

VALUTAZIONE CLINICA PRELIMINARE DELL'AZIONE DI *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS*, CEPPO "LB" TERMO-INATTIVATO LIOFILIZZATO, NEL TRATTAMENTO DELLA DIARREA ACUTA E CRONICA NEL CANE E NEL GATTO

MASSIMO GUALTIERI, Med. Vet., PhD

*Professore Associato - Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie
Sezione di Clinica Chirurgica, Facoltà di Medicina Veterinaria
Università degli Studi di Milano - Via Celoria, 10 - 20133 - Milano*

Riassunto

Obiettivi: In medicina umana l'impiego di probiotici ha assunto un ruolo di primaria importanza nel trattamento della diarrea acuta del bambino e dell'adulto. Studi sperimentali condotti sul ratto e sul cane sano hanno dimostrato l'efficacia della somministrazione orale di tali sostanze sia dal punto di vista nutrizionale che terapeutico. Obiettivo del presente lavoro è quello di valutare l'efficacia clinica del probiotico *Lactobacillus acidophilus* (Enterolac®) nel trattamento della diarrea acuta o cronica del cane e nel gatto.

Materiali e metodi: Lo studio clinico preliminare è stato condotto su 27 cani e 3 gatti che presentavano diarrea acuta o cronica di qualsiasi natura da almeno 10 giorni. Non erano inclusi pazienti con febbre e/o grave compromissione delle condizioni generali. Enterolac® veniva somministrato a partire dal giorno successivo alla visita iniziale e per tutto il periodo necessario (7-10 giorni) al completamento delle indagini diagnostiche, al dosaggio di 7,5 g/10 kg/die come unico trattamento, e sospeso dopo 72 ore in assenza di un miglioramento della sintomatologia.

Risultati: Nel 60% dei soggetti trattati la diarrea si arrestava entro 72 ore dall'inizio del trattamento. In 12 casi (40%) non si osservava alcun miglioramento.

Conclusioni: L'efficacia clinica di Enterolac® nel 60% dei pazienti trattati nella presente valutazione clinica preliminare consente di giudicare positivamente l'utilizzo del probiotico nel trattamento sintomatico della diarrea nel cane e nel gatto, stimolando ulteriori futuri approfondimenti in merito.

Summary

Objective: In human medicine probiotics have become of primary importance in the treatment of children and adults' acute diarrhea. Experimental studies on rats and healthy dogs demonstrated the nutritional and therapeutic efficacy of the oral administration of probiotics. Objective of this study was to evaluate the efficacy of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* (Enterolac®) in the treatment of acute or chronic diarrhea in dogs and cats.

Material and methods: The preliminary clinical study was conducted on 27 dogs and 3 cats with acute or chronic diarrhea of any causes and of at least 10 days duration. Patients with fever and/or severe general illness were not included. Enterolac® was administered (7.5 g/10 kg/die) as unique treatment starting the day after the initial visit and for all the time necessary for diagnosis (7-10 days), and suspended after 72 hours if no clinical improvement was observed.

Results: Enterolac® stopped the diarrhea in 60% of patients within 72 hours. No clinical improvement was observed in 40% of cases.

Conclusions: The clinical efficacy of Enterolac® in the majority of patients of this preliminary clinical study allows to positively judge the use of the probiotic in the symptomatic treatment of diarrhea in dogs and cats, prompting additional studies.

INTRODUZIONE

La diarrea è definita come un aumento di frequenza, contenuto liquido o volume delle feci. La forma acuta è caratterizzata dall'insorgenza improvvisa di diarrea di breve durata (3 settimane o meno), liquida o liquido-mucoide che può essere, nei casi gravi, francamente emorragica.

Nel cane e nel gatto, la diarrea acuta può essere causata da indiscrezioni o intolleranza alimentare, farmaci e tossine, parassiti intestinali, agenti infettivi (virus, batteri, rickettsie) e disordini sistemici o metabolici^{27,33,40,48,51}.

L'indagine diagnostica in corso di diarrea acuta non deve essere eccessivamente approfondita. Importante è però il riconoscimento di parassiti ed enteropatogeni che richiedono una terapia specifica ed identificare le patologie di interesse chirurgico che potrebbero gravemente compromettere la salute del paziente (es. corpi estranei, intussuscezione, neoplasie, ecc).

La terapia delle enteropatie del cane e del gatto si diversifica in funzione della natura acuta o cronica della patologia. La terapia delle forme acute (che in genere sono forme autolimitanti) consiste in un trattamento sintomatico con agenti antidiarroidici (analgesici narcotici, anticolinergici, antispastici, antisecretori/protettori) o antibiotica in caso di ipertermia^{27,45,48,51}, il cui obiettivo è quello di ripristinare l'omeostasi idro-elettrolitica e acido-basica del soggetto.

La terapia delle forme croniche è invece rivolta all'eliminazione o al controllo della causa che può giocare un ruolo primario o secondario nella genesi della malattia stessa. La strategia terapeutica iniziale delle malattie infiammatorie croniche prevede in genere la manipolazione dietetica seguita, in caso di insuccesso, da una terapia basata su farmaci antinfiammatori-immunosoppressori da soli o associati e farmaci antidiarroidici modificatori della peristalsi che tuttavia richiede una diagnosi specifica o una caratterizzazione istopatologica del processo patologico in atto^{25,45,50,51}.

A causa della continua espansione del problema legato alla resistenza microbica agli antibiotici, la tendenza attuale, sia in medicina veterinaria che umana, è quella di ridurre l'impiego degli antibiotici nel trattamento della diarrea a favore di altre sostanze più "naturali"^{13,18,22,29,30,50}. L'impiego di *probiotici*, *prebiotici* e di *simbiotici*^{26,50}, sembra essere una valida alternativa all'uso degli antibiotici, avendo essi dimostrato di avere una buona efficacia nel trattamento e nella prevenzione di numerose condizioni patologiche caratterizzate da diarrea, sia nell'uomo che sperimentalmente nel ratto^{1,16,19,22,29,30,34,36,46}.

I **probiotici** sono un supplemento dietetico a base di microbi vivi o inattivati che, quando assunto in quantità adeguata, conferisce un effetto benefico all'organismo ospite, migliorando l'equilibrio microbico intestinale^{10,22,24,31,32,39,42,43,47}.

I **prebiotici**, secondo la definizione di Gibson e Roberfroid^{3,17,28,32,35,39,49}, "sono sostanze non digeribili di alcuni alimenti che stimolano l'azione benefica sull'ospite promuovendo la crescita di una o più specie batteriche considerate utili per l'uomo". Si tratta di fibre idrosolubili, non gelificanti, tra le quali le più studiate sono: polisaccaridi non amideici o beta-glucani, fructani, oligofruttosaccaridi (FOS).

I **simbiotici** sono costituiti dall'associazione di probiotico e prebiotico, con effetti favorevoli sull'equilibrio della flora enterica.

Nell'uomo, un recente approccio terapeutico alla diarrea acuta prevede la somministrazione di un probiotico costituito da *Lactobacillus acidophilus* ceppo "LB" termo-inattivato liofilizzato (Lacteol forte®), dunque non vivo come i comuni probiotici. Il prodotto è stato usato come trattamento sintomatico in caso di diarrea acuta del bambino, del lattante e nelle forme croniche dell'adulto. Negli studi effettuati, il medicamento era in grado di arrestare rapidamente la diarrea, agendo fin dal primo giorno di trattamento^{19,30,46}.

Attualmente lo stesso principio sotto forma di *mangime complementare per cani e gatti* è disponibile anche in medicina veterinaria (Enterolac®), anche se in letteratura non vi sono studi clinici che ne valutino l'efficacia in questi animali^{1,14,16}.

Enterolac® è costituito da *Lactobacillus acidophilus* ceppo "LB" termo-inattivato, dai suoi prodotti metabolici liofilizzati e dal mezzo di coltura neutralizzato e liofilizzato. Il prodotto così formulato determina l'induzione di una forte azione inibente l'adesione dei germi patogeni all'epitelio intestinale. Inoltre, essendo costituito da corpi microbici inattivati, agisce da attivatore del sistema immunitario, stimolando le plasmacellule sottomucosali alla produzione di immunoglobuline di tipo A secretorio (IgAs)^{5,7,8,9,11,12,14,15}.

Sulla base dei dati emersi dalla letteratura medica circa l'utilizzo dei probiotici nel trattamento della diarrea dell'uomo^{4,6,13,19,20,21,24,30,36,38,39,41,46,52}, si è inteso valutare clinicamente e in via preliminare l'efficacia di *Lactobacillus acidophilus* ceppo "LB" termo-inattivato liofilizzato nel trattamento della diarrea acuta e/o cronica in 27 cani e 3 gatti.

DESCRIZIONE DELLA VALUTAZIONE CLINICA

MATERIALI E METODI

Nel periodo febbraio 2003 - maggio 2004, 30 soggetti, di cui 27 cani e 3 gatti affetti da diarrea acuta e/o cronica sono stati sottoposti a somministrazione di *Lactobacillus acidophilus* ceppo "LB" termo-inattivato liofilizzato (Enterolac®) al fine di valutare clinicamente l'efficacia nel trattamento sintomatico della diarrea indipendentemente dall'eziologia della condizione patologica in atto e dalle eventuali terapie precedenti. I 27 cani inclusi nella valutazione appartenevano a 14 razze diverse e i meticcini erano i più rappresentati (n=10). L'età era compresa tra 1 e 14 anni (media = 7,7 anni) e il sesso era equamente distribuito. I 3 gatti valutati erano tutti di razza comune europea, di sesso femminile e di età compresa tra 9 e 12 anni (media = 10,3 anni).

Criteri di inclusione - Tutti i soggetti sottoposti al trattamento presentavano diarrea da almeno 10 giorni e con origine dal piccolo e/o dal grosso intestino (Tab. 1). In funzione dei differenti quadri clinici venivano intraprese differenti indagini diagnostiche atte alla definizione della condizione patologica in atto (esame coprologico, esame emocromocitometrico ed ematochimico di base, titolazione di TLI, folati, vit. B12, esame radiografico diretto dell'addome, esame ecografico dell'addome, gastro-duodenoscopia, colon-ileoscopia con biopsia).

Criteri di esclusione - Non erano inclusi pazienti con febbre e/o grave compromissione delle condizioni generali.

Tabella 1

Caso	Specie	Razza	Sesso	Età	Sintomi	Durata sintomi
1	CN	Met	M	14a	DA, GI	10 gg
2	CN	Shitzu	F	3a	DA, PI	21 gg
3	CN	Weimar	F	9a	DA, PI	30 gg
4	CN	Meticcio	M	8a	DC, GI	30 gg
5	CN	Meticcio	F	14a	DC, PI	6 mesi
6	CN	Pincher	F	11a	DC, GI	4 mesi
7	CN	Labrador	M	2a	DC, PI	1 anno
8	CN	Labrador	F	2.5a	DC, PI, V	2 anni
9	CN	Meticcio	M	10a	DE, GI	4 mesi
10	CN	Boxer	M	1a	DC, GI	7 mesi
11	CN	WHWT	M	3.5a	DC, PIC	2 mesi
12	CN	Meticcio	M	9a	DC, PI, V	2 mesi
13	CN	Meticcio	M	8a	DC, PI	4 mesi
14	CN	Meticcio	F	10a	DC, GI	5 mesi
15	CN	Staff. Sh	F	2a	DC, PI	8 mesi
16	CN	Meticcio	F	12a	DC, GI	5 mesi
17	CN	Meticcio	F	11a	DE, PI	15 gg
18	CN	Boxer	F	1a	DC, GI	3 mesi
19	CN	Cocher	M	12a	DC, PI	5 mesi
20	GT	Com eur	F	12a	DC, PI	45 gg
21	GT	Com eur	F	9a	DC, PI	7 mesi
22	CN	Fox T.	F	6a	DC, PIC	3 anni
23	CN	Bobtail	F	11a	DA, PI	15 gg
24	CN	Chow	F	13a	DC, PI	15 gg
25	CN	Meticcio	M	13a	DA, PI	10 gg
26	GT	Com eur	F	10a	DA, PI	15 gg
27	CN	Golden	M	1a	DC, PI	6 mesi
28	CN	Dogue B	M	4a	DC, PI, V	3 mesi
29	CN	Collie	M	9a	DC, GI	5 mesi
30	CN	Setter	F	10a	DC, PI	4 mesi

DA = diarrea acuta; DC = diarrea cronica; DE = diarrea emorragica; V = vomito; PI = piccolo intestino; GI = grosso intestino; PIC = piccolo intestino + colon.

Disegno dello studio - Si somministrava Enterolac® in forma di granulato mischiato al cibo, al dosaggio di 7,5 g/10 kg di peso corporeo al dì per 7-10 giorni. Laddove ritenuto necessario, si associava una terapia reidratante (soluzione di Ringer lattato alternata a soluzione di sodio-cloruro 9%) al dosaggio di 40-90 ml/kg (PO o EV in base alla gravità dei sintomi), due volte al giorno.

Enterolac® veniva somministrato a partire dal giorno successivo alla visita iniziale e per tutto il periodo necessario al completamento delle indagini diagnostiche. Non si prescrivevano restrizioni dietetiche o terapie farmacologiche.

Tabella 2

Caso	Risposta a Enterolac®	Diagnosi finale
1	positivo	LPC
2	positivo	LPE
3	positivo	AC intestinale
4	negativo	LPC
5	positivo	IBD
6	positivo	IBD
7	negativo	Allergia
8	positivo	E A-R
9	negativo	Colite aspecifica
10	negativo	Colite ulcerativa
11	positivo	LPE
12	positivo	IBD
13	positivo	IBD
14	negativo	LPC
15	positivo	CE intestinale
16	negativo	LPC
17	positivo	IBD
18	negativo	Colite istiocitaria
19	positivo	IBD
20	negativo	Linfoma
21	negativo	Linfoma
22	negativo	E A-R
23	positivo	LPE
24	positivo	LPE
25	negativo	Rottura coledoco
26	negativo	Linfoma
27	positivo	Allergia
28	positivo	Allergia
29	positivo	AC intestinale
30	positivo	LPE

E A-R = enteropatia antibiotico-responsiva; LPE = enterite linfoplasmacellulare; AC = adenocarcinoma; LPC = colite linfoplasmacellulare; IBD = malattia infiammatoria intestinale; CE = corpo estraneo.

Il trattamento veniva giudicato efficace se seguito dall'arresto del sintomo diarrea entro 72 ore dalla somministrazione del prodotto e se l'arresto si protrasse nel tempo per almeno 10 gg. La diarrea era considerata risolta quando si verificavano almeno due evacuazioni di feci formate o l'arresto della defecazione per 12 ore.

RISULTATI

In 18 casi (60%) la somministrazione di Enterolac® induceva la remissione della sintomatologia, che avveniva

dopo 48 ore in 10 soggetti e tra 48 e 72 ore nei restanti 8, per tutta la durata della somministrazione (Tab. 2). Nella maggior parte di questi soggetti (n = 12), la condizione patologica interessava il piccolo intestino e veniva successivamente diagnosticata come enterite linfoplasmacellulare (LPE) (5 casi), malattia infiammatoria cronica intestinale (IBD) (6 casi) ed enterite antibiotico-responsiva (E A-R) (un caso). Nei rimanenti soggetti che rispondevano positivamente alla terapia si diagnosticava adenocarcinoma del piccolo intestino (2 casi), corpo estraneo (materiale plastico) sub-occludente digiunale (1 caso), LPC (un caso) e allergia alimentare (2 casi).

Il trattamento con Enterolac® veniva sospeso dopo 72 ore in 12 casi (40%) nei quali non si osservava alcun miglioramento della sintomatologia e si procedeva quindi all'impiego di un differente protocollo terapeutico (metronidazolo: 15 mg/kg, OS, BID ± metilprednisolone: 1 mg/kg, OS, SID). Il trattamento con Enterolac® non sortiva alcun effetto in 7 soggetti (3 gatti in cui si poneva successivamente diagnosi di linfoma alimentare e 4 cani cui si diagnosticava: rottura del coledoco, colite istiocitaria, enterite di origine allergica e colite ulcerativa). Nei 5 soggetti rimanenti il modificato protocollo terapeutico induceva un progressivo miglioramento del quadro clinico.

DISCUSSIONE

Indicazioni recenti della medicina umana suggeriscono l'efficacia dei probiotici nel trattamento di numerose patologie. I probiotici sono stati impiegati terapeutamente come immunomodulatori, per migliorare i processi digestivi, abbassare il livello di colesterolo, per trattare l'artrite reumatoide, per la prevenzione del cancro, per migliorare l'intolleranza al lattosio, per prevenire o ridurre gli effetti della dermatite atopica, del morbo di Crohn, della colite ulcerativa, della costipazione oltre che nel trattamento della diarrea acuta o cronica.

I numerosi trial clinici eseguiti hanno fornito risultati molto incoraggianti specialmente per quanto concerne un problema clinico importante quale la diarrea acuta dei lattanti e dei bambini.

Sulla scorta di tali dati, il presente studio clinico preliminare ha inteso valutare gli effetti del probiotico Enterolac® nel trattamento della diarrea acuta e/o cronica degli animali da compagnia.

I 30 casi valutati sono stati trattati esclusivamente con Enterolac® nei 10 giorni successivi la visita clinica. Solo nei soggetti che presentavano disidratazione da media a severa, si associava una terapia reidratante. La durata del trattamento corrispondeva al periodo generalmente necessario al completamento degli esami diagnostici ritenuti necessari nei vari casi per la formulazione della diagnosi. Durante tale periodo, per valutare il più possibile correttamente l'effetto dell'Enterolac®, non si associavano terapie aggiuntive.

Nel 60% dei soggetti trattati, l'effetto clinico di Enterolac® era giudicato positivo, poiché in grado di arrestare la diarrea, presente da almeno 10 giorni, entro 72 ore. La successiva definizione della diagnosi evidenziava la diversa eziopatogenesi della diarrea in questi pazienti (Tabella 2), indicando un'efficacia clinica sintomatica del probiotico

indipendente dalla causa di diarrea. In alcuni casi, quali l'adenocarcinoma del piccolo intestino e il corpo estraneo digiunale, la risposta positiva alla somministrazione di Enterolac® era ancor più inaspettata.

L'efficacia del probiotico può tuttavia essere spiegata comprendendone i diversi meccanismi d'azione indotti localmente in sede intestinale, riconducibili in ultima analisi alla risoluzione dei dismicrobismi intestinali e all'inibizione dell'adesione degli agenti patogeni batterici e virali alla mucosa intestinale^{7,8,9,11,12,13}.

Le proprietà del probiotico che possono indurre la risposta positiva nei soggetti affetti da diarrea sono costituite infatti dall'aumento delle barriere difensive naturali, dallo sviluppo della flora acidogena difensiva e dall'attivazione della risposta immunitaria dell'intestino^{5,10}. Tali effetti si realizzano attraverso quattro differenti meccanismi d'azione.

- 1) Impedimento di tipo sterico all'adesione dei patogeni all'epitelio intestinale.
- 2) Azione batteriostatica diretta. Molti studi hanno dimostrato che i batteri lattici producono sostanze che inibiscono i batteri patogeni. Queste sostanze inibenti sono sia metaboliti (come l'acido lattico) che sostanze solubili antibiotico-simili (batteriocine, lactobiocine). Si pensa che l'incremento di acido lattico possa abbassare il pH intestinale impedendo così la proliferazione di batteri potenzialmente patogeni. La diminuzione del numero di batteri enterotossici ha come conseguenza una riduzione della quantità di tossine ed ammoniaca da essi prodotte nel tratto gastrointestinale.
- 3) Azione attivante la crescita della flora acidogena difensiva. Si pensa che le notevoli quantità di riboflavina presenti nei lattobacilli giochino un ruolo importante nel ripristino della flora acidogena intestinale.
- 4) Immunostimolazione aspecifica della mucosa (incremento della sintesi di IgA secretorie). Numerosi studi hanno dimostrato l'attività immunostimolante degli estratti di *Lactobacillus*. La loro somministrazione dopo termoinattivazione ha mostrato, attraverso l'attivazione dei macrofagi, di proteggere il topo da infezioni indotte sperimentalmente con *Pseudomonas aeruginosa* o *Lysteria monocytogenes*. Incrementando localmente il livello di IgA, Enterolac® sembra migliorare la barriera immunitaria intestinale che gioca un ruolo di primaria importanza nella difesa dell'organismo dagli agenti patogeni^{8,12,19,34,44}.

Inoltre batteri o virus patogeni sono in grado di aderire ai siti recettoriali specifici situati sugli enterociti. A seguito di questo legame, i patogeni invasivi virali o batterici distruggono le cellule mentre i batteri tossigeni producono una tossina che altera il metabolismo ed il trasporto di elettroliti. Enterolac® possiede un meccanismo d'azione specifico dovuto alla proprietà del ceppo LB termoinattivato di aderire tenacemente all'orletto a spazzola degli enterociti. Il *Lactobacillus acidophilus* LB, mediante un suo prodotto metabolico dotato di forte potere adesivo (proteine ponte), aderisce ai villi degli enterociti mentre il suo mezzo di coltura si deposita nei lumi delle cripte. Si forma così una sorta di biofilm che aderisce all'epitelio intestinale impedendo l'adesione dei virus e dei batteri enterotossigeni ed enteroinvasivi^{5,7,8,11,12,14,25,27}.

I molteplici effetti benefici del probiotico, associati alla mancanza di tossicità acuta e cronica e di attività sistemica

e i risultati incoraggianti della presente valutazione clinica preliminare, consentono di giudicare positivamente l'utilizzo di Enterolac® nel trattamento sintomatico della diarrea acuta e cronica nel cane e nel gatto stimolando ulteriori futuri approfondimenti in merito.

Parole chiave

Lactobacillus acidophilus; probiotici; diarrea; cane; gatto.

Key words

Lactobacillus acidophilus; probiotic; diarrhea; dog; cat.

Bibliografia

1. Baillon ML, Marshall-Jones ZV, Butterwick RF: Effects of probiotic *Lactobacillus acidophilus* strain DSM13241 in healthy adult dogs. *Am J Vet Res.* 65(3):338-43, 2004.
2. Batt, R.M. & Hall, E.J.: Chronic enteropathies in the dog. *Journal of Small Animal Practice* 30, 3-12, 1989.
3. Blaut M: Relationship of prebiotics and food to intestinal microflora. *Eur J Nutr.* 41 Suppl 1:111-6, 2002.
4. Borrueal N, Carol M, Casellas F, et al: Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be down-regulated ex vivo by probiotic bacteria. *Gut* 51: 659-664, 2002.
5. Bouvet JP, et al: Nonimmune macromolecular complexes of Ig in human gut lumen. Probable enhancement of antibody functions. *J Immunol.* 1;151(5):2562-71, 1993.
6. Boyle RJ, Tang ML: The role of probiotics in the management of allergic disease. *Clin Exp Allergy.* 36(5):568-76, 2006.
7. Chauviere G, Coconnier MH, Kerneis S, Fourniat J, Servin A.L.: Adhesion of human *Lactobacillus acidophilus* strain LB to human enterocyte-like Caco-2 cells. *J Gen Microbiol.* 38:1689-96, 1992.
8. Chauviere G, Coconnier MH, Kerneis S, Darfeuille-Michaud A, Joly B, Servin AL.: Competitive exclusion of diarrheagenic *Escherichia coli* (ETEC) from human enterocyte-like Caco-2 cells by heat-killed *Lactobacillus*. *FEMS Microbiol Lett.* 70(3):213-7, 1992.
9. Chauviere G, Coconnier MH, Kerneis S, Fourniat J, Servin AL.: Adhesion of human *Lactobacillus acidophilus* strain LB to human enterocyte-like Caco-2 cells. *J Gen Microbiol.* 138(8):1689-96, 1992.
10. Chauviere G.: More on probiotics. *S Afr Med J.* 94(4):238-9, 2004.
11. Coconnier MH, Bernet MF, Kerneis S, Chauviere G, Fourniat J, Servin AL.: Inhibition of adhesion of enteroinvasive pathogens to human intestinal Caco-2 cells by *Lactobacillus acidophilus* strain LB decreases bacterial invasion. *FEMS Microbiol Lett.* 110(3):299-305, 1993.
12. Coconnier MH, Bernet MF, Chauviere G, Servin AL.: Adhering heat-killed human *Lactobacillus acidophilus*, strain LB, inhibits the process of pathogenicity of diarrhoeagenic bacteria in cultured human intestinal cells. *J Diarrhoeal Dis Res.* 11(4):235-42, 1993.
13. Doron S, Gorbach SL: Probiotics: their role in the treatment and prevention of disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 4(2):261-75, 2006.
14. Fourniat J, Djabali Z, Maccario J, Bourlioux P, German A.: Effect of the administration of killed *Lactobacillus acidophilus* on the survival of suckling mice infected with a strain of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Ann Rech Vet.* 17(4):401-7, 1986.
15. Fourniat J, Colombari C, Linxé C, Karam D.: Heat-killed *Lactobacillus acidophilus* inhibits adhesion of *Escherichia coli* B41 to He-La cells. *Ann Rech Vet.* 23(4):361-70, 1992.
16. Fuller, R.: Probiotics in man and animals. *J. Appl. Bacteriol.* 66:365-378, 1989.
17. Gibson R.G. and Roberfroid M.B.: Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing concept of prebiotics. *J. Nutr.* (125):1404-1412, 1995.
18. Gill HS, Guarner F: Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgrad. Med. J.* 80: 516-526, 2004.
19. Giochetti D, et al: Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 124: 1202-9, 2003.

l'otologico di prima scelta

amode.it

MARCHIO REGISTRATO

- **Potente azione antimicotica e battericida su gram + e gram -**
- **Basso rischio di resistenza e non ototossico**
- **Attività acaricida**
- **Azione rapida: remissione dei sintomi in soli 7 giorni**



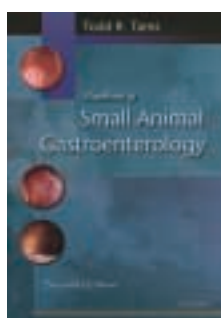
Via M. Buonarroti, 23
Cologno Monzese - MI

JANSSEN
DIVISIONE ANIMALI
Divisione della Janssen-Cilag SpA

20. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA et al.: Lactobacillus GG Administered in Oral Rehydration Solution to Children with Acute Diarrhea: A Multicenter European Trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 30(1):54-60, January 2000.
21. Guandalini S: Probiotics for children: use in diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 40(3):244-8, 2006.
22. Guarner F, Schaafsma GJ.: Probiotics. *Int J Food Microbiol* 39:237-8, 1998.
23. Guilford G. Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases. In: Srombek's Small Animal Gastroenterology, III edizione, W.B. Saunders Company, 451-486, 1996.
24. Isolauri E, Kirjavainen P V, Salminen S: Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation?. *Gut*, 50 Suppl 3:III54-9, 2002.
25. Jergens AE: Chronic diarrhoea. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology. Ed by Hall EJ, Simpson JW, Williams DA – BSAVA, Gloucester, 2005, pp.82-86.
26. Kanauchi O, Mitsuyama K, Araki Y, Andoh A: Modification of intestinal flora in the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des*. 9(4):333-46, 2003.
27. Leib MS: Acute diarrhoea. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology. Ed by Hall EJ, Simpson JW, Williams DA – BSAVA, Gloucester 78-81, 2005.
28. Manning TS, Gibson GR: Microbial-gut interactions in health and disease. *Prebiotics*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 18(2):287-98, 2004.
29. Marteau P, Seksik P, Jian R: Probiotics and intestinal health effects: a clinical perspective. *Br J Nutr*, 88 Suppl 1:S51-7, 2002.
30. McNaught, C.E. & MacFie, J.: Probiotics in clinical practice: a critical review of the evidence. *Nutr. Res*. 21:343-353, 2001.
31. Menard S, Candah C, Bambou J C, et al: Lactic acid bacteria secrete metabolites retaining anti-inflammatory properties after intestinal transport. *Gut*, 53: 821-828, 2004.
32. Novak J, Katz JA: Probiotics and prebiotics for gastrointestinal infections. *Curr Infect Dis Rep*, 8(2):103-9, 2006.
33. Ooms L, Degryse A: Pathogenesis and pharmacology of diarrhea. *Vet Res Commun* 10:355-397, 1986.
34. Reid G, Burton J.: Use of Lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect*. 4(3):319-24, 2002.
35. Roberfroid MB: Health benefits of non-digestible oligosaccharides. *Adv Exp Med Biol*, 427:211-9, 1997.
36. Rolfe, R.D.: The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J. Nutr*. 130:396S-402S, 2000.
37. Rutgers, H.C., Batt, R.M., Elwood, C.M. & Lamport, A.: Small intestinal bacterial overgrowth in dogs with chronic intestinal disease. *Jour Vet Med Ass* 206, 187-193, 1995.
38. Saavedra, J.M. et al.: Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 344, 1046-1049, 1994.
39. Saavedra J.M., Tschernia A.: Human studies with probiotics and prebiotics: clinical implications. *British Journal of Nutrition*, Volume 87, Supplement s2, pp. 241-246(6) May 2002.
40. Sancak AA, Rutgers HC, Hart CA, Batt RM.: Prevalence of enteropathic Escherichia coli in dogs with acute and chronic diarrhoea. *Vet Rec*. 24:154(4):101-6, 2004.
41. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et al: Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*; 6(6):374-82, 2006.
42. Shanahan F.: Probiotics and inflammatory bowel disease: is there a scientific rationale? *Inflamm Bowel Dis*. 6(2):107-15, 2000.
43. Shanahan F.: Probiotics in inflammatory bowel disease-therapeutic rationale and role. *Adv Drug Delivery Res* 56: 809-818, 2004.
44. Sharpe E., Hill L.R., Lapage S.P.: Pathogenic Lactobacilli. *J. Med. Microbiol.*, 6:281-286, 1973.
45. Sherding RG, Johnson SE: Diseases of the intestine. In: Birchard SJ, Sherding RG: *Sounders manual of small animal practice*. Ed by Sounders, Philadelphia, 687-714, 1994.
46. Simakachorn N et al: Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed Lactobacillus acidophilus LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. *Jour Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000 Jan;30(1):68-72. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30(2):228, 2000.
47. Sullivan A, Nord CE: Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Intern Med*, 257(1):78-92, 2005.
48. Triolo A, Lappin MR: Acute medical diseases of the small intestine. In: Tams TR: *Handbook of small animal gastroenterology*. Ed by Sounders, Philadelphia, 2003, pp. 195-210.
49. Van Loo JA: Probiotics promote good health: the basis, the potential, and the emerging evidence. *J Clin Gastroenterol*. 38(6 Suppl):S70-5, 2004.
50. Westermarck E, et al: Tylosin-responsive chronic diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med*. 19(2):177-86, 2005.
51. Willard MD: Manifestazioni cliniche delle patologie gastrointestinali. In: Nelson RW, Couto CG: *Medicina interna del cane e del gatto*. Ed Elsevier Italia, 442-475, 2006.
52. Yan F, Polk DB: Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 277: 50959-50965, 2002.

EDIZIONI VETERINARIE

Per ordini e informazioni: Tel. 0372/403507 - Fax 0372/457091 E-mail editoria@evsrl.it - www.evsrl.it



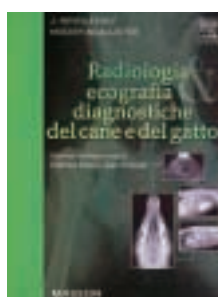
T.R. TAMS
"Handbook of Small Animal Gastroenterology"
 2ª ed. 2003 Saunders
 Listino € 69,95
 Scontato € 59,00



E.J. HALL
"BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology"
 2ª ed. 2005 BSAVA
 Listino € 121,50
 Scontato € 103,00



P. BARGELLINI - S. FANFONI -
 P. FONTI - G. RUBINI - H.U. ZEYEN
"Atlante di Ecografia addominale del Cane e del Gatto"
 1ª ed. 2006 Poletto Editore
 Listino € 130,00
 Scontato € 111,00



KEALY-MCALLISTER
"Radiologia & Ecografia Diagnostiche del Cane e del Gatto"
 1ª ed. italiana
 2006 Elsevier-Masson
 Listino € 149,00
 Scontato € 127,00