



Asian
Pan-Pacific Society
for Pediatric Gastroenterology,
Hepatology and Nutrition



การประชุม APPSPGHAN PIBD Masterclass 2020 (Webinar)

ร่วมกับ บริษัท เมก้า ไลฟ์ไซเอนซ์ พักวาย จำกัด

เสนอบันทึกการประชุมทางวิชาการ เรื่อง

***E. coli* Nissle 1917: Short and Long-term health benefits and therapeutic use**



Speaker :

Dr. Stefan Trenkel, M.D.

Consultant in Pediatric Gastroenterology

Klinikum Westbrandenburg, Potsdam, Germany

ในปี ค.ศ.2001 องค์การอนามัยโลกได้ให้คำจำกัดความของ probiotics ว่าเป็นจุลินทรีย์ที่มีชีวิตไม่ก่อโรคที่เสริมจากภายนอกเข้าไปในทางเดินอาหารของร่างกายในปริมาณที่เพียงพอ จะก่อให้เกิดผลดีต่อสุขภาพร่างกาย อย่างไรก็ตาม probiotics ตัวใดก็ตามที่ต้องการจะเป็นเหมือนยาหรือมีข้อบ่งชี้ในทางการแพทย์เหมือนยา จำเป็นต้องมีมาตรฐานอย่างเต็มเปี่ยมทั้งในแง่การไม่มีความเป็นอันตราย คือ ไม่ก่อโรคและไม่กลายพันธุ์ มีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ด้วยการสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตและการสร้างอาณานิคมของจุลินทรีย์ชนิดอื่น ๆ หรือจุลินทรีย์ชนิดเดียวกันที่ก่อโรค ช่วยกระตุ้นให้เกิดกระบวนการ metabolism อย่างเหมาะสมของระบบทางเดินอาหารและลำไส้ใหญ่ สามารถสื่อสารกับเยื่อบุผิวลำไส้และระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ และสามารถสร้างอาณานิคมขึ้นได้ในทางเดินอาหารและลำไส้ ขณะที่ในแง่คุณภาพของผลิตภัณฑ์ ต้องมีความบริสุทธิ์ในเชิงจุลชีววิทยา มีปริมาณจุลินทรีย์ที่มีชีวิตที่เป็นประโยชน์อย่างเพียงพอ มีความแตกต่างอย่างแท้จริงกับจุลินทรีย์ที่มีชีวิตสายพันธุ์ใกล้เคียงอื่น ๆ มีชีวิตอยู่ได้ดีในทางเดินอาหารและลำไส้ และที่สำคัญเหนืออื่นใดก็คือ ต้องมีผลการศึกษาทาง

คลินิกยืนยันว่ามีประสิทธิภาพในข้อบ่งชี้ต่าง ๆ ตามที่อ้างสรรพคุณ

Escherichia coli strain Nissle 1917 (*E. coli* Nissle 1917) หรือ EcN เป็น probiotics ตัวหนึ่งที่มีผลดีต่อสุขภาพทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โดยมีการนำ *E. coli* Nissle 1917 มาใช้ในการรักษาโรคระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal disorders) หลายโรคในเด็กแรกเกิดและเด็กเล็ก ไม่ว่าจะเป็นโรคท้องร่วง โรคลำไส้อักเสบ ท้องผูกเรื้อรัง หรือการเสริมสร้างความเข้มแข็งของระบบภูมิคุ้มกันของเด็กแรกเกิดโดย *Escherichia coli* หรือ *E. coli* เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่สามารถเจริญได้ทั้งในสภาวะที่มีออกซิเจนและไม่มีออกซิเจน (facultative anaerobe) ถูกค้นพบครั้งแรกในลำไส้ของเด็กแรกเกิดและเด็กเล็กในปี ค.ศ.1885 โดย Theodor Escherich กุมารแพทย์ชาวเยอรมัน ดังนั้น ในระหว่างการประชุมนานาชาติทางด้านจุลชีววิทยาที่จัดขึ้นในกรุงปารีส ประเทศฝรั่งเศส ในปี ค.ศ.1930 เชื้อ *E. coli* จึงได้รับการเรียกขานกันอย่างเป็นทางการว่าเชื้อ *Escherichia coli* ตามชื่อของเขา โดยปัจจุบันพบว่าเชื้อ *E. coli* อยู่มากกว่า 50,000 สายพันธุ์ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นเชื้อไม่ก่อโรค

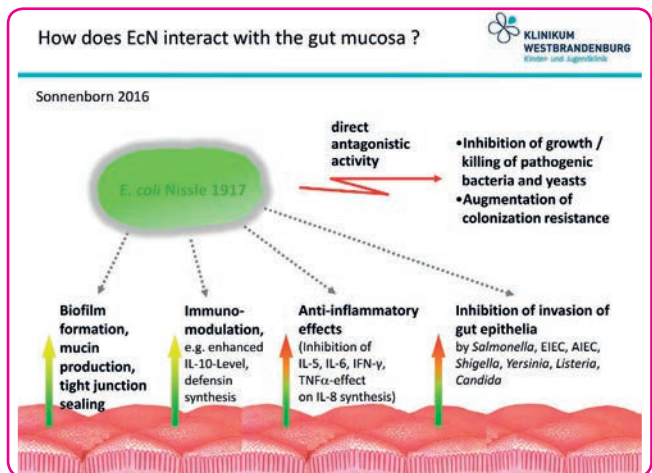
แต่มีบางสายพันธุ์ที่เป็นเชื้อก่อโรคและทำให้เกิดโรคกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กอักเสบ และโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง โดยในปี ค.ศ.1916 Alfred Nissle นักจุลชีววิทยาชาวเยอรมัน ได้รายงานผลการศึกษาทางห้องปฏิบัติการว่ามีเชื้อ *E. coli* บางสายพันธุ์ที่นอกจากจะเป็นเชื้อที่ไม่ก่อโรคแล้ว ยังมี antagonistic activity คือ มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่นและเชื้อ *E. coli* สายพันธุ์ที่ก่อโรค หลังจากนั้นในช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 ซึ่งมีการระบาดครั้งใหญ่ของโรคท้องร่วงเกิดขึ้น Alfred Nissle ได้แยกเชื้อ *E. coli* บางสายพันธุ์ที่ไม่ก่อโรคจากเหล่าทหารที่มีสุขภาพแข็งแรง แล้วนำมาใช้รักษาหลายโรค ไม่ว่าจะเป็นโรคท้องร่วง โรคลำไส้แปรปรวน โรคท้องผูก โรคลำไส้อักเสบ หรือโรคกระเพาะอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปี ค.ศ.1917 ได้มีการแยกเชื้อ *E. coli* จากทหารคนหนึ่ง แล้วนำมาเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ แล้วนำเอาเชื้อ *E. coli* ที่ได้จากการเพาะเลี้ยงมาบรรจุใน gelatin capsules และจดทะเบียนเครื่องหมายการค้าภายใต้ชื่อ Mutaflor ซึ่งเรียกขานกันในเวลาต่อมาว่า *E. coli* Nissle 1917 หรือ EcN โดยถือเป็น probiotics เชิงพาณิชย์ตัวแรกในท้องตลาด

เราทราบกันดีว่านับตั้งแต่มีการพัฒนายาปฏิชีวนะตัวแรกคือ penicillin ออกมาในปี ค.ศ.1928 หลังจากนั้นเป็นต้นมาอีกหลายทศวรรษถือเป็นยุคทองของยาปฏิชีวนะที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคต่างๆ โดยเฉพาะโรคที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย อย่างไรก็ตาม ในช่วงทศวรรษ 1970s และ 1980s เกิดปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะปัญหา multidrug-resistant bacterial infections ขึ้นอย่างกว้างขวางทั่วโลก จึงทำให้เกิดแรงกดดันขึ้นทั้งในระดับโรงพยาบาล ระดับชุมชนและระดับนโยบายของทั่วโลกในการจำกัดการใช้ยาปฏิชีวนะ และมีแนวโน้มว่า probiotics จะเป็นทางเลือกที่ได้รับความนิยมหรือมีความสำคัญมากยิ่งขึ้นสำหรับปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะ โดยจากการศึกษาของ Trudy Wassenaar ที่รายงานไว้ใน European Journal of Microbiology and Immunology ปี ค.ศ.2016 พบว่านับตั้งแต่ประมาณปี ค.ศ.1996 เป็นต้นมา มีการตีพิมพ์ผลการศึกษาของการใช้ probiotics ในหลายโรค โดยเฉพาะการติดเชื้อ ภูมิแพ้ ลำไส้แปรปรวน โรคลำไส้อักเสบและโรคท้องร่วง เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ เรียกได้ว่าเป็นยุค Renaissance หรือยุคเกิดใหม่ของ probiotics เลยก็ว่าได้

เกี่ยวกับเรื่อง interaction ของ probiotics *E. coli* Nissle 1917 (EcN) กับ gut mucosa ที่มีการศึกษาอยู่เป็นจำนวนมากนั้น Ulrich Sonnenborn ได้รวบรวมผลการศึกษาในเรื่องนี้จากหลายการศึกษาและรายงานไว้ใน FEMS Microbiology Letters ซึ่งเป็นจดหมายข่าวของ Federation of European Microbio-

logical Societies (FEMS) ในปี ค.ศ.2016 สรุปได้ว่า นอกเหนือจากการมี antagonistic activity ของ EcN ในการยับยั้งการเจริญเติบโตหรือสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียก่อโรคชนิดอื่นๆ และเชื้อรา และต่อต้านการสร้างอาณานิคมของจุลชีพมีชีวิตที่ก่อโรคต่างๆ ตามที่ Alfred Nissle ได้ค้นพบมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1916 แล้ว EcN ยังมีคุณสมบัติอื่นๆ ดังต่อไปนี้

- ยับยั้งไม่ให้เชื้อก่อโรค เช่น *Salmonella*, *Shigella*, *Listeria* และ *Candida* สามารถรุกรานผ่านเยื่อบุผิวของผนังลำไส้เข้าไปในลำไส้
- ยับยั้ง inflammatory cytokines ต่างๆ interleukin-5 (IL-5), IL-6 และ IFN-alpha
- มีฤทธิ์ immune-modulation หรือช่วยเพิ่มความแข็งแรงให้กับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น ช่วยเพิ่ม IL-10 ซึ่งเป็น anti-inflammatory cytokine ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย
- สร้างเมือกและกระตุ้นให้เกิดการก่อตัวของแผ่นชีวภาพ biofilm ขึ้น เพื่อเคลือบปกป้องเยื่อบุผิวของผนังลำไส้ไม่ให้ถูกทำลายจากการรุกรานของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคหรือจุลชีพก่อโรคชนิดอื่นๆ



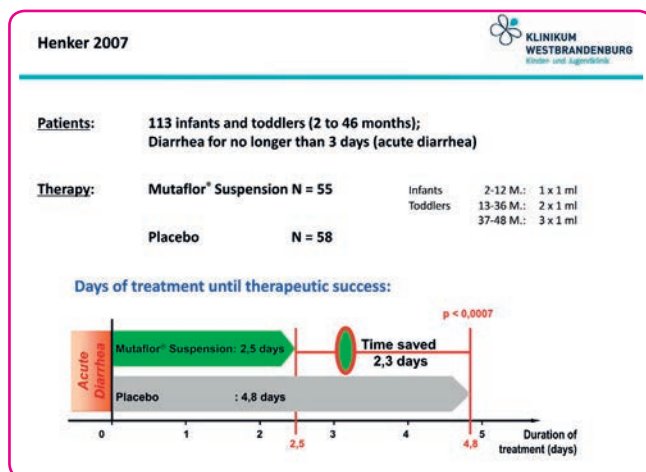
สำหรับข้อบ่งใช้ต่างๆ ของ *E. coli* Nissle 1917 (Mutaflor Suspension) ที่ได้รับการรับรองอยู่ในขณะนี้ในเยอรมนี ได้แก่

- รักษาโรคท้องร่วงในเด็กเล็กและเด็กโต และรวมถึงการรักษาโรคท้องร่วงในเด็กเล็กและเด็กโตที่จำเป็นต้องได้รับอาหารผ่านทาง nasogastric tube
- ป้องกันการสร้างอาณานิคมของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคในลำไส้ของเด็ก pre-term birth และ full-term birth ให้เสริมสร้างความแข็งแรงให้กับระบบภูมิคุ้มกันที่มีอยู่ตามธรรมชาติของร่างกายในเด็ก pre-term birth และ full-term birth

นอกจากนี้ในเยอรมนียังมี *E. coli* Nissle 1917 ในรูปแบบอื่นๆ ได้แก่ Mutaflor mite และ Mutaflor ที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษา

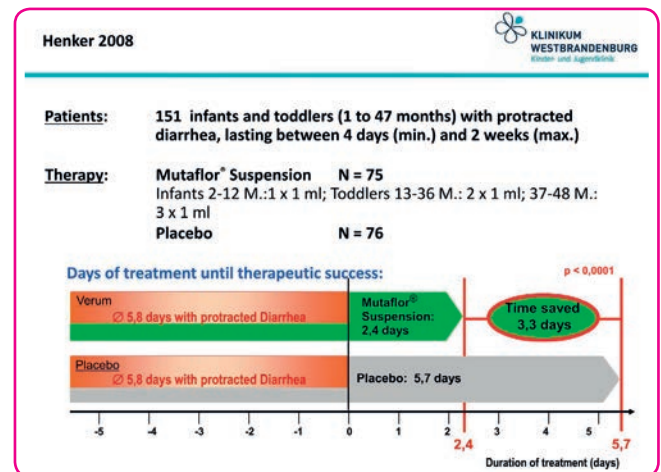
เด็กอายุ 12 ปี ขึ้นไป และผู้ใหญ่ที่มีโรคท้องร่วงเฉียบพลันและโรคท้องร่วงเรื้อรัง และรวมถึงสำหรับรักษาโรคท้องผูกเรื้อรังในเด็กอายุ 12 ปีขึ้นไปและผู้ใหญ่ อีกทั้งยังสามารถใช้ป้องกัน colitis ulcerosa ใน remission phase ในเด็กอายุ 12 ปีขึ้นไป และในผู้ใหญ่ด้วย

ข้อบ่งใช้ต่าง ๆ ของ *E. coli* Nissle 1917 หรือ EcN ที่ได้รับการรับรองตามที่กล่าวมา มีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษา โดยการศึกษา MU 0422 โดย Henker J และคณะที่ตีพิมพ์ใน *European Journal of Pediatrics* ปี ค.ศ.2007 เป็น multicentre, prospective, confirmative, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase III clinical trial ในคนไข้เด็กอายุ 2-46 เดือน จำนวนทั้งสิ้น 113 ราย ที่มี acute diarrhea (ถ่ายอุจจาระเป็นน้ำหรือถ่ายเหลวมากกว่า 3 ครั้ง ใน 24 ชั่วโมง แต่ไม่นานเกิน 3 วัน) ซึ่งถูกส่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งจำนวน 55 ราย ได้รับ EcN (Mutaflor Suspension) ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งจำนวน 58 ราย ได้รับ placebo ซึ่งคนไข้จะได้รับการรักษาไปจนกระทั่งหายท้องร่วงโดยมีเป้าหมายประสงค์ของการศึกษาเพื่อดูว่า EcN สามารถลดระยะเวลาของ diarrhea ลงได้หรือไม่ เมื่อเทียบกับ placebo ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มคนไข้ที่ได้รับ EcN ใช้ระยะเวลาในการหายจากท้องร่วงประมาณ 2.5 วัน เทียบกับประมาณ 4.8 วัน ของกลุ่มคนไข้ที่ได้รับ placebo จึงเท่ากับว่า EcN สามารถลดระยะเวลาของ acute diarrhea ลงได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญถึงประมาณ 2.3 วัน เมื่อเทียบกับ placebo



อีก 1 ปีต่อมา ผลของอีกหนึ่งการศึกษา คือ MU 0423 โดย Henker J และคณะได้รับการตีพิมพ์ใน *Journal of Pediatric Infectious Disease* ปี ค.ศ.2008 ซึ่งเป็น multicentre, prospective, confirmative, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase III clinical trial เช่นกัน ในกลุ่มคนไข้เด็กอายุ 1-47 เดือน จำนวนทั้งสิ้น 151 ราย ที่มี protracted diarrhea หรือท้องร่วงยืดเยื้อ คือ มีท้องร่วงตั้งแต่ 4 วันขึ้นไป

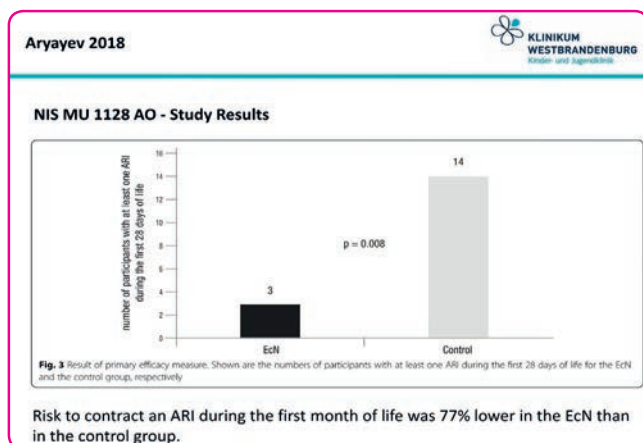
แต่ไม่เกิน 2 สัปดาห์ คนไข้ถูกส่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งจำนวน 75 ราย ได้รับ EcN (Mutaflor Suspension) ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งจำนวน 76 ราย ได้รับ placebo โดยคนไข้ในทั้ง 2 กลุ่ม มี protracted diarrhea เป็นเวลาเฉลี่ย 5.8 วัน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มคนไข้ที่ได้รับ EcN ใช้ระยะเวลาในการรักษา protracted diarrhea จนหายประมาณ 2.4 วัน เทียบกับประมาณ 5.7 วัน ของกลุ่มคนไข้ที่ได้รับ placebo จึงเท่ากับว่า EcN สามารถลดระยะเวลาของ protracted diarrhea ลงได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญถึงประมาณ 3.3 วัน เมื่อเทียบกับ placebo



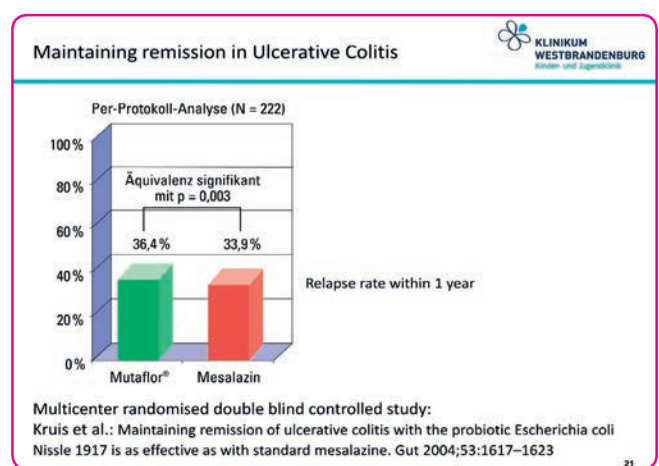
ส่วนบทบาทของ probiotics ในการรักษา acute infectious diarrhea มีการศึกษาแบบ meta-analysis & systemic reviews โดย Allen SJ และคณะที่ตีพิมพ์ใน *Cochrane Database of Systematic Reviews* ปี ค.ศ.2010 ด้วยการรวบรวมเอาการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized controlled trial (RCT) ที่เปรียบเทียบ probiotic กับ placebo หรือ probiotic เปรียบเทียบกับ untreated group จำนวน 35 การศึกษา ซึ่งในจำนวนนี้มี RCT ที่เป็นการเปรียบเทียบ EcN กับ placebo รวมอยู่ด้วย 2 การศึกษา ในกลุ่มคนไข้เด็กที่มี acute infectious diarrhea จำนวนรวมกันทั้งสิ้น 4,555 ราย พบว่ามีแนวโน้มที่ชัดเจนว่าการใช้ probiotics จะสามารถลดระยะเวลาของ acute infectious diarrhea ลงได้ดีกว่า placebo หรือ untreated group

ขณะที่บทบาทของ EcN ในการช่วยกระตุ้นหรือช่วยเสริมสร้างความแข็งแรงของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายของเด็กแรกเกิด มีการศึกษา NIS MU 1128 AO แบบ monocentre, prospective, open-labeled with untreated control group ในเด็กแรกเกิด (late preterm newborns) จำนวน 62 ราย ซึ่งในจำนวนนี้มีเด็กแรกเกิด 30 ราย ได้รับ EcN (Mutaflor Suspension) orally เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ขณะที่เด็กแรกเกิดอีกกลุ่มหนึ่งจำนวน 32 ราย ได้รับแค่การ observed (untreated control group) แล้วติดตามเด็กแรกเกิดในทั้ง 2 กลุ่มนี้ไปจนกระทั่งเด็กมีอายุ 1 ปี โดยมีเป้าหมายหลักเพื่อดูว่า EcN จะสามารถป้องกัน

acute respiratory infections (ARIs) ในช่วง 28 วัน หรือประมาณ 1 เดือนแรกของชีวิต ผ่านการกระตุ้นหรือช่วยเสริมสร้างความแข็งแรงของระบบภูมิคุ้มกันที่มีอยู่ตามธรรมชาติในร่างกายของเด็กแรกเกิดเหล่านี้ได้หรือไม่ เมื่อเทียบกับ untreated control group ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มเด็กแรกเกิดที่ได้รับ EcN มีความเสี่ยงของการติดเชื้อ ARI ในช่วง 1 เดือนแรกของชีวิต ต่ำกว่าอย่างมากถึง 77% เมื่อเทียบกับ untreated control group ของเด็กแรกเกิด โดยในช่วง 1 เดือนแรกของชีวิต มีเด็กแรกเกิดเพียงแค่ 3 ราย ในกลุ่มที่ได้รับ EcN ที่มีการติดเชื้อ ARI อย่างน้อย 1 อย่าง เทียบกับ 14 ราย ใน untreated control group ที่มีการติดเชื้อ ARI อย่างน้อย 1 อย่าง และจากการติดตามไปที่ 6 เดือน และที่ 12 เดือน พบว่ากลุ่มเด็กแรกเกิดที่ได้รับ EcN มีจำนวน ARI events ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ untreated control group ขณะเดียวกันยังพบว่าเด็กแรกเกิดกลุ่มที่ได้รับ EcN มีอัตราการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากการติดเชื้อ ARI ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ untreated control group ด้วย



นอกจากนี้ ยังมีอีกหนึ่งการศึกษาที่น่าสนใจของ *E. coli* Nissle 1917 โดย Kruis W และคณะที่ตีพิมพ์ใน Gut ปี ค.ศ.2004 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind, controlled trial ในคนไข้ อายุ 18-70 ปี ที่กำลังอยู่ในระหว่างการมี remission จากโรคลำไส้อักเสบ จำนวนทั้งสิ้น 327 ราย ที่ถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งจำนวน 162 ราย ได้รับ EcN (Mutaflor 100 mg capsule) 2 capsules วันละครั้ง ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งจำนวน 165 ราย ได้รับ mesalazine (500 mg tablet) รับประทานวันละ 3 ครั้ง โดย mesalazine เป็น anti-inflammatory drug ที่มีคำแนะนำให้ใช้เป็นยามาตรฐานในการรักษาโรคลำไส้อักเสบ ผลการศึกษาจากการติดตามคนไข้ไป 1 ปี พบว่า EcN มีประสิทธิภาพทัดเทียมกับ mesalazine ในการ maintain remission หรือป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคลำไส้อักเสบ โดยกลุ่มคนไข้ที่ได้รับ EcN มี relapse rate ของโรคลำไส้อักเสบในช่วง 1 ปี อยู่ที่ 36.4% เทียบกับ 33.9% ของกลุ่มคนไข้ที่ได้รับ mesalazine ซึ่งไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



อีกทั้งยังมีการศึกษาของ Krammer และคณะที่ตีพิมพ์ใน Zeitschrift für Gastroenterologie ปี ค.ศ.2006 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ prospective study จาก medical records ของคนไข้จำนวน 3,807 ราย ในเยอรมนี ที่มีการใช้ probiotic *E. coli* Nissle 1917 ในการรักษา gastrointestinal complaints ต่างๆ โดยเฉพาะ acute diarrhea หรือ protracted diarrhea, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome และ chronic constipation นอกจากนี้ ยังมีการใช้ EcN ใน indications อื่นๆ ด้วย ไม่ว่าจะเป็น pseudomembranous colitis, diverticulitis, non-ulcer dyspepsia, fungal infections of gut, food intolerance or malabsorption หรือ extraintestinal indication เช่น upper respiratory tract infections และ atopic dermatitis ผลการศึกษาพบว่าแพทย์ถึงประมาณ 81% ประเมิน overall efficacy ของ EcN ว่าอยู่ในเกณฑ์ดีหรือดีมาก ขณะที่คนไข้ประมาณ 78% ประเมินว่า EcN มี overall efficacy อยู่ในเกณฑ์ดีถึงดีมาก

โดยสรุป *E. coli* Nissle 1917 หรือ EcN เป็นหนึ่งใน probiotics ที่มีการศึกษากันเป็นอย่างดีมากที่สุดในช่วง 100 ปีที่ผ่านมา และเป็น probiotic ที่มีข้อมูลสนับสนุนอย่างหนักแน่นสำหรับข้อบ่งใช้ในการรักษา acute and prolonged diarrhea, postnatal strengthening of immune system, maintaining remission in ulcerative colitis และ chronic constipation นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาเพิ่มเติมจำนวนหนึ่งที่กำลังดำเนินการอยู่เกี่ยวกับข้อบ่งใช้อื่นๆ ของ probiotics ตัวนี้ ซึ่งรวมถึงการรักษา irritable bowel syndrome, food intolerance, การป้องกันภูมิแพ้และโรคหืด และการป้องกัน upper respiratory tract infections

References:

1. Sonnenborn U. *Escherichia coli* strain Nissle 1917-from bench to bedside and back: history of a special *Escherichia coli* strain with probiotic properties. FEMS Microbiology Letters 2016; 363(19):frw212.
2. Henker J, et al. The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN) stops acute diarrhoea in infants and toddlers. European Journal of Pediatrics 2007;166(4):311-8.
3. Henker J, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 versus placebo for treating diarrhea of greater than 4 days duration in infants and toddlers. Pediatric Infectious Disease Journal 2008;27(6):494-499.
4. Aryayev ML, et al. Prophylaxis of acute respiratory infections via improving the immune system in late preterm newborns with *E. coli* strain Nissle 1917: a controlled pilot trial. Pilot and Feasibility Studies 2018;4:79.
5. Kruis W, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 2004;53(11):1617-23.