mai bună ($p < 0,001$).

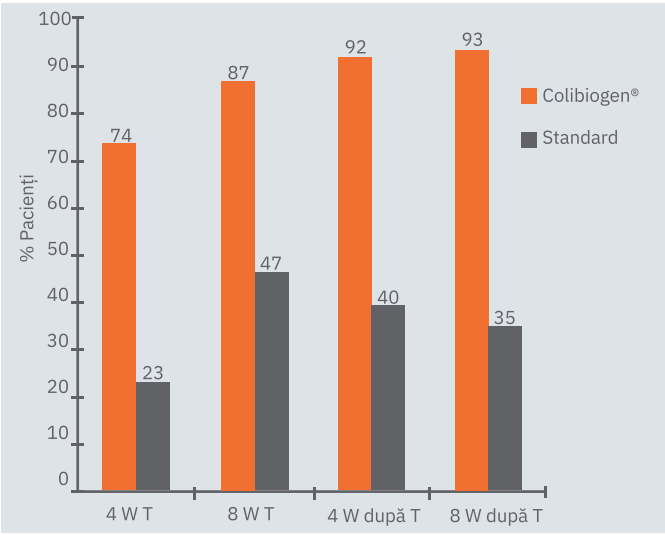


Figura 6: Evaluarea eficacității

SUBGRUPURI
Analizele de subgrup au arătat că superioritatea semnificativă a extractului de EcL este independentă de vârsta pacienților, sex (bărbați, femei), tipul bolii (dominat de diaree sau constipație, diaree alternantă / constipație) și sindromul intestinului iritabil (recurent cronic sau persistent).

TOLERABILITATEA
98% dintre medici au evaluat tolerabilitatea terapiei ca fiind foarte bună.

Discuții

Datele actuale demonstrează eficacitatea terapeutică a extractului de EcL la copii și adulți cu sindrom de intestin iritabil. Eficacitatea se reflectă atât în criteriile obiective principale, definite prospectiv, cât și în toți ceilalți parametri de eficacitate ai sindromului de intestin iritabil. Analizele de subgrup arată că rezultatul este solid și eficacitatea nu este limitată la anumite grupuri specifice de pacienți. Indicațiile conexe, cum ar fi durerea abdominală funcțională sau diareea funcțională, care adesea nu pot fi diferențiate, de exemplu, în copilărie, răspund de asemenea bine la tratament. Conform evaluării medicilor și a pacienților, extractul de EcL este bine până la foarte bine tolerat și nu provoacă simptome noi legate de medicament.



Datele referitoare la extractul de EcL se încadrează în mozaicul pe care știința l-a obținut până în prezent cu privire la etiologia și fiziopatologia sindromului de intestin iritabil. Cercetările din ultimii ani au arătat că nu doar la nivel neuronal și motor, ci și la nivel imunologic, microbiologic și la nivelul mucoasei există schimbări funcționale și morfologice în sindromul de intestin iritabil. Cu observația că terapiile cu antibiotice au redus simptomele sindromului de intestin iritabil [9, 29, 36], de exemplu, s-a deschis calea spre importanța florei intestinale în patogeneza sindromului de intestin iritabil. Manipularea florei intestinale alterate cu antibiotice este o abordare evidentă, dar controversată, deoarece simptomele intestinului iritabil vor reapărea după încheierea terapiei cu antibiotice, iar o terapie permanentă cu antibiotice ar fi asociată cu dezvoltarea rezistenței bacteriene [25]. O alternativă atractivă la antibiotice este tratamentul florei intestinale cu probiotice și extracte de organisme probiotice. Aceste produse sunt multifuncționale și, astfel, au mai multe capacități terapeutice potențiale [34].

Astfel, în procesul patologic al sindromului de intestin iritabil, s-a observat ameliorarea durerii abdominale și dificultății de trecere a scaunului, precum și normalizarea răspunsului imun prin intermediul Bifidobacterium infantis [26]. Lactobacillus casei pare să ducă la reducerea constipației în sindromul de intestin iritabil [18] prin modularea compoziției și activității metabolice a florei intestinale [35]. În plus față de modularea parametrilor imunologici și microbiologici, unele organisme sau extractele lor au efecte și asupra mucoasei. De exemplu, organismul probiotic Bacteroides thetaiotaomicron a influențat modelul de glicozilare a celulelor epiteliale in vitro. Acest lucru ar putea afecta direct stabilirea unei flore intestinale normale și sistemul imunitar al epiteliului intestinal împotriva patogenilor [8].

Ca medicament pentru terapia mucoasei, extractul de EcL este utilizat în practică, ca un complex de substanțe active cu masă moleculară mică, provenit din metabolitii bacteriei probiotice Escherichia coli tulpina Laves 1931. Conform studiilor confirmate, extractul de EcL duce la regenerarea mucoasei intestinale și exercită o influență pozitivă asupra sistemului imunitar. La pacienții cu colită radiogenică, de exemplu, atât constatările rectoscopice (umflături edematose, sângerare, zone ulcerative ale mucoasei, depozite de mucus), cât și frecvența defecației s-au îmbunătățit semnificativ [12].
În cadrul unui studiu pilot multicentric și a unui studiu de fază III, s-a observat că în timpul terapiei combinate cu extract de EcL și 5-fluorouracil toxicitatea agentului chimioterapeutic sub formă de mucosită, diaree și leucopenie a fost cea mai puțin pronunțată [3, 39].
În boala Crohn, indicele de activitate (CDAI) a fost redus într-o măsură extrem de semnificativă [27]. Șoarecii knockout pentru IL10 (IL-10-/-) și șoarecii tratați cu DSS de colită și-au recăpătat semnificativ greutatea, nu au mai prezentat semne clinice de colită (roșeață a anusului, sânge fecal, prolaps rectal) și au avut o colită histologic semnificativ mai ușoară [19].
În vitro, în celulele mononucleare s-a observat inducția citokinelor precum IL-1 și IL-6, cu efect antiinflamator și hematopoietic, și TNF-α, cu mai multe funcții cum ar fi activarea granulocitelor [38], precum și stimularea creșterii celulelor stem hematopoietice [33]. Creșterea semnificativă a timpului mediu de supraviețuire și a ratei de supraviețuire a șoarecilor infectați reprezintă o altă dovadă a unui efect imunomodulator sau antiinflamator în contextul apărării nespecifice la patogen [28].
Zonele țintă ale probioticelor sunt în principal flora intestinală comensală și imunomodularea pozitivă. Mai mult, extractul din produsele metabolice ale bacteriei probiotice E. coli Laves 1931 acționează la baza unei flore intestinale sănătoase și a unui sistem imunitar stabil: mucoasa. Deoarece extractul de EcL regenerează mucoasa intestinală și reglează sistemul imunitar, factori cruciali care sunt perturbați în sindromul de intestin iritabil sub formă de permeabilitate crescută a mucoasei [1, 7] și modificări în sistemul imunitar [2, 10, 16, 21]. Studiul prezent privind sindromul de intestin iritabil a confirmat experiența de pe piață că extractul de EcL, un complex de substanțe active care cuprinde metabolitii tulpinii E. coli Laves 1931, este un medicament sigur și eficient pentru tratamentul sindromului de intestin iritabil. Dincolo de un efect simptomatic, s-a putut demonstra un efect curativ durabil al extractului de EcL. Astfel, extractul de EcL reprezintă o formă valoroasă de terapie a sindromului de intestin iritabil, care este superioară altor terapii în ceea ce privește eficacitatea și tolerabilitatea.

Referințele bibliografice

[1] Barbara G: Defecte ale barierei mucoasei în sindromul de intestin iritabil. Cine a lăsat ușa deschisă? Am J Gastroenterol. 2006; 101 (6): 1295 – 1298.
[2] Barbara G et al.: Excitația dependentă de mastocite a neuronilor senzoriali viscerali-nociceptivi în sindromul de intestin iritabil. Gastroenterology. 2007; 132 (1): 26 – 37.
[3] Brockmann B et al.: Modularea tratamentului cu 5-Fluorouracil în carcinomul gastrointestinal și de sân avansat cu Colibiogen®. Onkologie. Jurnal Internațional pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului. 1994; 17: Suppl 2.
[4] Camilleri M et al.: Îmbunătățirea durerii și a funcției intestinale la femeile cu sindrom de intestin iritabil cu alosetron, un antagonist al receptorului 5-HT3. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13: 1149 – 1159.
[5] Crowell MD, Wessinger SB: 5-HT și axa creier-intestin: oportunități pentru intervenție farmacologică. Expert Opin Investig Drugs. 2007; 16 (6): 761 – 765.
[6] Drossmann DA, Whitehead WE, Camilleri M: Sindromul de intestin iritabil: o revizuire tehnică pentru dezvoltarea ghidurilor practice. Gastroenterol. 1997; 112: 2120 – 2137.
[7] Dunlop SP et al.: Permeabilitate intestinală anormală în subgrupele de sindroame de intestin iritabil predominant diareic. Am J Gastroenterol. 2006; 101 (6): 1288 – 1294.
[8] Freitas M, Cayuela C. Antoine JM, Piller F, Sapin C. Trugnan G: Un factor solubil termolabil din Bacteroides thetaiotaomicron VPI-5482 crește în mod specific modelul de galactozilare a celulelor HT29-MTX. Cell Microbiol. 2001; 3: 289 – 300.
[9] Frissora CL, Cash BD: Articol de revizuire: rolul antibioticelor vs. farmacoterapia convențională în tratarea simptomelor sindromului de intestin iritabil. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25 (11): 1271 – 1281.
[10] Guilarte M et al.: Pacienții cu sindrom de intestin iritabil predominant diaree prezintă activare și hiperplazie a mastocitelor în jejun. Gut. 2007; 56 (2): 203 – 209.
[11] Hämling J, Bang CJ, Tarpila S, Stewart W, Rueegg PC: Regimul de titrare indică faptul că agonistul parțial al receptorului 5-HT4, HTF 919, îmbunătățește simptomele sindromului de intestin iritabil cu constipație predominantă. Digestion. 1998; 59: 735.
[12] Hartwich R, Christians U, Thomsen A: Studiu pilot: Ameliorarea simptomatică a colitei induse de radiații prin extract de peptide din E. coli. Klinikarzt. 1998; 6 (27): 48 – 52.
[13] Hotz J, Enck PO, Goebell H, HeymannMönnikes 1, Holtmann G, Layer P: Raport de consens: Sindromul de intestin iritabil - Definiție, Diagnostic, Patofiziologie și Opțiuni terapeutice. Z Gastroenterol. 1999; 37: 685 – 700.
[14] Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford M: Comorbiditate fizică și psihologică în sindromul de intestin iritabil: un studiu de cohortă care utilizează Baza de date de cercetare a practicii generale. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24 (5): 879 – 886.
[15] Kellow JE. Delvaux M, Azpiroz F, Camilleri M, Quigley EMM, Thompson DG: Principiile neurogastroenterologiei aplicate: fiziologie/motilitate/senzație. Gut. 1999; 45: 1117 – 1124.
[16] Kirsch R, Riddell RH: Modificări histopatologice în sindromul de intestin iritabil. Mod Pathol. 2006; 19 (12): 1638 – 1645.
[17] Kline RM, Kline J, Di Palma J, Barbero GJ: Capsule de ulei de mentă acoperite enteric, dependente de pH, pentru tratamentul sindromului de intestin iritabil la copii. J Pediatr. 2001; 138: 125 – 8.
[18] Koebnick C et al.: Băutura probiotică conținând Lactobacillus casei Shirota îmbunătățește simptomele gastrointestinale la pacienții cu constipație cronică. Can J Gastroenterol. 2003; 17 (11): 655 – 659.
[19] Konrad A, Maehler M, Flogerzi B, Egger B, Kalousek MB, Seibold F: Prevenirea colitei murine prin hrănirea unei fracțiuni solubile din E. coli. Digestive Disease Week. Atlanta: 2001.
[20] Kruis W, Weinzierl M, Schüssler P, Holl J: Compararea efectului terapeutic al tărâței de grâu, mebeverinei și placebo în cazul pacienților cu sindrom de intestin iritabil. Digestion. 1986; 34: 196 – 201.
[21] JH, Kirn TW, Sung TS, Kirn HJ, Kirn JY, Yang 15: Rolul mastocitelor mucoase în hipersensibilitatea viscerală într-un studiu pe șobolani al sindromului de intestin iritabil. J Vet Sci. 2004; 5 (4): 319 – 324.
[22] Langaker KJ, Morris D, Pruitt ROM, Stewart W, Rueegg PC: Agonistul parțial 5-HT4 (HTF919) îmbunătățește simptomele în sindromul de intestin iritabil cu constipație predominantă. Digestion. 1998; 59: 20.
[23] Liu JH, Chen GH, Yeh HZ, Huang CI<, Poon SI<: Capsulele de ulei de mentă cu înveliș enteric în tratamentul sindromului de intestin iritabil: un studiu prospectiv, randomizat. J Gastroenterol. 1997; 32: 765 – 768.
[24] Mawe GM, Coates MD, Moses PL: Articol de revizuire: semnalizarea serotoninei intestinale în sindromul de intestin iritabil. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23 (8): 1067 – 1076.
[25] Maxwell PR, Rink E, Kumar D, Mendall MA: Antibioticele cresc simptomele funcționale abdominale. Am J Gastroenterol. 2002; 97: 104 – 108.
[26] O'Mahony L et al.: Lactobacillus și Bifidobacterium în sindromul de intestin iritabil: răspunsurile simptomelor și relația cu profilurile citokinelor. Gastroenterology. 2005; 128: 541 – 551.
[27] Mittelstaedt A, Sonnenschein B, Sporrer M: Morbus Crohn: Îmbunătățirea prin intermediul unui amestec de zahăr și peptide. Practica medicală. 1983; 28: 777 – 781.
[28] Müller E, Sonnenschein B, Petzoldt K: Studii experimentale pe animale despre influența apărării nespecifice a gazdelor prin intermediul produselor metabolice ale E. coli. Zbl Vet Med. 1985; 32: 744 – 750.
[29] Quigley EM: Flora bacteriană în sindromul de intestin iritabil: rol în fiziopatologie, implicații pentru management. J Dig Dis. 2007; 8 (1): 2 – 7.
[30] Quigley EM. Flourie B: Probioticele și sindromul de intestin iritabil: o justificare pentru utilizarea lor și o evaluare a dovezilor până în prezent. Neurogastroenterol Motil. 2007; 19 (3): 166 – 172.
[31] Rasquin-Weber A: Tulburări funcționale gastro-intestinale în copilărie. Gut. 1999; 45 Suppl 2: 1160 – 1168 [Record as supplied by publisher]: 1160–1168.
[32] Riordan SM, Kirn R: Supraîncarcarea bacteriană ca și cauză a sindromului de intestin iritabil. Curr Opin Gastroenterol. 2006; 22 (6): 669 – 673.
[33] Schultze W, Brockmann B, Loppnow H, Preiß H, Thomsen A, Possinger K: Efectul extractului de E. coli Colibiogen® asupra modelului de creștere a celulelor hemopoietice in vitro. 21. Deutscher Krebskongress Hamburg 1994. Jurnalul de cercetare a cancerului și oncologie clinică. 1994; 120.
[34] Sheil B et al.: Este ruta mucoasă de administrare esențială pentru funcția probiotică? Administrarea subcutanată este asociată cu atenuarea colitei și artritei murine. Gut 2004; 53: 694 – 700.
[35] Spanhaak S et al.: Efectul laptelui fermentat de Lactobacillus casei Shirota asupra microflorei intestinale și a parametrilor imuni la oameni. Eur J Clin Nutr. 1998; 52: 899 – 907.
[36] Spiller RC: Rolul infecției în sindromul de intestin iritabil. J Gastroenterol. 2007; 42 (17): 41 – 47.
[37] Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, lrvine EJ, Müller-Lissner SA: Tulburări funcționale ale intestinului și durerii abdominale funcționale. Gut. 1999; 45: 1143 – 1147.
[38] Thomsen A: Colibiogen modulează producția de citokine în celulele mononucleare umane (MNC) in vitro. 21. Deutscher KrebsKongress Hamburg 1994. Jurnalul de cercetare a cancerului și oncologie clinică. 1994; 120.
[39] Unger C et al.: Arzneimittel-Forschung/ Cercetarea medicamentului. 2001; 51 (I):332 – 338.

Producător:
Laves-Arzneimittel GmbH
Barbarastraße 14, 30952
Ronnenberg, Germania

Grafică © Laves-Arzneimittel GmbH/Germany

Deținător notificare și Distribuitor:
HAP MED S.R.L.
Str. Horia, Cloșca și Crișan 14B, Sat
Valu lui Traian, Jud. Constanța
E-mail: office@hapmed.ro