

BARBARA SIONEK, DANUTA KOŁOŻYŃ-KRAJEWSKA

## BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PROBIOTYKÓW PRZEZ LUDZI

### Streszczenie

Probiotyki są postrzegane przez konsumentów jako naturalne składniki żywności, których stosowanie przynosi korzyści zdrowotne. Liczne badania przeprowadzone w populacji ludzi zdrowych wskazują na dobrą tolerancję probiotyków. Zdarzenia niepożądane występują rzadko, są najczęściej łagodne i nie wymagają dodatkowych interwencji. W przypadku grup osób o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych należy się liczyć z możliwością nawet ciężkich powikłań. W grupie najcięższej chorych probiotyki mogą przynieść największe korzyści, jednak decyzja o ich zastosowaniu powinna uwzględniać potencjalne zagrożenia powikłaniami. Mimo przeprowadzenia licznych badań oraz metaanaliz nie udało się niestety określić precyzyjnych wskazań i przeciwwskazań do stosowania probiotyków. Obecnie obowiązujące regulacje i przepisy dotyczące stosowania probiotyków nie są jednolite. W Ameryce Północnej kluczowe znaczenie ma zasada długiego, bezpiecznego dla zdrowia stosowania mikroorganizmu, tzw. status GRAS (ang. *Generally Recognized as Safe*). W Unii Europejskiej odpowiedzialny za regulacje, ocenę i monitorowanie bezpieczeństwa probiotyków jest Europejski Urząd Bezpieczeństwa Żywności (EFSA). Obowiązuje lista mikroorganizmów, które zostały uznane za bezpieczne i są dopuszczone do stosowania (ang. *Qualified Presumption of Safety* – QPS). Zarówno w Ameryce Północnej, jak i w Europie przepisy są restrykcyjne, a dopuszczenie mikroorganizmu wymaga przeprowadzenia licznych i drogich badań naukowych. W pracy oceniono bezpieczeństwo stosowania probiotyków w grupie ludzi zdrowych i o podwyższonym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych oraz dokonano przeglądu dokumentów regulujących bezpieczne stosowanie mikroorganizmów probiotycznych.

**Słowa kluczowe:** probiotyki, korzyści zdrowotne, bezpieczeństwo, działania niepożądane, badania randomizowane, QPS

### Wprowadzenie

Mikroorganizmy probiotyczne i potencjalnie probiotyczne coraz częściej stanowią składnik codziennej diety ludzi zdrowych. Celem ich stosowania jest przede wszystkim zapewnienie zdrowia i zapobiegania chorobom, szczególnie układu pokarmowego. Probiotyki znalazły zastosowanie w prewencji zachorowań i poprawianiu

---

*Dr inż. B. Sionek, prof. dr hab. D. Kołożyn-Krajewska, Katedra Technologii Gastronomicznej i Higieny Żywności, Wydz. Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Nowoursynowska 159 C, 02-776 Warszawa. Kontakt: barbara\_sionek@sggw.pl*

zdrowia grup ludzi przewlekle chorych oraz podatnych na wystąpienie różnych schorzeń, np. wcześniaków, noworodków, kobiet w ciąży, ludzi w podeszłym wieku. W związku z powszechnym zastosowaniem probiotyków ich bezpieczeństwo ma kluczowe znaczenie. Bazuje ono głównie na zasadzie udokumentowanej historii tradycyjnego, bezpiecznego stosowania [55]. Definicja opracowana w 2002 r. przez Organizację Narodów Zjednoczonych ds. Wyżywienia i Rolnictwa (FAO) oraz Światową Organizację Zdrowia (WHO) określa probiotyki jako mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich dawkach wywierają korzystny wpływ na zdrowie [26]. Według de Simone [16] definicja probiotyków obejmuje zagadnienia związane ze stosowaniem probiotyków w diecie ludzi zdrowych, ale jest niewystarczająca, gdy probiotyki są zalecane w określonych stanach chorobowych. Do tej pory nie opracowano powszechnie akceptowanych rekomendacji stosowania probiotyków. W populacji ludzi zdrowych spożycie probiotyków ciągle wzrasta, co jest spowodowane najprawdopodobniej zainteresowaniem zdrowym trybem życia [53]. W grupie ludzi chorych obserwuje się częstsze stosowanie, wręcz nadużywanie, antybiotyków, które niekorzystnie wpływają na komensalną mikroflorę jelitową [68].

Bezpieczeństwo stosowania probiotyków w dużej mierze zależy od tego, kto je spożywa. Przez grupę zdrowych konsumentów są dobrze tolerowane, a występujące działania niepożądane mają łagodny przebieg i nie zagrażają życiu i zdrowiu. W przypadku grupy zwiększonego ryzyka działania niepożądane mogą sporadycznie mieć ciężki przebieg. Paradoksalnie, grupa najciężiej chorych może odnieść największe korzyści z zastosowania probiotyków, ale jest też najbardziej zagrożona działaniami niepożądanymi, w tym sepsą [3]. Zdaniem Marteau i wsp. [43] najlepsza sytuacja miałaby miejsce wtedy, gdyby bezpieczeństwo stosowania probiotyków i występowanie działań niepożądanych były porównywalne z efektem placebo [43].

Ocena bezpieczeństwa stosowania probiotyków jest zagadnieniem złożonym i powinna uwzględniać identyfikację wykorzystywanego drobnoustroju, sposób jego podawania, poziom narażenia, cel stosowania i stan zdrowia konsumenta. Podstawowymi narzędziami w ocenie bezpieczeństwa probiotyków są dobrze kontrolowane badania z udziałem ludzi, w których raportuje się działania niepożądane. Wyniki tych badań dostarczają cennych informacji, których efektem są długoterminowe działania następne, dotyczące wskazań w poszczególnych grupach konsumentów [56]. Bezpieczeństwo powinno być stale monitorowane, nawet pomimo powszechnego i długotrwałego stosowania danego szczepu mikroorganizmu probiotycznego. Niezależnie od wcześniej sprawdzonego profilu bezpieczeństwa należy uwzględnić możliwość zmian genetycznych szczepów probiotyków.

Celem większości badań obejmujących grupy zdrowych konsumentów jest głównie ocena korzyści wynikających ze stosowania probiotyków, natomiast w mniejszym zakresie są raportowane i oceniane zdarzenia niepożądane, a szczególnie poważne

zdarzenia niepożądane [8]. Na podstawie przeglądu literatury dotyczącej bezpieczeństwa stosowania probiotyków, opublikowanego w 2014 roku, Didari i wsp. stwierdzili, że przeważająca liczba istniejących dowodów wskazuje na to, że probiotyki są bezpieczne. Stwierdzenie to dotyczy populacji ogólnej zdrowych ludzi. Natomiast pacjenci ciężko chorzy, hospitalizowani, po operacjach oraz z obniżoną odpornością byli najbardziej zagrożeni wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Autorzy zalecają uwzględnienie stosunku ryzyka do korzyści przed zaleceniem stosowania probiotyków [19].

Lista działań niepożądanych wywołanych przez probiotyki jest ciągle rozszerzana, jednak nadal niereprezentatywna. Wynika to z braku wystandaryzowanych protokołów bezpieczeństwa i powszechnie uznawanych norm regulujących stosowanie probiotyków. Stanowi to również ograniczenie wyników metaanaliz oceniających bezpieczeństwo stosowania probiotyków i wskazuje na konieczność przeprowadzenia kolejnych badań [40].

Celem pracy była ocena bezpieczeństwa stosowania probiotyków w grupie ludzi zdrowych i o podwyższonym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.

### **Kategorie niepożądanych działań probiotyków w organizmie człowieka**

Miejscem działania probiotyków jest przede wszystkim przewód pokarmowy. Jednym z podstawowych elementów układu pokarmowego, warunkującym utrzymanie zdrowia, jest bariera jelitowa utworzona z nabłonka jelitowego i warstwy śluzu. Składnikami bariery jelitowej są także: symbiotyczna mikroflora, komórki układu krwionośnego, chłonnego, immunologicznego i nerwowego. Bariera jelitowa spełnia funkcję zapory, która ochrania przed wnikaniem z przewodu pokarmowego do krwiobiegu patogenów, substancji toksycznych i czynników prozapalnych. U zdrowych ludzi bariera jelitowa pozostaje w równowadze. W przypadku np. ciężkich chorób, u podatnych pacjentów dochodzi do dysfunkcji i uszkodzenia bariery jelitowej. Efektem są stany zapalne i infekcje, które w skrajnych przypadkach mogą prowadzić do sepsy [56].

Zastosowanie probiotyków w większości powoduje dostarczenie do organizmu dużej liczby drobnoustrojów. Poza tym podawane są także martwe drobnoustroje i ich fragmenty, które również oddziałują na organizm, np. wywierają efekty immunologiczne, alergiczne. W obowiązującej definicji liczba mikroorganizmów określona jest jako adekwatna do osiągnięcia oczekiwanych korzyści prozdrowotnych, nie ma jednak regulacji dotyczących maksymalnej dawki. Używane preparaty można podzielić na zawierające jeden szczep i mieszaninę szczepów. Wobec powyższego profil bezpieczeństwa powinien uwzględniać każdy zastosowany szczep, liczbę żywych i ewentualnie martwych drobnoustrojów oraz produkt, do którego wprowadzono probiotyki [15].

Liczba żywych mikroorganizmów powinna wynosić co najmniej  $10^6$  jtk/g produktu [26].

Działania niepożądane związane ze stosowaniem probiotyków to najczęściej objawy z przewodu pokarmowego: biegunka, nudności, wzdęcia, bóle brzucha. Wyżej wymienione powikłania nie zawsze są wynikiem użycia probiotyków, mogą one być wywołane spożywaniem produktów żywnościowych zawierających je, np. w przypadku produktów mlecznych – nietolerancją laktozy [30, 47]. Z analizy Sniffena i wsp. [61] wynika, że w 80 % badań z probiotykami nie było doniesień o występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych. W niektórych badaniach łagodne i umiarkowane objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak gazy czy wzdęcia związane ze stosowaniem probiotyków były raportowane, podczas gdy w innych badaniach nie było żadnych informacji dotyczących zdarzeń niepożądanych.

W dokumencie FAO/WHO z 2002 roku wyróżniono cztery kategorie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem probiotyków: infekcje systemowe, niekorzystne efekty metaboliczne, nadmierną stymulację immunologiczną u wrażliwych oraz transmisję genów [26].

Poważne zdarzenia niepożądane, takie jak sepsa, zapalenie wsierdza (endocarditis) czy ropnie mogą być wywołane różnymi mikroorganizmami probiotycznymi, np. *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. jensenii*, *L. paracasei*, *L. acidophilus*, *Escherichia coli* Nissle 1917, *Saccharomyces cerevisiae*. Występują one rzadko, głównie w grupach zwiększonego ryzyka, np. u ludzi z obniżoną odpornością (po przeszczepach narządów, otrzymujących leczenie immunosupresyjne, w chorobach z obniżeniem odporności, np. AIDS, białaczka, inne nowotwory, chemioterapia), ciężko i przewlekłe chorych, w tym wymagających centralnych cewników dożylnych i żywienia pozajelitowego, w przypadkach niedożywienia (kacheksji) z różnych przyczyn, u wcześniaków, noworodków i niemowląt w czasie rozwoju układu odpornościowego, u ludzi w wieku podeszłym i kobiet w ciąży [42]. U chorych o zleceniu i wyborze szczepu probiotycznego lub mieszaniny szczepów probiotycznych, dawce i czasie stosowania decyduje najczęściej lekarz. Lekarz powinien wnikliwie rozważyć zagrożenia i korzyści i ściśle monitorować stan chorego. Próbę usystematyzowania poważnych zdarzeń niepożądanych podjęli Kothari i wsp. [35].

Na podstawie przeglądu literatury, opublikowanych opisów przypadków (ang. *case reports*) i wyników badań sklasyfikowano działania niepożądane i wyszczególniono: infekcje systemowe, infekcje miejscowe, reakcje alergiczne, niekorzystne efekty metaboliczne, niedokrwienie jelit, transmisję oporności na antybiotyki (tab. 1).

Tabela 1. Wybrane poważne działania niepożądane mikroorganizmów probiotycznych  
 Table 1. Selected serious undesired effects of probiotics

Kategoria Category	Populacja – przypadki Population – cases	Mikroorganizm – powikłanie Microorganism – complications	Literatura Literature
Infekcje systemowe u dzieci Systemic infections in children	Dzieci – biegunka po antybiotykoterapii Children – antibiotic-associated diarrhoea	<i>Lactobacillus</i> GG – sepsa / sepsis	[38]
	Wcześnieiki / Premature infants	<i>Bifidobacterium</i> – bakteremia / bacteraemia	[10]
	6-dniowy noworodek – hipotrofia 6-day old newborn – hypertrophy	<i>E. coli</i> Nissle 1917 – sepsa / sepsis	[28]
	Niemowlęta – niska masa urodzeniowa Infants – low birth weight	<i>L. rhamnosus</i> GG – uogólniona infekcja / generalised infection	[54]
	10 lat – transplantacja szpiku 10 years old – hematopoietic stem cell transplantation	<i>B. longum</i> – bakteremia / bacteraemia	[71]
Infekcje systemowe u dorosłych Systemic infections in adults	10 lat – transplantacja szpiku 10 years old – hematopoietic stem cell transplantation	<i>L. rhamnosus</i> Lcr35, <i>L. rhamnosus</i> ATCC 53103 – bakteremia / bacteraemia	[59]
	24 lata – leczenie kardiochirurgiczne 24 years old – cardiac surgery treatment	<i>L. rhamnosus</i> – sepsa / sepsis	[34]
	30 lat – gorączka reumatyczna 30 years old – rheumatic fever	<i>L. plantarum</i> – infekcyjne zapalenie wsierdzia / endocarditis	[60]
	47 lat – obniżona odporność 47 years old – decreased immunity	<i>L. jensenii</i> – infekcyjne zapalenie wsierdzia / endocarditis	[27]
	48 lat – choroby serca, leczenie stomatologiczne / 48 years old – cardiac diseases, stomatological treatment	<i>L. acidophilus</i> – infekcyjne zapalenie wsierdzia / endocarditis	[22]
	48 lat – cukrzyca i wielochorobowość 48 years old – diabetes and multiple morbidities	<i>S. cerevisiae</i> – fungemia, niewydolność wielonarządowa, wstrząs / fungemia, multiple organ dysfunction syndrome, shock	[41]
	67 lat – zdrowy 67 years old – healthy	<i>L. rhamnosus</i> – infekcyjne zapalenie wsierdzia / endocarditis	[42]
	69 lat – chłoniak 69 years old – lymphoma	<i>L. acidophilus</i> – sepsa / sepsis	[18]
	73 lata – chemioterapia 73 years old – chemotherapy	<i>S. cerevisiae</i> var. <i>boulardii</i> – fungemia / fungemia	[5]
	74 lata – rak prostaty z przerzutami 74 years old – prostate cancer with metastases	<i>Bifidobacterium</i> – bakteremia / bacteraemia	[67]
	Pacjenci w ciężkim stanie Severe medical state of patients	<i>S. cerevisiae</i> var. <i>boulardii</i> – fungemia / fungemia	[70]
	Hospitalizowani w ciężkim stanie Hospitalised in serious medical state	<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. lactis</i> i <i>L. paracasei</i> – bakteremia / bacteraemia	[18]
	Wrzodziejące zapalenie jelita – leczenie sterydami / Ulcerative enteritis – steroid treatment	<i>L. rhamnosus</i> – bakteremia / bacteraemia	[44]

Infekcje miejscowe Localised infections	60 lat – po przeszczepie nerki 60 years old – kidney transplant patient	<i>L. casei</i> – ropień jamy brzusznej abscess in abdominal cavity	[69]
	65 lat – cukrzyca 65 years old – diabetes	<i>L. paracasei</i> – bakteremia, ropień wątroby / bacteraemia, liver abscess	[48]
Reakcje alergiczne Allergic reactions	Dzieci do 4 roku życia Children up to 4 years	<i>L. rhamnosus</i> GG – alergiczny nieżyt nosa, astma / allergic rhinitis, asthma	[33]
	6 - 12 miesięcy – 178 dzieci 6 - 12 months old – 178 children	<i>L. acidophilus</i> LAVRI-A1 – reakcje atopowe / atopic reactions	[65]
	Ciążarne i karmiące (do 2 lat) Pregnant women and breastfeeding mothers (up to 2 years)	<i>L. rhamnosus</i> GG – zapalenia oskrzeli, alergie / bronchitis, allergies	[36]

W związku z powszechnym i czasem niewłaściwym stosowaniem antybiotyków w medycynie, weterynarii oraz w produkcji roślin wzrasta istotne zagrożenie transmisją oporności na antybiotyki. Szczepy *Lactobacillus*, *Pediococcus* i *Leuconostoc* sp. wykazują oporność na wankomycynę, która może być przekazana przez bakterie chorobotwórcze: *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis* [4, 17, 62]. W przypadku szczepów *Lactobacillus paracasei* wykazano oporność na wankomycynę i erytromycynę [14].

Innym zagadnieniem są niekorzystne efekty metaboliczne. Szczepy *Lactobacillus* sp. wykazują niepożądane efekty metaboliczne, wywołując zmiany aktywności hydrolazy soli żółciowych, które mogą wpływać na procesy wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Ponadto produkcja kwasu mlekowego przez bakterie może u wrażliwych chorych, np. z zespołem krótkiego jelita, wywoływać kwasicę mleczanową. Niezaabsorbowane w jelicie węglowodany są dostępne dla bakterii, które produkują nadmierne ilości kwasu mlekowego. Działanie neurotoksyczne kwasu D-mlekowego powoduje komplikacje neurologiczne, takie jak zaburzenia zachowania, zaburzenia mowy, a w skrajnych przypadkach prowadzi do zaburzeń świadomości i śpiączki encefalopatycznej [9, 37, 45]. W przypadku *L. lactis* wykazano zdolność do produkcji amin biogennych, takich jak kadaweryna, putrescyna, wykazujących szkodliwe działanie na układ nerwowy i krwionośny [36, 49].

Nieliczne przypadki poważnych działań niepożądanych rzutują niestety na ogólną ocenę bezpieczeństwa stosowania probiotyków i stanowią jedną z potencjalnych przyczyn zaostrzenia i zmian uregulowań dotyczących rejestracji np. nowych mikroorganizmów probiotycznych.

### Przegląd badań i metaanaliz dotyczących oceny bezpieczeństwa probiotyków

Badania randomizowane, obserwacyjne, metaanalizy oraz przypadki lub doniesienia kliniczne stanowią dostępne narzędzia do oceny bezpieczeństwa stosowania probiotyków. Największe znaczenie mają randomizowane, wielośrodkowe badania z podwójnie ślełą próbą, obejmujące adekwatne do analizy statystycznej liczbowo

grupy badane i odpowiednio długi okres obserwacji (ang. *follow-up*) w celu np. oceny występowania zdarzeń niepożądanych. Niestety przeprowadzenie takich badań wymaga wysokich nakładów finansowych. W ostatnich latach znacząco wzrosła liczba badań i publikacji oceniających zastosowanie probiotyków w populacji ludzi zdrowych i z grup podwyższonego ryzyka. W większości wnioski dotyczące korzyści i bezpieczeństwa probiotyków mają charakter ogólny, niejednoznaczny i czasem są sprzeczne z wynikami poprzednich badań [35]. Dodatkowo, różnice metodologiczne stanowią istotne ograniczenie utrudniające porównywanie wyników i przeprowadzanie metaanaliz. Na podstawie analizy kilku randomizowanych badań z probiotykami (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1, *L. fermentum* RC-14, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12) stwierdzono w grupie zdrowych ludzi występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: biegunka, nudności, wymioty, wzdęcia, dolegliwości bólowe w jamie brzusznej, zaburzenia w oddawaniu moczu, kandydoza, swędzenie [15, 23, 52, 58]. Są to powikłania niezwiązane z zagrożeniem życia i zdrowia i najczęściej nie wymagają dodatkowych interwencji.

Probiotyki są często stosowane w osłonie prowadzonej antybiotykoterapii. Evans i wsp. [25] ocenili efekty użycia probiotyków przez ludzi bez schorzeń przewlekłych, u których zalecono probiotyki z powodu biegunki związanej z antybiotykoterapią. Stwierdzono 139 przypadków działań niepożądanych, głównie objawów z przewodu pokarmowego. Autorzy ocenili ryzyko wystąpienia powikłań jako bardzo niskie [25].

Ogólne wnioski o korzyściach i bezpieczeństwie wynikają z metaanalizy 15 randomizowanych badań obejmujących 1793 pacjentów z zespołem jelita wrażliwego [19]. W grupie chorych z obniżoną odpornością w przebiegu choroby nowotworowej, zarażonych wirusem HIV czy po przeszczepach narządów metaanalizą badań z probiotykami wykazano takie korzyści, jak: zmniejszona częstość infekcji, skrócenie antybiotykoterapii, zmniejszenie częstości infekcji pooperacyjnych, skrócenie pobytu w szpitalu lub w OIT przy jednoczesnym braku działań niepożądanych. Wyrażono jedynie obawy o bezpieczeństwo stosowania probiotyków [12, 51, 57, 72].

W pracy Dorona i wsp. [20] obejmującej przegląd 24 badań odnoszących się do oceny bezpieczeństwa stosowania probiotyków w różnych zagrożonych populacjach takich, jak: dzieci, kobiety w ciąży, osoby w podeszłym wieku, pacjenci z zespołem jelita wrażliwego, upośledzoną odpornością, opisano tylko dwa przypadki zdarzeń niepożądanych, które były związane z użyciem probiotyków. U niemowląt urodzonych przed 37. tygodniem lub z masą urodzeniową poniżej 2500 g z martwiczym zapaleniem jelit (NEC – necrotizing enterocolitis), u których stosowano probiotyki, metaanaliza 24 randomizowanych badań umożliwiła wykazanie, że probiotyki są efektywne, bezpieczne i dobrze tolerowane [2]. W 2011 roku został wydany przez Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) niezależny, ekspercki raport Safety of Probiotics to Reduce Risk and Prevent or Treat Disease, sponsorowany przez amerykańską-

kie agencje rządowe. Oceniono 11977 publikacji, z których wyselekcjonowano 622 badania. W 235 badaniach probiotyki uznano za dobrze tolerowane, w 387 badaniach stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych. Nie wykazano statystycznie częstszego występowania działań niepożądanych po stosowaniu probiotyków. We wnioskach stwierdzono, że dostępne informacje są niewystarczające, aby odpowiedzieć na pytania dotyczące bezpieczeństwa stosowania probiotyków [30].

Kolejny duży przegląd opublikowali Bafeta i wsp. [8] w 2018 roku. Badacze przeanalizowali 384 randomizowane badania z probiotykami, prebiotykami i synbiotykami, które obejmowały zarówno populację ludzi zdrowych, jak i z różnymi schorzeniami. W 375 badaniach (98 %) nie określono definicji zdarzeń niepożądanych lub poważnych zdarzeń niepożądanych, nie podano również liczby uczestników wycofanych ze względu na wystąpienie powikłań. W 28 % ocenionych badań nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych, a w 37 % badań nie było raportów dotyczących zagadnień bezpieczeństwa. Wymienieni autorzy wskazują, że priorytetem dla oceny bezpieczeństwa i korzyści wynikających ze stosowania probiotyków w różnych grupach konsumentów jest odpowiednia, najlepiej ujednolicona metodologia badań. Należy ściśle określić cele badawcze, dokonać precyzyjnego wyboru badanych szczepów mikroorganizmów probiotycznych oraz ujednolicić punkty końcowe, a także zasady raportowania działań niepożądanych i analizy wyników [64].

### **Obowiązujące przepisy prawne i stosowane rekomendacje**

Brakuje jednolitego, akceptowanego powszechnie systemu regulującego bezpieczeństwo stosowania probiotyków. Według FAO/WHO mikroorganizmy stosowane bezpiecznie od lat w żywności uzyskały status organizmów bezpiecznych dla zdrowia ludzkiego (ang. *Generally Recognized as Safe*, GRAS). Wprowadzono zasady stopniowej oceny probiotyków:

1. Identyfikacja szczepu.
2. Badania *in vitro* w ocenie właściwości probiotycznych.
3. Badania *in vivo* z udziałem zwierząt i ludzi w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Probiotyki są klasyfikowane jako żywność lub suplementy diety (w Stanach Zjednoczonych i w Europie), jako naturalne produkty zdrowotne (w Kanadzie) lub jako żywność do szczególnych zastosowań zdrowotnych (w Japonii). W większości krajów świata suplementy diety muszą spełniać znacznie mniej wymagające kryteria regulacyjne i jako takie nie są poddawane ścisłej kontroli i monitorowaniu, w przeciwieństwie do leków, które w zakresie bezpieczeństwa podlegają rygorystycznym regulacjom i monitorowaniu, zarówno przed dopuszczeniem do użytku, jak i po wprowadzeniu ich na rynek. W USA suplementy diety nie mogą również zawierać składników, które podlegają regulacjom dotyczącym nowych leków (*new drug or biologic*),

chyba, że były dopuszczone do stosowania przed wprowadzeniem wyżej wymienionych regulacji [66].

Celem stosowania probiotyków są szeroko pojęte efekty prozdrowotne, ale unika się określenia, że probiotyki wykazują działanie lecznicze, gdyż implikacją takiego podejścia byłoby uznanie probiotyków za preparaty lecznicze lub leki (*Investigational New Drug*). Powoduje to konieczność wdrożenia restrykcyjnych regulacji, w tym przeprowadzenia bardzo drogiej randomizowanych badań klinicznych, co praktycznie wyklucza możliwość zastosowania probiotyków w żywności. Producenci preferują pozostawienie probiotyków w kategorii nie leków (*non-drug*) [70].

W 2006 roku Parlament Europejski opublikował Rozporządzenie dotyczące oświadczeń żywieniowych i zdrowotnych związanych ze wszystkimi rodzajami żywności [24]. Agencją odpowiedzialną w Unii Europejskiej za regulacje, ocenę i monitorowanie bezpieczeństwa żywności, suplementów żywnościowych, a w związku z tym większości produktów probiotycznych, jest Europejski Urząd Bezpieczeństwa Żywności (EFSA). Obecnie w Europie podstawowym dokumentem dotyczącym bezpieczeństwa probiotyków jest lista Qualified Presumption of Safety (QPS) [21]. Kryteria wpisania mikroorganizmu na listę QPS (QPS-list) to: taksonomiczne określenie szczepu, adekwatna ilość informacji dla ustalenia bezpieczeństwa, brak właściwości patogennych oraz dobrze określony cel zastosowania [1]. Status QPS jest oceniany przez działający w ramach EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Od 2014 roku dwa razy w roku wykonywana jest ocena mikroorganizmów rekomendowanych do wpisania, a co trzy lata ocena mikroorganizmów wcześniej wpisanych na listę, tzn. ustalany jest status QPS. Brak mikroorganizmu na liście QPS nie oznacza, że jest on niebezpieczny dla zdrowia, nie wyklucza również możliwości stosowania produktów na terenie Unii Europejskiej (wystarczy zasada długiej historii stosowania i niewystępowania działań niepożądanych). Oznacza jedynie, że mikroorganizm nie został oceniony przez EFSA [1]. Dotychczas EFSA odrzuciła wszystkie przedłożone oświadczenia zdrowotne dotyczące probiotyków.

W Japonii zagadnienia dotyczące żywności prozdrowotnej są regulowane przez Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej (Ministry of Health, Labour and Welfare). Zgodnie z wytycznymi ustawy wyróżniono trzy rodzaje żywności:

- żywność pełniąca funkcje odżywcze (ang. *Foods with Nutrient Function Claims* FNFC),
- żywność o zastosowaniach zdrowotnych (ang. *foods for specified health uses*, FOSHU) – wpływająca na fizjologiczne procesy w organizmie, która wymaga zatwierdzenia przez Ministra Agencji Spraw Konsumenckich,
- żywność do specjalnych zastosowań dietetycznych (ang. *foods for specified health uses*, FOSDU) – obejmuje żywność dla niemowląt, kobiet w ciąży, kobiet karmiących, starszych ludzi i żywność dla chorych.

Żywność do szczególnych zastosowań zdrowotnych (FOSHU) zawiera składniki funkcjonalne, które wpływają na procesy fizjologiczne i biologiczną aktywność organizmu. Celem jest osiągnięcie efektu prozdrowotnego. Jeżeli żywność ma być sprzedawana jako żywność do określonych zastosowań zdrowotnych, wymagane jest uzyskanie pozwolenia, a po wprowadzeniu na rynek instytucje rządowe sprawują kontrolę dotyczącą efektów prozdrowotnych i bezpieczeństwa. Proces zatwierdzania żywności FOSHU wymaga przeprowadzenia szczegółowych badań naukowych [29].

Doniesienia o zdarzeniach niepożądanych z udziałem probiotyków skłoniły rządy niektórych krajów do wprowadzenia szczegółowych regulacji. Na przykład w 2009 roku w Norwegii wprowadzono zalecenie niestosowania probiotyków u ciężko chorych pacjentów, w tym u osób z biegunką związaną z antybiotykami oraz w infekcji *Clostridium difficile* [46]. W 2013 roku grupa ekspertów belgijskich po szczegółowej analizie zagadnień związanych ze stosowaniem probiotyków wydała raport „8651 Probiotics”. Zalecono dokładną identyfikację szczepu probiotycznego, przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa szczepów probiotycznych w żywności, jak również wprowadzono wymóg znakowania produktu zawierającego probiotyki [32].

Oprócz regulacji międzynarodowych i krajowych dotyczących probiotyków formułowane są opinie i wytyczne organizacji eksperckich, które stanowią cenne uzupełnienie praktycznych aspektów stosowania probiotyków. W 2006 roku eksperci Product Safety Forum of Europe (PROSAFE) opracowali rekomendacje w zakresie bezpieczeństwa stosowania probiotyków. Wytyczne zawierają m.in. zakaz stosowania szczepów potencjalnie probiotycznych, które nie występują naturalnie (*wild-type*) jako dodatki do żywności dla ludzi i zwierząt oraz zakaz stosowania szczepów zawierających geny o znanej i/lub potwierdzonej wirulencji. Jako wiarygodne narzędzie badania probiotyków do oceny bezpieczeństwa i wykrycia występowania cech patogennych rekomendowane są badania probiotyków *in vivo* na modelach zwierzęcych oraz randomizowane badania kolonizacji u ludzi, z użyciem placebo w podwójnie ślepej próbie [50]. W 2013 roku Międzynarodowe Naukowe Stowarzyszenie Probiotyków i Prebiotyków (The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) zorganizowało spotkanie ekspertów klinicznych i naukowców z różnych dziedzin (m.in. gastroenterologów, pediatrów, lekarzy medycyny rodzinnej, mikrobiologów, genetyków, immunologów, ekspertów z zakresu nauk o żywności) w celu ponownego zbadania koncepcji zastosowania probiotyków i prebiotyków. Stwierdzono, że urzędy i agencje do oceny żywności probiotycznej i suplementów diety stosują systemy pierwotnie zaprojektowane do oceny leków. Eksperti ISAPP wyrazili brak akceptacji dla stosowania kryteriów przeznaczonych do rejestracji leków w USA i w Europie w przypadku żywności probiotycznej i większości suplementów diety. W opinii ekspertów te niepotrzebne, biurokratyczne wymagania powodują znaczący wzrost kosztów związa-

nych z koniecznością wprowadzenia do produkcji żywności standardów farmaceutycznych [31].

Ważne opinie i rekomendacje ekspertów medycznych dotyczące bezpieczeństwa i klinicznych zastosowań probiotyków u dzieci są opracowywane i publikowane przez Grupę Roboczą do Spraw Pro- i Prebiotyków (Working Group for Pro- and Prebiotics) Europejskiego Towarzystwa Pediatrycznego Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)) [11]. W związku ze stwierdzanymi rozbieżnościami i niepełnymi informacjami producenta o deklarowanych w produkcie szczepach probiotycznych, takimi jak: zła identyfikacja i klasyfikacja szczepów, zanieczyszczenia innymi szczepami, brak oceny liczby kolonii i żywotności szczepów, oczekiwane efekty prozdrowotne mogą być znacznie ograniczone lub nieobecne. Ponadto, zanieczyszczenie produktu probiotycznego innymi mikroorganizmami stanowi potencjalne zagrożenie wystąpieniem nieoczekiwanych powikłań. W 2017 roku Grupa Robocza wyraziła opinię o konieczności opracowania i wdrożenia mechanizmów kontroli w zakresie dostępnych na rynku produktów zawierających probiotyki. Zalecono również, aby zdarzenia niepożądane spowodowane probiotykami były raportowane i rejestrowane przez odpowiednie instytucje [13].

Gdy uświadomiono sobie, że efekty prozdrowotne probiotyków utrudniają kwalifikowanie ich jako składników żywności i podlegają one regulacjom dotyczącym leków, pojawiła się nowa koncepcja podziału probiotyków: na nutribiotyki i farmakobiotyki. Nutribiotyki są definiowane jako składniki żywności lub żywność, która odgrywa korzystną rolę w modyfikowaniu i utrzymaniu fizjologicznych funkcji organizmu, zapewniając tym samym utrzymanie zdrowia [6]. Zgodnie z zaproponowaną kategoryzacją nutribiotyki obejmują mikroorganizmy probiotyczne lub produkty zawierające probiotyki i podlegają regulacjom i wymogom dotyczącym bezpieczeństwa żywności. Stosowanie nutribiotyków może być traktowane jako naturalna metoda terapeutyczna, która poprzez oddziaływanie na mikroflorę jelitową może korzystnie wpływać na zdrowie [39]. W roku 2002 Colin Hill po raz pierwszy użył terminu farmakobiotyk. Potwierdzeniem koncepcji farmakobiotyków są wyniki badań myszy zakażonych bakteriami *Listeria*, opublikowane przez Hilla i wsp. w 2011 roku. W badaniach zastosowano szczep komensalnych bakterii *L. salivarius* UCC118, które wytwarzały bakteriocynę zabójczą dla *Listerii* [31]. Zgodnie z proponowanym założeniem farmakobiotyk jest stosowany jako lek w celu zapobiegania chorobom lub leczenia ich. Zarówno nutribiotyki, jak i farmakobiotyki mogą korzystnie wpływać na procesy fizjologiczne i być przydatne w zapobieganiu i leczeniu chorób [39, 63].

## Podsumowanie

Wybór właściwego probiotyku, tj. bezpiecznego i skutecznego jest trudnym wyzwaniem, które wymaga rozważenia wielu czynników. Należy określić szczep lub mieszaninę szczepów probiotycznych o odpowiedniej jakości i stabilności, precyzyjnie określić cel zastosowania. Na podstawie dostępnej wiedzy i oczekiwanych korzyści trzeba wybrać grupę zdrowych konsumentów lub ludzi chorych z uwzględnieniem rodzaju schorzenia i stopnia zagrożenia zdarzeniami niepożądanymi. Zgodnie z definicją dawka mikroorganizmów probiotycznych powinna być adekwatna, co jednak nie jest sprecyzowane, gdyż żadna dawka nie została podana w wytycznych i rekomendacjach. Nie określono również czasu ich stosowania [7]. Probiotyki są dostępne w szerokiej gamie żywności i preparatów, jak: jogurty, napoje fermentowane, proszki, saszetki lub liofilizowane kapsułki i tabletki. Z uwagi na brak odpowiednich i spójnych regulacji, jakość oferowanych na rynku produktów może być różna. W kilku badaniach wykazano rozbieżności dotyczące informacji na etykiecie produktu w porównaniu do niezależnej analizy składników. Stwierdzono niższą od deklarowanych przez producenta liczbę drobnoustrojów. W niektórych przypadkach nie wykryto szczepu opisanego w informacji o produkcie lub znaleziono zanieczyszczenia innymi szczepami [61].

Stosowanie probiotyków nie niesie zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u ludzi zdrowych. W grupie konsumentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych decyzja o podawaniu probiotyków powinna uwzględniać ocenę korzyści i zagrożeń. Ocena bezpieczeństwa stosowania probiotyków powinna odnosić się do konkretnego szczepu. Przegląd dostępnych badań wskazuje na korzystny wpływ probiotyków na zdrowie, jednak niezbędne są dalsze badania i uregulowania prawne w celu rozszerzenia możliwości wprowadzania nowych produktów probiotycznych, przeznaczonych dla największej grupy – zdrowych konsumentów.

## Literatura

- [1] Allende A., Bolton D., Chemaly M., Davies R., Escámez P.S.F., Girones R., Herman L., Koutsoumanis K., Lindqvist R., Nørrung B., Ricci A., Robertson L., Ru G., Sanaa M., Simmons M., Skandamis P., Snary E., Speybroeck N., Ter Kuile B., Threlfall J., Wahlström H.: Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 5: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2016. *EFSA J.*, 2017, 15(3), #4663. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4663.
- [2] Alfaleh K., Anabrees J.: Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid. Based Child Heal.*, 2014, 9 (3), 584-671.
- [3] Allen S.J., Jordan S., Storey M., Thornton C.A., Gravenor M., Garaiova I., Plummer S.F., Wang D., Morgan G.: Dietary supplementation with lactobacilli and bifidobacteria is well tolerated and not associated with adverse events during pregnancy and early infancy. *J. Nutr.*, 2010, 140 (3), 483-488.
- [4] Ammor M.S., Flórez A.B., Mayo B.: Antibiotic resistance in non-enterococcal lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Food Microbiol.*, 2007, 24 (6), 559-570.

- [5] Appel-da-Silva M.C., Narvaez G.A., Perez L.R.R., Drehmer L., Lewgoy J.: *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* fungemia following probiotic treatment. *Med. Mycol. Case Rep.*, 2017, 18, 15-17.
- [6] Arora M., Baldi A.: Regulatory categories of probiotics across the globe: A review representing existing and recommended categorization. *Indian J. Med. Microbiol.*, 2015, 33 (5), 2-10.
- [7] Aureli P., Capurso L., Castellazzi A.M., Clerici M., Giovannini M., Morelli L., Poli A., Pregliasco F., Salvini F., Zuccotti G.V.: Probiotics and health: An evidence-based review. *Pharmacol. Res.*, 2011, 63 (5), 366-376.
- [8] Bafeta A., Koh M., Riveros C., Ravaud P.: Harms reporting in randomized controlled trials of interventions aimed at modifying micro biota. *Ann. Int. Med.*, 2018, 169 (4), 240-247.
- [9] Begley M., Hill C., Gahan C.G.M.: Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2006, 72 (3), 1729-1738.
- [10] Bertelli C., Pillonel T., Torregrossa A., Prod'hom G., Fischer C., Greub G., Giannoni E.: *Bifidobacterium longum* bacteremia in preterm infants receiving probiotics. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, 60 (6), 924-927.
- [11] Braegger C., Chmielewska A., Decsi T., Kolacek S., Mihatsch W., Moreno L., Pieścik M., Puntis J., Shamir R., Szajewska H., Turck D., van Goudoever J.: Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: A systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2011, 52 (2), 238-250.
- [12] Carter G.M., Esmaili A., Shah H., Indyk D., Johnson M., Andrae M., Sacks H.S.: Probiotics in human immunodeficiency virus infection: A systematic review and evidence synthesis of benefits and risks. *Open Forum Infect. Dis.*, 2016, 3(4), #ofw164. DOI: 10.1093/ofid/ofw164.
- [13] Kolacek S., Hajsak I., Canani R.B., Guarino A., Indrio F., Orel R., Pot B., Shamir R., Szajewska H., Vandenas Y., van Goudoever J., Weizman Z., ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics: Commercial probiotic products: A call for improved quality control. A position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2017, 65(1), 117-124.
- [14] Comunian R., Daga E., Dupré I., Paba A., Devirgiliis C., Piccioni V., Perozzi G., Zonenschain D., Rebecchi A., Morelli L., de Lorentiis A., Giraffa G.: Susceptibility to tetracycline and erythromycin of *Lactobacillus paracasei* strains isolated from traditional Italian fermented foods. *Int. J. Food Microbiol.*, 2010, 138 (1-2), 151-156.
- [15] Czaja C.A., Stapleton A.E., Yarova-Yarovaya Y., Stamm W.E.: Phase I trial of a *Lactobacillus crispatus* vaginal suppository for prevention of recurrent urinary tract infection in women. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2007, #35387. DOI: 10.1155/2007/35387.
- [16] De Simone C.: Unregulated probiotic market. *Clin. Gastroenterol. H.*, 2019, 17 (5), 809-817.
- [17] Devirgiliis C., Zinno P., Perozzi G.: Update on antibiotic resistance in foodborne *Lactobacillus* and *Lactococcus species*. *Front. Microbiol.*, 2013, 4, #301. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00301.
- [18] Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M., Morales-Medina J.C., Iannitti T.: Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. *J. Clin. Pathol.*, 2016, 69 (3), 187-203.
- [19] Didari T., Solki S., Mozaffari S., Nikfar S., Abdollahi M.: A systematic review of the safety of probiotics. *Expert. Opin. Drug. Saf.*, 2014, 13 (2), 227-239.
- [20] Doron S., Snyderman D.R.: Risk and safety of probiotics. *Clin. Inf. Dis.*, 2015, 60, 129-134.
- [21] EFSA. [online]. Dostęp w Internecie [02.05.2019]: <http://www.EFSA.europa.eu/en/>.
- [22] Encarnacion C.O., Loranger A.M., Bharkumar A.G., Almassi G.H.: Bacterial endocarditis caused by *Lactobacillus acidophilus* leading to rupture of sinus of valsalva aneurysm. *Tex. Heart Inst. J.*, 2016, 43 (2), 161-164.
- [23] Eskesen D., Jespersen L., Michelsen B., Whorwell P.J., Müller-Lissner S., Morberg C.M.: Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB12, on defecation frequency in healthy

- subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup trial. *Br. J. Nutr.*, 2015, 114 (10), 1638-1646.
- [24] Rozporządzenie (WE) nr 1924/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 20 grudnia 2006 r. w sprawie oświadczeń żywieniowych i zdrowotnych dotyczących żywności. *Dz. U. L* 404, ss. 9-25, z 30.12.2006.
- [25] Evans M., Salewski R.P., Christman M.C., Girard S.-A., Tompkins T.A.: Effectiveness of *Lactobacillus helveticus* and *Lactobacillus rhamnosus* for the management of antibiotic-associated diarrhoea in healthy adults: A randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Br. J. Nutr.*, 2016, 116 (1), 94-103.
- [26] FAO/WHO: Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. FAO/WHO, London, Canada, 2002.
- [27] Fradiani P.A., Petrucca A., Ascenzioni F., Di Nucci G., Teggi A., Bilancini S., Cipriani P.: Endocarditis caused by *Lactobacillus jensenii* in an immunocompetent patient. *J. Med. Microbiol.*, 2010, 59 (5), 607-609.
- [28] Guenther K., Straube E., Pfister W., Guenther A., Huebler A.: Sever sepsis after probiotic treatment with *Escherichia coli* NISSLE 1917. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2010, 29 (2), 188-189.
- [29] Shen R: Health food regulatory system in Japan. [online]. Dostęp w Internecie [03.05.2019]: <https://food.chemlinked.com/chempedia/health-food-regulatory-system-japan>
- [30] Hempel S., Newberry S., Ruelaz A., Wang Z., Miles J.N., Suttorp M.J., Johnsen B., Shanman R., Slusser W., Fu N., Smith A., Roth B., Polak J., Motala A., Perry T., Shekelle P.G.: Safety of Probiotics to Reduce Risk and Prevent or Treat Disease. [online]. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2011. Dostęp w Internecie: [02.05.2019] <https://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/probiotics/probiotics.pdf>
- [31] Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S., Calder P.C., Sanders M.E.: Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, 11 (8), 506-514.
- [32] Huys G., Botteldoorn N., Delvigne F., de Vuyst L., Heindrickx Pot B., Dubois J.J., Daube G.: Microbial characterization of probiotics – advisory report of the Working Group “8651 Probiotics” of the Belgian Superior Health Council (SHC). *Mol. Nutr. Food Res.*, 2013, 57 (8), 1479-1504.
- [33] Kalliomäki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E.: Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001, 357 (9262), 1076-1079.
- [34] Kochan P., Chmielarczyk A., Szymaniak L., Brykczynski M., Galant K., Zych A., Pakosz K., Giedrys-Kalemba S., Lenouvel E., Heczko P.B.: *Lactobacillus rhamnosus* administration causes sepsis in a cardiosurgical patient-is the time right to revise probiotic safety guidelines? *Clin. Microbiol. Infect.*, 2011, 17 (10), 1589-1592.
- [35] Kothari D., Patel S., Kim S.K.: Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: a review. *Biomed. Pharmacother.*, 2019, 111, 537-547.
- [36] Kopp M.: Clinical potential for the use of probiotics in the management of respiratory conditions and cold- and influenza-like symptoms. *Nutr. Diet. Suppl.*, 2011, 3, 51-58.
- [37] Ku W.H., Lau D.C.I., Huen K.F.: Probiotics provoked D-lactic acidosis in short bowel syndrome: Case report and literature review. *HK J. Paediatr.*, 2006, 11, 246-254.
- [38] Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R., Cannon M.L., Cnota J., Shetty A.K.: *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics*, 2005, 115 (1), 178-181.
- [39] Lee E.-S., Song E.-J., Nam Y.-D., Lee S.-Y.: Probiotics in human health and disease: From nutraceuticals to pharmabiotics. *J. Microbiol.*, 2018, 56 (11), 773-782.

- [40] Lerner A., Shoenfeld Y., Matthias T.: Probiotics: If it does not help it does not do any harm. Really? *Microorganisms*, 2019, 7 (4), #104. DOI: 10.3390/microorganisms7040104.
- [41] Lestin F., Pertschy A., Rimek D.: Fungemia after oral treatment with *Saccharomyces boulardii* in a patient with multiple comorbidities. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2003, 128 (48), 2531-2533.
- [42] Mackay A.D., Taylor M.B., Kibbler C.C., Hamilton-Miller J.M.: *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin. Microbiol. Infect.*, 1999, 5 (5), 290-292.
- [43] Marteau P.: Safety aspects of probiotic products. *Scand. J. Nutr./Naringsforskning.*, 2001, 45 (1), 22-24.
- [44] Meini S., Laureano R., Fani L., Tascini C., Galano A., Antonelli A., Rossolini G.M.: Breakthrough *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in an adult patient with severe active ulcerative colitis: Case report and review of the literature. *Infection*, 2015, 43 (6), 777-781.
- [45] Munakata S., Arakawa C., Kohira R., Fujita Y., Fuchigami T., Mugishima H.: A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. *Brain Dev.*: 2010, 32 (8), 691-694.
- [46] Halvorsen R., Berstad A., Lassen J., Midtvedt T., Narvhus J.: The Use of Probiotics for Patients in Hospitals. A benefit and risk assessment. Norwegian Scientific Committee for Food Safety, Oslo 2009.
- [47] Nowak A., Śliżewska K., Libudzisz Z., Socha J.: Probiotyki – efekty zdrowotne. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2010, 4 (71), 20-36.
- [48] Pararajasingam A., Uwagwu J.: *Lactobacillus*: The not so friendly bacteria. *BMJ Case Rep.*, 2017. DOI: 10.1136/bcr-2016-218423.
- [49] Pessione E., Mazzoli R., Giuffrida M.G., Lamberti C., Garcia-Moruno E., Barello C., Conti A., Giunta C.: A proteomic approach to studying biogenic amine producing lactic acid bacteria. *Proteomics*, 2005, 5 (3), 687-980.
- [50] Prosafe. Biosafety evaluation of probiotic lactic acid bacteria used for human consumption. [online]. Dostęp w Internecie [08.05.2019]: [http://cordis.europa.eu/project/rcn/64500\\_en.html](http://cordis.europa.eu/project/rcn/64500_en.html)
- [51] Redman M.G., Ward E.J., Phillips R.S.: The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: A systematic review. *Ann. Oncol.* 2014, 25 (10), 1919-1929.
- [52] Reid G., Charbonneau D., Erb J., Kochanowski B., Beuerman D., Poehner R., Bruce A.W.: Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: Randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2003, 35, 131-134.
- [53] Zielińska D., Sionek B., Kołożyn-Krajewska D.: Safety of probiotics. In: *Diet, Microbiome and Health*. Eds. A. Grumezescu, A.-M. Holban. Academic Press, London 2018, pp.131-161.
- [54] Sadowska-Krawczenko I., Paprzycka M., Korbal P., Wietrzyk A., Krysztopa-Grzybowska K., Polak M., Czajka U., Lutyńska A.: *Lactobacillus rhamnosus* GG suspected infection in a newborn with intrauterine growth restriction. *Benef Microbes.*, 2014, 5(4), 397-402.
- [55] Salminen S., von Wright A., Morelli L., Brassard D., de Vos W.M., Fonden R., Saxelin M., Collins K., Mogensten G., Birkeland S.E., Mattila-Sandhom T.: Demonstration of safety of probiotics - a review. *Int. J. Food Microbiol.*, 1998, 44 (1-2), 93-106.
- [56] Sanders M.E., Akkermans M.L., Haller D.: Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*, 2010, 1 (3), 164-185.
- [57] Sawas T., Halabi S.A., Hernaez R., Carey W.D., Cho W.K.: Patients receiving prebiotics and probiotics before liver transplantation develop fewer infections than controls: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, 13, 1567-1574.
- [58] Schwenger E.M., Tejani A.M., Loewen P.S.: Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, 12, #CD008772. DOI: 10.1002/14651858.CD008772.pub2

- [59] Sherid M., Samo S., Sulaiman S., Husein H., Sifuentes H., Sridhar S.: Liver abscess and bacteremia caused by lactobacillus: Role of probiotics? Case report and review of the literature. *BMC Gastroenterol.*, 2016, 16 (1), #138. DOI: 10.1186/s12876-016-0552-y.
- [60] Shinar E., Leitersdorf E., Yevin R.: *Lactobacillus plantarum* endocarditis. *Klin. Wochenschr.*, 1984, 62 (24), 1173-1174.
- [61] Sniffen J.C., Mc Farland L.V, Evans C.T., Goldstein E.J.C.: Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidencebased practical guide. *PLoS One*, 2018, 13 (12), # e0209205. DOI: 10.1371/journal.pone.0209205.
- [62] Zheng M., Zhang R., Tian X., Zhou X., Pan X., Wong A.: Assessing the risk of probiotic dietary supplements in the context of antibiotic resistance. *Front. Microbiol.*, 2017, 19 (8), #908. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00908.
- [63] Sreeja V., Jashbhai B., Prajapati I.B.: Probiotic formulations: Application and status as pharmaceuticals – a review. *Probiotics Antimicrob. Prot.*, 2013, 5 (2), 81-91.
- [64] Suez J., Zmora N., Segal E., Elinav E.: The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature Medicine*, 2019, 25 (5), 716-729.
- [65] Taylor A.L., Dunstan J.A., Prescott S.L.: Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, 119 (1), 184-191.
- [66] U.S. Food and Drug Administration: New Dietary Ingredients in Dietary Supplements - Background for Industry. [online]. US FDA. Dostęp w Internecie [08.05.2019]: <https://www.fda.gov/food/new-dietary-ingredients-ndi-notification-process/new-dietary-ingredients-dietary-supplements-background-industry>
- [67] Weber E., Reynaud Q., Suy F., Gagneux-Brunon A., Carricajo A., Guillot A., Botelho-Nevers E.: *Bifidobacterium* species bacteremia: Risk factors in adults and infants. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, 61 (3), 482-484.
- [68] Wischmeyer P.E., McDonald D., Knight R.: Role of the microbiome, probiotics, and “dysbiosis therapy” in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2016, 22 (4), 347-353.
- [69] Vanichanan J., Chávez V., Wanger A., de Golovine A.M., Vigil K.J.: Carbapenem-resistant *Lactobacillus* intra-abdominal infection in a renal transplant recipient with a history of probiotic consumption. *Infection*, 2016, 44 (6), 793-796.
- [70] Venugopalan V., Shriner K.A., Wong-Beringer A.: Regulatory oversight and safety of probiotic use. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010, 16 (11), 1661-1665.
- [71] Zbinden A., Zbinden R., Berger C., Arlettaz R.: Case series of *Bifidobacterium longum* bacteremia in three preterm infants, on probiotic therapy. *Neonatology*, 2015, 107 (1), 56-59.
- [72] Zhang Y., Chen J., Wu J., Chalson H., Merigan L., Mitchell A.: Probiotic use in preventing postoperative infection in liver transplant patients. *Hepatobiliary Surg. Nutr.*, 2013, 2 (3), 142-147.

## SAFETY IN USE OF PROBIOTICS BY HUMANS

### S u m m a r y

Consumers perceive probiotics as natural food ingredients, the use of which brings health benefits. There are numerous research studies conducted in a healthy people population and they indicate a good tolerability of probiotics. Adverse events occur rarely, they often are mild and do not require additional interventions. The possibility of serious adverse events should be considered in the case of groups with an increased risk of adverse reactions. In the group of the most seriously ill, probiotics can bring the greatest benefits, but the decision to use them should take into account the potential risk of complications. Despite

numerous research studies and meta-analyses, it was not possible to define precise indications and contraindications on the use of probiotics. The current rules and regulations on the use of probiotics are not uniform. In North America, of key importance is a principle of long-time and safe for health use of microorganism, which is called a GRAS status (Generally Recognized as Safe). In the European Union, European Food Safety Authority (EFSA) is responsible for regulation and monitoring of the safety of probiotics. There is a list of microorganisms that have been considered safe and are approved for use (QPS – Qualified Presumption of Safety). In North America as well as in Europe the regulations are restrictive and the claims for approval for use of the new microorganism require numerous and expensive scientific research. In the paper the safety-in-use of probiotics was assessed in a group of healthy people and of those with increased risk of adverse reactions. Also the documents were reviewed that regulate the safe use of microorganisms.

**Key words:** probiotics, health benefits, safety, undesired effects, randomised controlled tests, QPS ☒