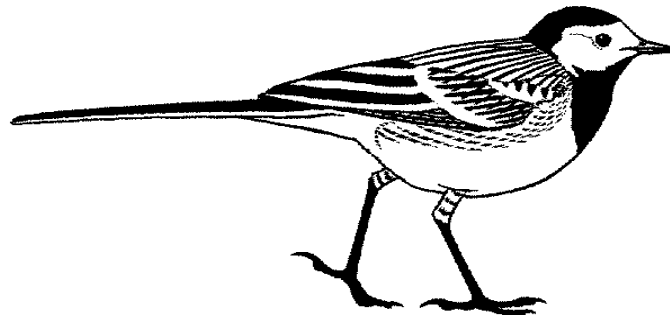


Kan et galakto-oligosakkarid forebygge turistdiaré? En randomisert, dobbeltblind studie.

Hasle G, Raastad R, Bjune G, Jenum PA, Heier L
Journal of Travel Medicine, Volume 24, Issue 5, 1 September 2017, tax057,
<https://doi.org/10.1093/jtm/tax057>

Forelesning på Rikshospitalet 1. november 2017

Reiseklinikken®



Diaré

- WHO: Tre eller flere løse avføringer per dag (eller mer enn det som er vanlig for et individ)
- En snevrere definisjon av turistdiaré (Travellers' diarrhoea, TD): Tre eller flere løse avføringer i løpet av 24 timer, pluss minst ett tilleggssymptom: magemerter, tenesmer, kvalme/oppkast, feber og/eller akutt avføringstrang

Personlige hygienetiltak

- En meta-analyse av Shlim (2015) fant ingen effekt av diettregler
- Men det hjelper å vaske eller desinfisere hendene

En TD vaksine?

- Det er ikke noe håp om en TD vaksine som dekker alle de mange forskjellige patogenene
- Cholera vaksine, Ducoral: Kryss-immunitet med LT-ETEC
 - LT-ETEC 6% av diaré i India og Mexico
 - LT-ETEC 3,7% av svenske tilfeller av TD (Hill 2006)
 - Cochrane analysis: «There is currently insufficient evidence from RCTs to support the use of the oral cholera vaccine Dukoral® for protecting travellers against ETEC diarrhoea (Ahmed 2013)»
- En *dermal patch* vaksine mot LT enterotoxin viste ingen protektiv effekt mot TD (Steffen 2013)

ST/LT: Vi sikter på feil ETEC

Antibiotika prophylakse/tidlig ab. behandling?

- Antibiotika mot TD er blitt identifisert som en uavhengig risikofaktor for kolonisering med multiresistente bakterier: *extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae* (ESBL). Derfor bør vi ikke gi unødvendige antibiotika under reiser (Kantele 2015)

Probiotika (f. eks. *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus* og *Bifidobacterium bifidum*)

- En meta analyse viste minimal, om noen, effekt på risikoen for diaré: TD Risk Ratio 0.94, (95% CI 0.87–1.02) (Sazawal 2006).

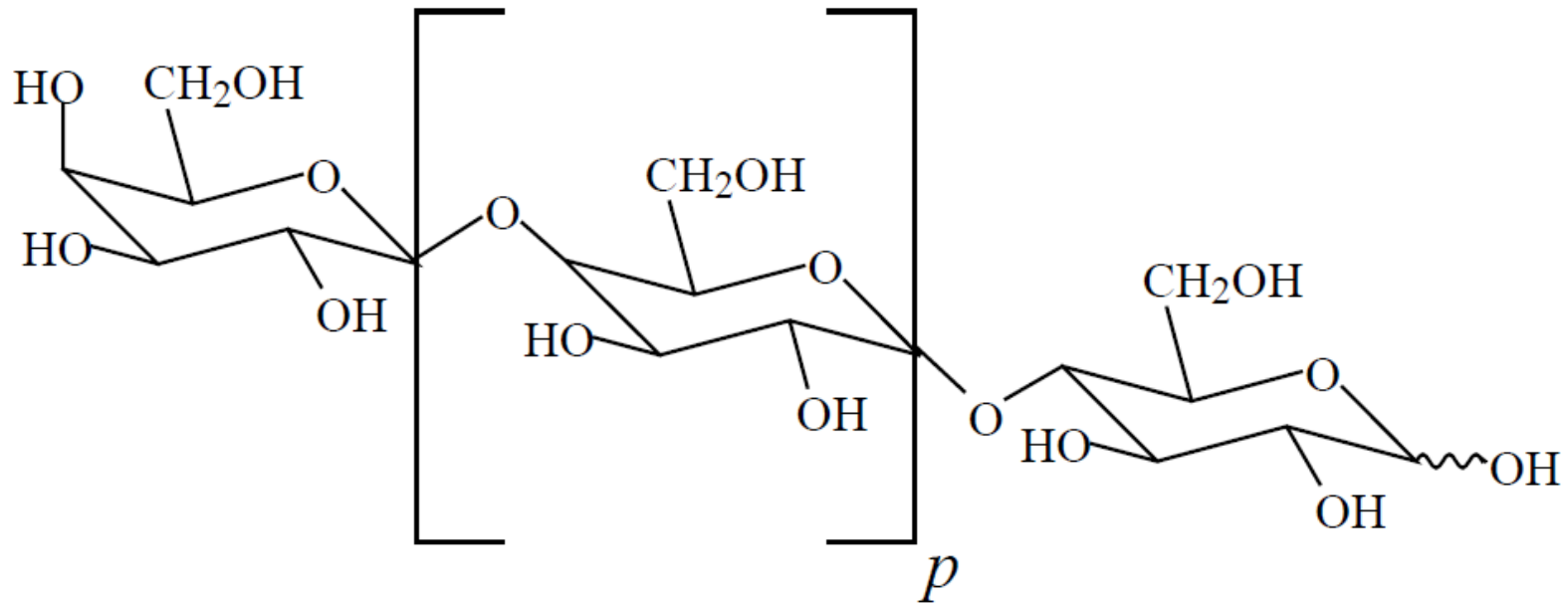
Andre midler

- Aktivt kull: Ingen effekt
- Bismuth subsalicylate er effektivt, men foruten ubekvem dosering og svart tunge, er det adskillige kontraindikasjoner, som kan ha bidratt til dets lave popularitet (Du Pont 1987)

Konklusjon:

Det trengs nye måter å hindre TD på

Oligosaccharider: Ikke-fordøyelige kjeder av 3-10 monosaccharider



Forekomst i mat

- Fructo-oligosaccharid (FOS): bananer, løk, sikoriarot, hvitløk, asparages, hvete og bygg
- Galacto-oligosaccharid (GOS): morsmelk

Reduserer GOS risikoen for diaré?

- En negativ sammenheng mellom innholdet av oligosaccharider i morsmelk og barnets risiko for diaré (Morrow 2004)
- In vitro studier:
 - Oligosaccharider fra morsmelk reduserer *Entamoeba histolytica* trophozoiters evne til å binde seg til tarmslimhinnen og *E. histolytica* cytotoksisitet mot humane colon adenocarcinoma HT-29 celler (Jantscher-Krenn 2012)
 - En GOS reduserte invasjonen av *Salmonella typhimurium* i human colonceller og ligerte tarmdeler (*ileal loops*) fra mus (Searle 2009)
 - Det hindret også kolonisering av *S. typhimurium* i indre organer hos BALB/c mus etter oral tilførsel (Searle 2009)

B-GOS

Produsert ved en
enzymatisk prosess
(transgalactosylation) med
et enzym fra
Bifidobacterium bifidum
NCIMB 41171 og lactose
som substrat

NUTRITION INFORMATION

	Per 3 pastilles 7.83g	Per 100g
Energy	23 kcal 96 kJ	288 kcal 1219 kJ
Fat	<0.1g	<0.1g
of which saturates	<0.1g	<0.1g
Carbohydrates	4.3g	54.6g
of which sugars	3.3g	41.4g
Fibre	1.7g	21.3g
Protein	0.5g	7.1g
Salt	<0.1g	0.2g
Galacto-oligosaccharides	2.8g	35.0g

INGREDIENTS

Bimuno Syrup (Galacto-oligosaccharides, Glucose, Galactose, Lactose*), Gelatin, Glazing Agent (Coconut Oil), Vegetable Fats, Carnauba Wax)
*From milk

- Free from artificial colours, flavours and preservatives.
- Gluten free.

**B-GOS HIGH FIBRE
FOOD SUPPLEMENT
30 PASTILLES**



Bimuno[®]

TRAVELAID

BIOTIC NUTRITION WHILE ABROAD

Bimuno TRAVELAID is a specially developed formulation containing unique patented Galacto-oligosaccharides (B-GOS), ideal for individuals travelling abroad.

B-GOS belongs to a special group of beneficial nutrient fibres (oligosaccharides) also found in maternal milk that feed and encourage certain types of bacteria including bifidobacteria, naturally present in the gut. Importantly, Bimuno is able to reach the lower gut intact for maximum nutritional benefit.

Published scientific studies have shown the majority of Bimuno users can expect a significant increase in their gut bifidobacteria within just 7 days. For more information visit www.bimuno.com

DIRECTIONS FOR USE

Children aged 6 years and over and adults: take three pastilles a day. For best results take all three pastilles together after breakfast, chewing each one separately and fully before swallowing.

It is recommended that you start taking the pastilles daily for seven days before your holiday travels or business trip and continue taking them daily while abroad.

Do not exceed the recommended intake.

Made in the UK for Clasado Ltd, Canon Harrett Court, Milton Keynes, MK12 5NE
Bimuno[®] is patent protected, European Patent N° 1644482
Bimuno[®] is a registered trademark which is the property of Clasado Inc for a Probiotic Transgalactooligosaccharide.



En tidligere randomisert klinisk studie: Drakoularakou et al. 2010

- Reiser 14-60 dager
- Start 7 dager før avreise

Diarrhoeal incidence and associated symptoms duration per treatment

	B-GOS group (n=81)	Placebo group (n=78)
Subjects with diarrhoeal incidence	19	30*
Diarrhoea duration (average number of days)	2.368±2.060	4.567*±3.026
Duration of abdominal pain (av. numb. days)	2.000±1.987	3.533*±2.583
Quality of life (average score/day)	62.37*±5.51	53.12±3.96

Data presented as average values±standard deviation of population experienced diarrhoea or duration of each symptom and were analysed by using Fischer's exact test and multiple regression analysis in Gentstat 10.0 (independent variables: sex, age, duration of travel and high- or low-risk destination).

*Significant different between treatments (P<0.05).

Reiseklinikkens B-GOS studie

- 7-15 dagers reise
- Tre pastiller per dag etter frokost
- Start 5 dager før avreise, inkludert avreisedagen til og med hjemreisedagen
- De skulle fortsette om de fikk diaré

Inklusjonskriterier:

- Friske menn og kvinner
- Alder ≥ 16 år
- Reise til landt med høy risiko for TD i Asia, Afrika og Latin-America for 7-15 dager
- Villig til å delta i studien
- I stand til å følge protokollen

Presisering: Kongressreiser er ikke en høyrisikosituasjon. Singapore og Sør-Afrika er ikke høyrisikoland.

Ekklusjonskriterier:

- Enhver akutt eller kronisk gastrointestinal sykdom
- Nåværende abdominalt ubehag
- Intoleranse for lactose eller andre sukkerarter
- Nåværende bruk av antibiotika, antacida eller andre medisiner som påvirker magesyren.
- Sykdommer som påvirker infeksjonsforsvaret
- Bruk av andre prebiotika eller probiotika (inkludert surmelksproduktet Biola)

Selvrapportert resultat

- Endepunkter: Incidens og varighet av diaré (etter WHO's definisjon)
- I tillegg registrerte vi følgende symptomer og intervensjoner:
 - Hadde du: blod i avføringen, feber, magesmerter, kvalme/brekninger?
 - Søkte du lege under reisen?
 - Var du innlagt på sykehus under reisen?
 - Tok du antibiotika?
 - Brukte du motilitets-regulerende stoffer?
- En daglig logg for diaré og magesmerter

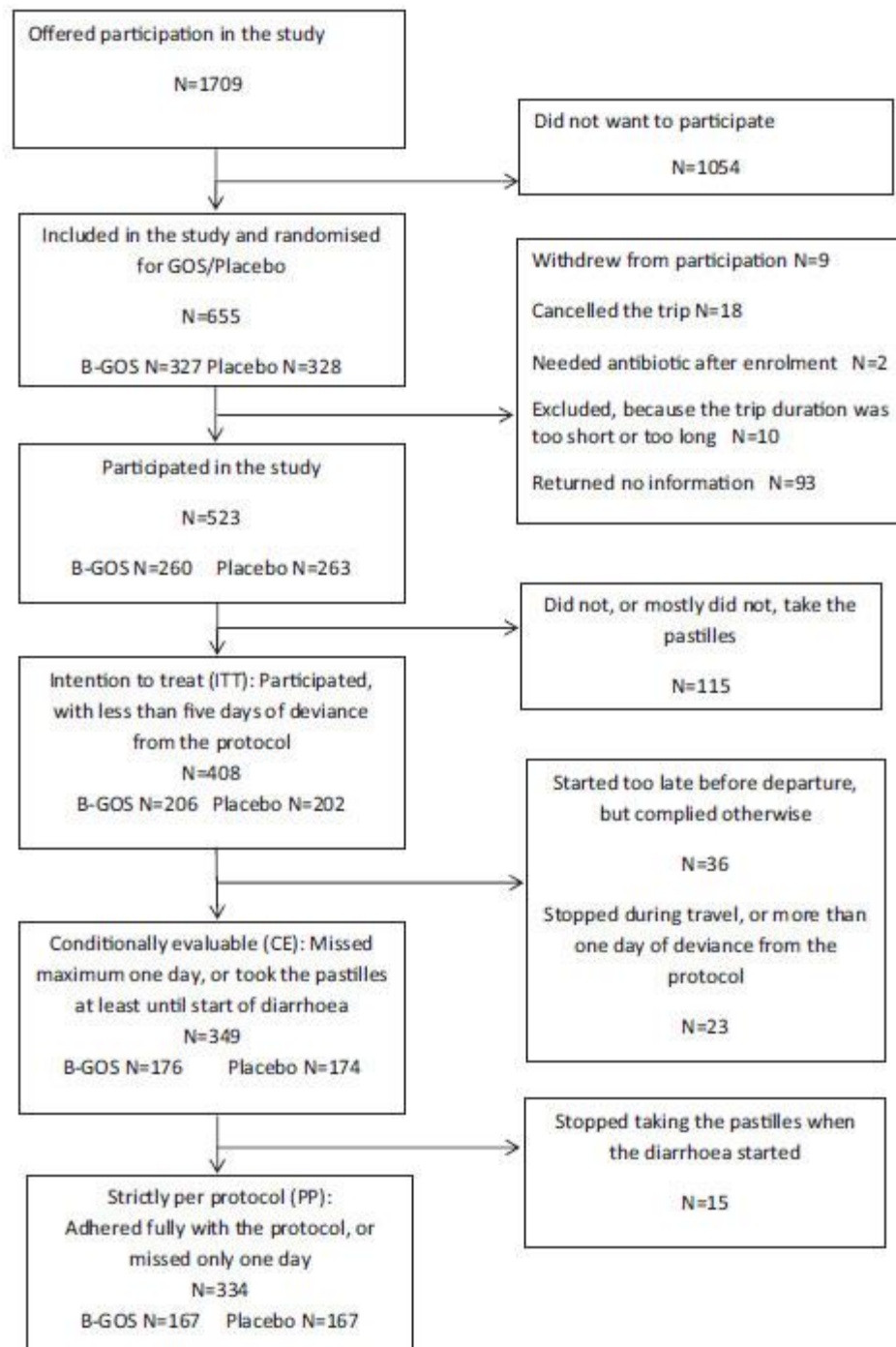


Table 1. Baseline characteristics of the participants

	PP		CE		ITT	
	GOS N = 167	Placebo N = 167	GOS N = 176	Placebo N = 173	GOS N = 206	Placebo N = 202
Gender M/F	73/94	84/83	79/97	85/88	97/108	101/101
Mean age	44.0	43.8	43.3	43.8	42.0	43.2
Mean travel duration (days)	11.2	11.3	11.2	11.4	11.2	11.4
Destination, (no. of travellers:)						
Africa South of Sahara	59	72	63	74	73	87
Middle East and North Africa	9	10	9	10	11	10
Indian subcontinent	27	25	30	26	33	28
East Asia, Southeast Asia, and Oceania	49	42	51	43	59	53
Latin America	19	13	19	14	25	17
Others, unknown and combined	4	5	4	6	4	7
Used Dukoral® before travel	34	34	35	35	37	38
Used atovaquone-proguanil during travel	54	66	58	70	70	82

Bortsett fra kjønn er gruppene nokså like

Table 2. Effect of B-GOS on the incidence of diarrhoea

	B-GOS (%)	Placebo (%)	Odds ratio	<i>P</i> -value
PP: B-GOS 167 Placebo 167	32 (19.2)	48 (28.7)	0.56	0.03
CE: B-GOS 176 Placebo 173	41 (23.3)	54 (31.2)	0.65	0.08
ITT: B-GOS 206 Placebo 202	52 (25.2)	60 (29.7)	0.79	0.29

Number of diarrhoea cases, odds ratios and *P*-values for the effect of B-GOS on the incidence of diarrhoea in each group. Gender was included in the model.

Table 3. Self-reported incidents among the 334 participants who complied strictly per protocol (PP)

	B -GOS N = 167	Placebo N = 167	Odds ratio	P-value
Number of participants who experienced diarrhoea ¹	32 (19.2%)	48 (28.7%)	0.56	0.03
Mean duration of diarrhoea, days ^a	3.8	2.9	–	0.16 ^c
Mean number of bowel movements during diarrhoea	17.3	13.7	–	0.32 ^c
Number with diarrhoea 2 days or more ^a	24	27	0.88	0.67
Number with diarrhoea 1 day ^{a,b}	6	20	0.25	0.004
Mean number of bowel movements in those who had diarrhoea 1 day	4.2	4.7	–	0.58 ^c
Stomach pain, with or without diarrhoea	30	43	0.64	0.09
Stomach pain and diarrhoea	22	28	0.75	0.36
Fever and diarrhoea	4	6	0.66	0.52
Nausea and diarrhoea	9	16	0.54	0.15
Blood in the stool and diarrhoea	0	1	0	1
Incidence of diarrhoea with additional symptoms ^d	24	32	0.68	0.20
Use of motility-regulating drugs	12	18	0.64	0.25
Treatment of diarrhoea with antibiotics	3	2	1.51	0.65
Consulted medical doctor for diarrhoea	2	2	1	1

Odds ratios below 1 indicate lower incidence in the B-GOS group. Odds ratios were estimated by use of logistic regression.

^aData on duration are available in 165 participants from the B-GOS group and 166 from the placebo group.

^bGender was included in the model.

^cWilcoxon Rank Sum Test.

^dStomach pain, fever, nausea and blood in the stool.

Table 4. Comparison of diarrhoea incidence during the first 7 days after starting with the pastilles vs 8 days or later

		Up to day 7	OR; <i>P</i> -value	Day 8 or later	OR; <i>P</i> -value
PP	GOS <i>N</i> = 167	8	0.66; 0.38	18	0.47; 0.02
	Placebo <i>N</i> = 167	12		33	
CE	GOS <i>N</i> = 176	12	0.92; 0.84	23	0.53; 0.03
	Placebo <i>N</i> = 173	13		38	
ITT	GOS <i>N</i> = 206	14	1.08; 0.84	31	0.65; 0.10
	Placebo <i>N</i> = 202	13		44	

In the analyses of cases 8 days or later, all cases during the first 7 days were removed from the data.

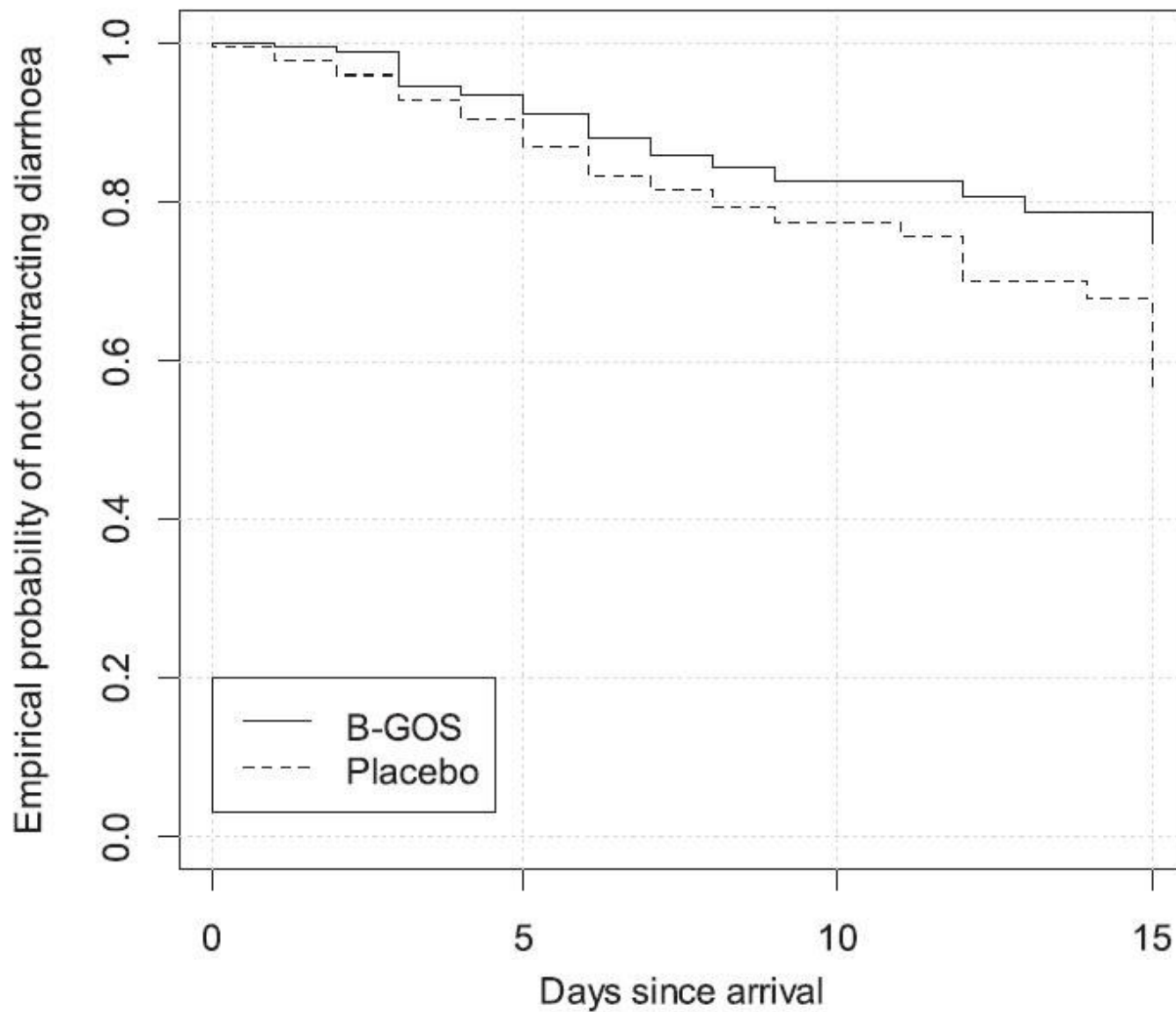


Figure 3. Kaplan-Meier plot showing the empirical probability of not having contracted diarrhoea after a given number of days at the travel destination (PP group, genders combined)

Table 5. Perceived adverse effects among 523 participants who returned information

	B-GOS (%)	Placebo (%)
Constipation/hard stool	2 (0.8)	7 (2.7)
Loose stool	5 (1.9)	7 (2.7)
Exanthema	3 (1.2)	3 (1.1)
Bloating/flatulence	2 (0.8)	8 (3.0)
Vomiting/nausea	0	2 (0.8)
Stomach pain	0	3 (1.1)
Lost dental filling	2 (0.8)	0
Fever	0	1 (0.4)
Number of persons ^a	13 (5.0)	28 (10.2)

^aOne person in the B-GOS group and three in the placebo group reported bloating/flatulence plus another adverse effect.

Ten participants who received B-GOS and 14 who received the placebo complained of an unpleasant or nauseating taste of the pastilles.

Våre data tyder på at B-GOS kan hindre
éndags, selvbegrensende diaré

Hvordan virker det? 1

- Prebiotisk effekt: Økning av «snille bakterier», særlig *Bifidobacteria*, i colon

Taler imot:

- Bakteriell diaré starter i tynntarmen
- Vi burde vente full effekt fire dager
- Probiotica hindrer ikke TD

Hvordan virker det? 2

- Oligosaccharider kan binde seg til mikrobielle adhesiner og kan derved hindre infeksjoner ved å utkonkurrere bindingen til tarmslimhinnen (Shoaf-Sweeney & Hutkins 2008)

Taler imot:

- En slik effekt burde virke med én gang
- Man kan også tenke seg at ved å dosere bare én gang per dag vil det ikke være B-GOS overalt i tarmen til enhver tid

Hvordan virker det? 3

- Modulering av det medfødte immunsystemet
 - Økning i NK-celle aktiviteten og cytokin IL10 og IL 2 - production etter bruk av B-GOS i fem uker (Vulevic 2008)
 - Alizadeh (2016) ga et GOS til grisunger og fant en økning av defensin (pBD2) og sekretorisk IgA sammenlignet med kontrollgruppen

Hvordan virker det? 4

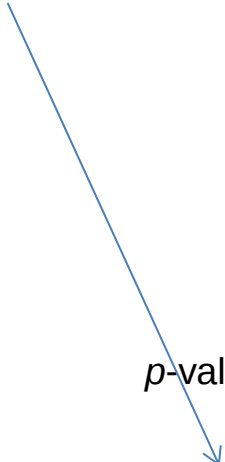
- Det kan være en indirekte stimulering av det medfødte immunsystemet via de fordelaktige bakteriene
 - Perdigon et al. (2002) ga mus forskjellige species av *Lactobacillus* og *Streptococcus thermophilus*, og det førte til økte nivåer av TNF α og IFN γ , og også av IL-2, IL-4, IL-10 and IL-12, påvist i snitt fra tynntarm
 - Galdeano og Perdigon (2006) ga likeledes *Lactobacillus casei* til mus, og isolerte deretter mononucleære celler fra Peyerske plaques og undersøkte histologiske snitt fra tarmslimhinnen. De fant en økning av antallet celler i behandlede mus som var positive for CD-206 og TLR-2, som er involvert i det medfødte immunsystemet.
 - Det er ingen slike data for bifidobacteria

Interaksjon mellom B-GOS og Dukoral?

	B-GOS	Placebo	Odds ratio	<i>p</i> -value
Dukoral	6/37 (16.2%)	13/38 (34.2%)	0.37	0.079
No Dukoral	45/168 (26.8%)	48/164 (29.3%)	0.88	0.615

Diaretilfeller blant 407 deltakere som fulgte protokollen med mindre enn fem dagers avvik (ITT), i forhold til bruk av Dukoral. *p*-verdien for sammenligning av odds ratioene for effekten av B-GOS med og uten Dukoral, dvs, *interaction term* mellom B-GOS og Dukoral, er 0.158.

Det er altså 92% sannsynlig at dette ikke skyldes en tilfeldighet!



Interaksjon mellom B-GOS og Dukoral?

	B-GOS	Placebo	Odds ratio	<i>p</i> -value
Dukoral	6/37 (16.2%)	13/38 (34.2%)	0.37	0.079
No Dukoral	45/168 (26.8%)	48/164 (29.3%)	0.88	0.615

Diaretilfeller blant 407 deltakere som fulgte protokollen med mindre enn fem dagers avvik (ITT), i forhold til bruk av Dukoral. *p*-verdien for sammenligning av odds ratioene for effekten av B-GOS med og uten Dukoral, dvs, *interaction term* mellom B-GOS og Dukoral, er 0.158.

Hva vi ikke vet

- Hva er optimal dose?
- Er B-GOS det beste oligosaccharidet?
- Burde vi prøve en kombinasjon av forskjellige oligosaccharider?
- Burde inntaket av B-GOS starte mer enn en uke før avreise?

Konklusjoner

- B-GOS gir en signifikant reduksjon i risikoen for en ukomplisert endags diaré
- Ingen reduksjon i risikoen for diaré som varer i mer enn én dag
- Ingen bivirkninger

Spiller en dag med diaré noen rolle?

- Ja, hvis det er en kort tur. Diaré har også konsekvenser for reisefølget
- Det er mindre sannsynlig at tidlig antibiotikabehandling blir iverksatt

Materialet er for lite til å si noe om tilleggssymptomer:

Our study:

	B -GOS N = 167	Placebo N = 167	Odds ratio	P-value
Number of participants who experienced diarrhoea ¹	32 (19.2%)	48 (28.7%)	0.56	0.03
Mean duration of diarrhoea, days ^a	3.8	2.9	–	0.16 ^c
Mean number of bowel movements during diarrhoea	17.3	13.7	–	0.32 ^c
Number with diarrhoea 2 days or more ^a	24	27	0.88	0.67
Number with diarrhoea 1 day ^{a,b}	6	20	0.25	0.004
Mean number of bowel movements in those who had diarrhoea 1 day	4.2	4.7	–	0.58 ^c
Stomach pain, with or without diarrhoea	30	43	0.64	0.09
Stomach pain and diarrhoea	22	28	0.75	0.36
Fever and diarrhoea	4	6	0.66	0.52
Nausea and diarrhoea	9	16	0.54	0.15
Blood in the stool and diarrhoea	0	1	0	1
Incidence of diarrhoea with additional symptoms ^d	24	32	0.68	0.20
Use of motility-regulating drugs	12	18	0.64	0.25
Treatment of diarrhoea with antibiotics	3	2	1.51	0.65
Consulted medical doctor for diarrhoea	2	2	1	1

Odds ratios below 1 indicate lower incidence in the B-GOS group. Odds ratios were estimated by use of logistic regression.

^aData on duration are available in 165 participants from the B-GOS group and 166 from the placebo group.

^bGender was included in the model.

^cWilcoxon Rank Sum Test.

^dStomach pain, fever, nausea and blood in the stool.

Drakoularakou et al 2010 fant imidlertid en effekt på magesmerter og livskvalitet

Er det kostnadseffektivt?

Hvor mye er en dag uten diaré verdt?

- Eksempel: en 12-dagers tur, start med B-GOS åtte dager før avreise
- 2 x 30 pastiller Kr 350.-
- B-GOS hindret 14 tilfeller av endags diaré hos 167 personer
- Dvs. 12 persons må behandles for å hindre ett tilfelle av endags diaré
- Pris $\text{Kr } 350 \times 12 = 4200$ for å hindre en reisedag i å bli ødelagt

Betalingsvillighet for en hypotetisk TD vaksine som kostet Kr 500.- i 2011 (Hasle & Heier 2016)

- 32% av alle the respondentene ville krevet en 40% risikoreduksjon
- Blant dem over 50 år ville 29% valgt å kjøpe en slik vaksine hvis den reduserte risikoen med 20%.
- Gitt en diaréincidens på 30% og gjennomsnittlig varighet 3 dager, ville de over 50 år i 2011 betalt Kr 2778.- per dag de kunne unngå diaré
- Dvs. Kr 3118.- i 2017

*En reduksjon i risiko er attraktivt for mange reisende
Det er normalt at en forsikring vil være litt dyrere enn den
gjennomsnittlige fordelene. Man betaler for å spre risikoen.*

References

- Ahmed T, Bhuiyan TR, Zaman K, Sinclair D, Qadri F. Vaccines for preventing enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) diarrhoea. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2016 Dec 26]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009029.pub2>
- Alizadeh A, Akbari P, Difilippo E, Schols HA, Ulfman LH, Schoterman MHC, et al. The piglet as a model for studying dietary components in infant diets: effects of galacto-oligosaccharides on intestinal functions. *Br J Nutr*. 2016;115(4):605–618
- Drakoularakou A, Tzortzis G, Rastall RA, Gibson GR. A double-blind, placebo-controlled, randomized human study assessing the capacity of a novel galacto-oligosaccharide mixture in reducing travellers' diarrhoea. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Feb 1;64(2):146
- Dupont HL. Systematic review: prevention of travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Amp Ther*. 2008 May 1;27(9):741–51.
- Galdeano CM, Perdigon G. The Probiotic Bacterium *Lactobacillus casei* Induces Activation of the Gut Mucosal Immune System through Innate Immunity. *Clin Vaccine Immunol*. 2006 Feb 1;13(2):219–26
- Hasle G, Heier L. How low an effect of a preventive measure against diarrhoea are travellers willing to pay for? A survey of Norwegian travellers. *Travel Med Infect Dis* 2016; 14:621–4.
- Jantscher-Krenn E, Lauwaet T, Bliss LA, Reed SL, Gillin FD, Bode L. Human milk oligosaccharides reduce *Entamoeba histolytica* attachment and cytotoxicity in vitro. *Br J Nutr*. 2012 Nov;108(10):1839–46
- Kantele A. A call to restrict prescribing antibiotics for travellers' diarrhea – Travel medicine practitioners can play an active role in preventing the spread of antimicrobial resistance. *Travel Med Infect Dis*. 2015 May;13(3):213–4.
- Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Altaye M, Jiang X, Lourdes Guerrero M, Meinen-Derr JK, et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *J Pediatr*. 2004 Sep;145(3):297–303.
- Searle LEJ, Best A, Nunez A, Salguero FJ, Johnson L, Weyer U, et al. A mixture containing galactooligosaccharide, produced by the enzymic activity of *Bifidobacterium bifidum*, reduces *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection in mice. *J Med Microbiol*. 2009 Jan 1;58(1):37–48
- Shlim DR. Looking for Evidence that Personal Hygiene Precautions Prevent Traveler's Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2005 Dec 1;41(Supplement 8):S531–5.
- Shoaf-Sweeney KD, Hutkins RW. Chapter 2 Adherence, Anti-Adherence, and Oligosaccharides. In: *Advances in Food and Nutrition Research* [Internet]. Elsevier; 2008 [cited 2016 Dec 27]. p. 101–61. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043452608004026>
- Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's Diarrhea: A Clinical Review. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):71–80
- Vulevic J, Drakoularakou A, Yaqoob P, Tzortzis G, Gibson GR. Modulation of the fecal microflora profile and immune function by a novel trans-galactooligosaccharide mixture (B-GOS) in healthy elderly volunteers. *Am J Clin Nutr*. 2008 Nov 1;88(5):1438–46.